

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ

**İYONİZAN RADYASYONLA OLUŞTURULAN
DENEYSEL KATARAKT MODELİNDE
CURCUMİNİN ROLÜ**

(Doktora Tezi)

Seher ÇİMEN ÖZGEN

EDİRNE-2010

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ

**İYONİZAN RADYASYONLA OLUŞTURULAN
DENEYSEL KATARAKT MODELİNDE
CURCUMİNİN ROLÜ**

(Doktora Tezi)

Seher ÇİMEN ÖZGEN

Destekleyen Kurum: TÜBAP-2008/87

Tez No:

EDİRNE-2010

TEŐEKKÜR

Emektar hocam Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ'ye, bilimsel katkılarını ve güler yüzünü esirgemeyen, hocam Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ'ye, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL, Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ'a, çalışmamın istatistiklerinde yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN'a, çalışmamın çeşitli adımlarını destekleyen hocalarım, Doç. Dr. Cem UZAL'a, Yrd. Doç. Dr. Ömer BENİAN'a, Doç. Dr. Hakan ERBAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Arzu VARDAR'a, Araő. Gör. Dr. Özgür GÜNDÜZ'e ve maddi olarak sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teőekkürlerimi sunarım. Bana güvenen, sabrını esirgemeyen sevgili aileme ve çalışmamda dolaylı olarak katkısı olan herkese őükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
RADYASYONDA TEMEL KAVRAMLAR	3
SERBEST RADİKALLER	7
RADYOPROTEKTİF AJANLAR	10
ANTIÖKSİDANLAR	12
KATARAKT	15
CURCUMİN	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
BULGULAR	32
TARTIŞMA	42
SONUÇ	52
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
ŞEKİLLER LİSTESİ	66
ÖZGEÇMİŞ	68
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CAT	: Katalaz
⁶⁰Co	: Kobalt 60
Curcumin I	: Curcumin
Curcumin II	: Demetoksicurcumin
Curcumin III	: Bisdemetoksicurcumin
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Dezoksiribonükleik asit
GST	: Glutatyon-s-transferaz
GSHPx	: Glutatyon peroksidaz
GSH	: Redükte glutatyon
GRD	: Glutatyon redüktaz
Gy	: Gray
H[•]	: Hidrojen radikali
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
ig	: İntragastrik
ip	: İntraperitoneal
iv	: İntravenöz
LET	: Lineer enerji transferi
LOC	: Lens opacities classification system
MDA	: Malondialdehit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
OH[•]	: Hidroksil radikali

O₂⁻	: Super oksid anyonu
ROM	: Reaktif oksijen radikalleri
SOD	: Süper oksit dismutaz
TBA	: Tiyobarbitürik asit
THC	: Tetrahidocurcumin
UV	: Ultraviyole
γ	: Gamma
4-HNE	: 4-hidroksinonenal

GİRİŞ VE AMAÇ

Yeryüzündeki bütün canlılar ömürleri boyunca sürekli olarak, doğal ya da yapay radyasyon kaynaklarından yaşadıkları çevreye yayılan iyonlaştırıcı radyasyonların etkisi altındadırlar. Bu sebeple, söz konusu radyasyonlarla canlı sistemler arasındaki etkileşimlerin araştırılması ve anlaşılması büyük önem taşır. Fizikokimyasal değişikliklerle, biyolojik etkilerin ortaya çıkışı arasındaki süre boyunca gelişen olayların neler olduğunu araştırmak, temel bilim olarak radyobiyojinin konusu olup; uygulama ve korunma açısından da önem taşır (1-3).

Günümüzde radyoaktif izotopların ve radyasyonun; temel bilim, tıp, tarım, endüstri, enerji ve diğer uygulama alanlarında kullanılışı çok geniş boyutlara ulaşmıştır. Tıpta radyoaktif izotoplar ve radyasyon, çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla, çeşitli lezyon ve oluşumların vücuttaki yerlerini saptamak için radyasyondan yararlanan radyoloji, daha çok radyoaktif izotopların kullanılması ile ilgilenen nükleer tıp ve özellikle tümörlerin radyasyonla tedavisine yönelik radyoterapi bu yaygın uygulamaları kapsayan uzmanlık alanlarıdır (1,4).

X ışınları 1895 yılında Wilhelm Conrad Roentgen tarafından bulunmuştur. 1896 ve 1898 yıllarında, uranyum ve radyumun radyoaktif özellikleri keşfedilmiştir. Bunlar X ışınlarına çok benzeyen gamma (γ) ışınları yayan doğal radyoaktif izotoplardır. Ancak bu ışınların yararlı etkisi beklenirken, normal dokularda hasar verici etkiye de sahip olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu hasarlar hücre içi mekanizmalar tarafından tamir edilebildiği halde, bazen öldürücü de olabilmektedir (1,5-7).

Radyoterapide, derindeki dokulara girebilen ve hasta hücrelerin ölümüne yol açan yüksek enerjili X ışını kaynakları, partikül akseleratörleri ve Kobalt 60 (^{60}Co) kaynaklarından

elde edilen iyonlaştırıcı radyasyon kullanılır.

Radyasyonun birçok biyolojik sistem ve organ üzerine etkileri mevcuttur. Bu etkiler; dokuların radyasyona duyarlılığına, yaşa, cinsiyete, toplam doza, tedavi sayısı ve süresine bağlıdır. Dokuların radyosensivitesi ise; dokudaki az diferansiye hücrelerin ve aktif mitotik hücre sayısının fazlalığına, hücrenin aktif proliferasyonunda kalış süresine bağlıdır (8-13).

Katarakt, göz hastalıkları içinde en sık rastlanılan ve görmeyi azaltıcı nedenlerin başında gelen bir lens hastalığıdır. Radyasyonun gözdeki etkilerinden biri katarakt oluşumudur. Etkiler direkt doz ile ilişkilidir ve bütün radyasyon tiplerinde gelişir. Katarakt multifaktöriyel bir hastalık olmasına rağmen, erişkinde görülen modelinde oksidatif stres başlatıcı bir faktör olarak tanımlanmıştır (14-17).

İyonizan radyasyona maruz kalmanın serbest radikallerin oluşumuna neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tioller ve fazla miktarda sülfidril içeren bileşikler, vitamin A, C, E ve L-karnitin gibi antioksidan maddeler, oluşan serbest radikalleri süpürerek radyasyon hasarına karşı koruyucu etki oluştururlar (18-21).

Birçok araştırmacı çeşitli kimyasal bileşiklerin radyasyon hasarına karşı koruyucu etkileri üzerinde çalışmaktadır. Bu koruyucu etkinlik insanlarda radyasyondan kaynaklanan hasarın azaltılabilmesi ve radyoterapinin yan etkilerine karşı profilaktik tedavi seçeneği sunması bakımından umut vaat etmektedir. Günümüzde radyasyona bağlı gelişen istenmeyen etkilerin azaltılması, hatta ortadan kaldırılması; tek tedavi yöntemi cerrahi olan kataraktın geciktirilmesi ya da önlenmesi için çeşitli tedavi yöntemleri, deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarla daha da önem kazanmaktadır.

Şu ana kadar, bir antioksidan olan curcuminin radyasyonla oluşturulan deneysel katarakt modeli üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Antiinflamatuvar, antioksidan ve antitümöral etkiye sahip curcuminin radyasyon hasarını engelleyici etkileri olabileceğini düşünerek; sıçanlara uygulanan γ radyasyonun, lens dokusunda meydana getirdiği hasarda, curcuminin koruyucu etkisi olup olmadığını değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

RADYASYONDA TEMEL KAVRAMLAR

Radyasyonu en temel anlamda “ortamda yol alan enerji” olarak tanımlamak mümkündür. Doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjileri de “radyasyon” olarak adlandırılır.

Yüksek hızda partiküllerin ve elektromanyetik dalgaların enerjisi olarak tanımlanan dalga ve parçacık tipi radyasyon da, "iyonize ve iyonize olmayan" olmak üzere iki gruba ayrılır (1,3). İyonizasyon, bir fiziksel veya kimyasal etmenle elektronun atomdan ayrılması olayıdır. Olaya neden olan etmen fiziksel bir faktör olan radyasyondur, bu büyüklükte enerjiye sahip olan radyasyonlara “iyonizan radyasyonlar” denilmektedir. X ve γ ışınları ile alfa ve beta partikülleri, elektronlar, protonlar ve nötronlar iyonize radyasyon tiplerini oluştururlar. İyonize olmayan radyasyonda ise; enerji seviyesi yeterli olmadığından, atom yörüngesinde meydana gelen değişim, organizmada büyük bir farklılaşma oluşturmaz. Bu radyasyona örnek olarak görünen ışığı, radyo-televizyon, ultraviyole (UV) ve mikrodalgaları gösterebiliriz (1,2).

Radyasyonun Canlıdaki Etkime Basamakları

İyonlaştırıcı radyasyonların canlı maddede oluşturduğu iyonlaşma ve uyarılma olaylarının yol açtığı fizikokimyasal değişiklikler, bir saniyeden daha kısa sürede olup biter. Oysa bu fizikokimyasal değişikliklerin doğurduğu biyolojik sonuçların ortaya çıkabilmesi zaman alır (1,4).

Radyasyon etkimesinin ilk basamağı olan "fiziksel basamak", iyonlaştırıcı

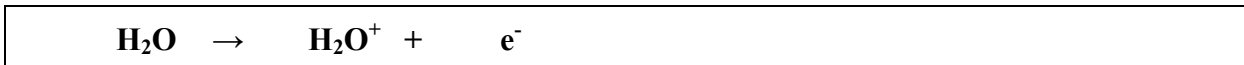
radasyonlar ile canlı dokuların atom ve molekülleri arasındaki ilk etkileşimleri kapsar. Bu basamakta bir elektron saniyeler içinde dezoksiribonükleik asit (DNA) molekülünden ve hücreden geçerken, diğer moleküllerde iyonlaşma ve uyarılma olayları meydana gelir. Ortaya çıkan serbest elektronlar, diğer komşu atomlarda da iyonlaşmalara yol açarak, "zincirleme iyonlaşma" oluşturur.

Radyasyon etkimesinin ikinci basamağı, "kimyasal basamak" olup, birinci basamakta organizmanın hasar görmüş atom ve molekülleri, bu basamakta diğer hücrenel yapılar ile reaksiyona girer. Bunlar, basit veya karmaşık zincirleme reaksiyonlar şeklinde olup, serbest radikalleri oluştururlar.

Organizmada radyasyon etkisi ile oluşan moleküler değişiklikler, olayın "biyolojik basamak" olarak adlandırılan üçüncü basamağını başlatır. Biyolojik basamak, çeşitli hasarlara yol açan enzim reaksiyonları ile başlar ve DNA molekülünde hasarlar oluşur. Bunların bir kısmı onarılabılır, onarılamayanları hücrenin ölümüne yol açabilir (1,2,22,23).

Biyolojik sistemde, radyasyon etkisi ile oluşan olaylar zinciri, eğer radyasyon enerjisinin; DNA, ya da bir enzim molekülü gibi özel bir biyolojik yapı tarafından absorplanması ile başlamışsa, buna "radyasyonun direkt etkisi" adı verilir. Işınlanmış hücrelerde esas hedef DNA'dır ve hücre, özellikle bölünme sırasında radyasyona en duyarlı evrededir (1,11,24).

Canlı maddelerin %70-90'ını su oluşturduğundan, en çok su molekülleri etkilenir. Radyasyon etkisi ile su molekülleri uyarılırlar, pozitif yüklü bir iyon ve bir serbest elektron oluşur.



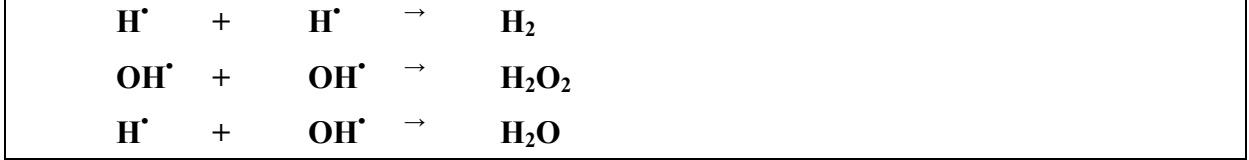
Kısa süre içinde serbest elektron birçok sekonder iyonlaşma olayına yol açarak enerjisini kaybeder ve ortamda su molekülleri tarafından sarılarak hidrat elektron haline geçer. Pozitif yüklü iyondan ise, hidroksil (OH^\bullet) ve hidrojen radikali (H^\bullet) ortaya çıkar.



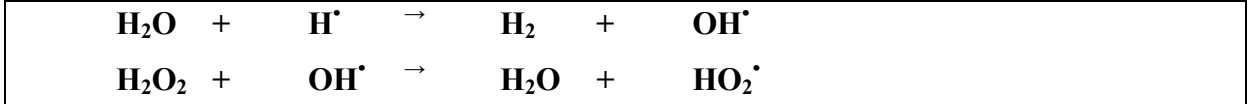
OH^\bullet ve H^\bullet radikalleri sadece suyun iyonlaşması ile gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda oluşmazlar. Su moleküllerinin uyarılması ve uyarılmış molekülün ayrılması ile de

meydana gelebilirler.

OH^\bullet ve H^\bullet radikalleri çok reaktiftirler. Aralarında radikal-radikal reaksiyonlar ve çok toksik hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülleri oluşur.

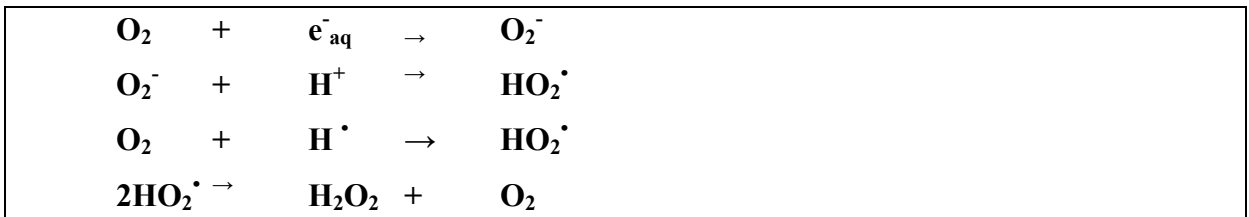


Serbest radikaller bu reaksiyonların dışında diğer su molekülleri ile de reaksiyona girebilecekleri gibi, kendi aralarındaki reaksiyonlar sonunda ortaya çıkan ürünlerle de tekrar reaksiyona girebilirler.



X ve γ radyasyonları gibi, seyrek iyonlaşma olaylarına yol açan radyasyonların etkisi, daha çok indirekt yolla meydana gelir. Canlı madde, yüksek oranda su içerdiğinden, indirekt etkiler direkt radyasyon etkilerinden önemli olup daha büyük hasara yol açar. Ancak biyolojik hasarlar açısından DNA hasarı en önemli olanıdır.

Radyasyonun canlıdaki etkinlik derecesi, ışınlama sırasında oksijenin varlığı ile artmaktadır. Çünkü serbest radikaller oksijen molekülleri ile reaksiyona girerler ve çok hasar verici H_2O_2 oluşur (25).



Terminoloji ve Birimler

Uygulanan radyasyonun dozu, ortaya çıkacak biyolojik etkiyi belirleyen faktörlerden bir tanesidir. Radyobiyolojide radyasyon ölçümü amacı ile genellikle iki temel birim kullanılmaktadır. Bunlar ışınlama birimi ve absorplanan doz birimleridir.

Röntgen ışınlama birimidir yani bir madde üzerine düşen radyasyon enerjisinin miktarını belirler. Bu enerjinin ne kadarının madde tarafından absorplandığını aksettirmez.

Genellikle X ve γ ışınları için kullanılır. Bir Röntgen, 0°C ve 760 mmHg basıncında 1 cm³ havada bir elektrostatik yük birimlik elektrik yükü taşıyan pozitif ve negatif yüklü iyonları oluşturan X ya da γ radyasyonu miktarı olarak tanımlanır (1,4).

Absorplanan dozu aksettiren eski birim rad'dır. Rad ışınlanan maddenin 1 g'ında 100 erg'lik enerji absorpsiyonu oluşturan radyasyon miktarıdır. Uzun yıllardır Curie, röntgen, rad, rem birimleri ile belirtilen radyasyonun ve etkilerinin saptanmasında, son yıllarda uygulamalarda standart sağlanması açısından *System International* birimleri kullanılmaktadır. Bu çerçevede, rad yerine kullanılan yeni birim Gray (Gy)'dir. Buna göre 1 Gy, rad'ın 100 katı (1 Gy=100 rad) olmaktadır. Bu durumda, rad ile tam olarak eşit olan santigray biriminin kullanılması yararlı bir yoldur.

Lineer enerji transferi (LET) terimi, radyasyonun yolu boyunca birim mesafede maddeye transfer ettiği enerji miktarını gösterir. Farklı tipteki iyonlaştırıcı radyasyonların eşit dozları aynı biyolojik etki oluşturmazlar. Bu durum relatif biyolojik etkinlik terimi ile tanımlanır.

İyonizan Radyasyonun Tıbbi Etkileri

“Radyasyonun canlıda etkime basamakları” başlığı altında bu olumsuz etkilerin dayanakları kısmen açıklanmıştır (3).

1. Moleküler/Hücresel düzeyde etki: Ya direkt olarak DNA zincirinde kırılmalar oluşturur ya da hücre içindeki moleküllerle etkileşerek oksijen radikalleri oluşumunu sağlar. Bu oksijen radikalleri DNA bileşenleri ile etkileşerek bozulmalara yol açar. Her hücre tipinin radyasyona duyarlılığı farklıdır. Sık bölünen ve undiferansiye olan hücrelerin duyarlılığı fazla iken, bölünmeyen ve üst diferansiyasyon gösteren hücrelerin duyarlılığı daha azdır (25).

2. Doku/Sistem düzeyinde etki: Somatik ve genetik olarak incelenebilir.

Somatik etkiler:

a) Non sitokastik-deterministik etkiler: Geniş ölçekte vücut alanının maruziyeti ile oluşur ve oluşum için bir eşik değer mevcuttur. Doz arttıkça hasar miktarı artar. Erken (eritem, pnömoni, vb.) ve geç (katarakt, akciğer fibrozisi, infertilite vb.) dönem etkiler olarak iki ana alt gruba ayrılır.

b) Sitokastik-non deterministik etkiler: Sadece birkaç hücrenin bile etkilenmesi ile gelişebilir. Eşik değer yoktur, doz arttıkça hasar oranı artmaz ancak etkilenen birey sayısı artar (lösemiler, kanserler, genetik mutasyonlar). Oluşan mutasyonların veya kanserlerin

doğal yollarla oluşanlardan bir farkı yoktur.

Genetik etkiler:

Bu tip etk, organizmanın üreme hücrelerinde bulunan kromozomların radyasyon maruziyeti sonucu hasarlanması ile oluşur. Böylece hasar bireyde değil çocuklarında ortaya çıkar ve sonraki kuşaklara da aktarılabilir. Bu etkiler sitokastik tipte etkilerdir.

SERBEST RADİKALLER

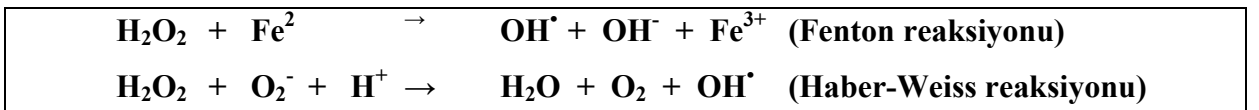
İyonlaştırıcı radyasyonların etkisinin kimyasal kademesinde serbest radikaller önemli bir yer tutar. Serbest radikaller iyonların veya uyarılmış moleküllerin ayrılmaları sonucunda oluşan, dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir elektrona sahip ve genellikle elektriksel açıdan yüksüz atom ya da moleküllerdir. Hemen her zaman, iyon çiftlerinin oluşumu ile radyasyon etkisi ile ortaya çıkan son kimyasal ürünler arasındaki ara kademeyi oluştururlar. Son derece reaktifler çünkü eşleşmemiş elektronların bir başka radikalın aynı durumdaki elektronu ile eşleşerek kararlı hale gelmek eğilimleri vardır. Bu sebeple serbest radikaller, elektron alıcı ya da elektron verici özelliklere sahiptir.

Aerobik metabolizmaya sahip memelilerde başlıca serbest radikal kaynağının oksijen türevi radikaller olduğu kabul edilmektedir. Yapısı itibariyle radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tabirle reaktif oksijen radikalleri (ROM) akla gelmelidir. Söz konusu radikallerin başlıcaları oksijenin dokularda belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidleyici nitelikli oksijen metabolitleri olan aşağıdaki üç maddedir:

Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH^*) (26).

O_2^- kendisi direkt olarak zarar vermez. Önemi H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasından kaynaklanır.

H_2O_2 serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Demir ve diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalının varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en zarar verici ROM olan OH^* 'ni oluşturur. OH^* olasılıkla ROM'ların en güçlüsüdür.



Oksijen kullanan her canlı nefes alma işlemi sırasında serbest radikaller olarak bilinen moleküller üretirler. Ancak hücrelerde hiperoksi olmaksızın da, fizyolojik veya patolojik

olaylar sonucunda serbest radikaller meydana gelir. Hiperoksi varsa, bu olayların radikal oluşturması artar. Serbest radikaller yaşam için gereklidir ancak kontrolsüz bırakılırsa hücreler daha çok üretir ve böylece hücrelerin savunma mekanizmaları zayıflar. Serbest radikaller tahrip edici moleküler saldırganlardır. Kimyasal, oksijen ve diğer gaz toksisiteleri, hüresel yaşlanma, fagositik hücrelerin mikroorganizmaları öldürmesi, inflamatuvar hasarlar, makrofajların tümöre verdikleri hasar ve diğer olaylarda genel bir doku zedelenmesi yolu izleyerek etkilerini gösterirler (24,26,27).

Serbest radikaller hücrelerde birkaç yolla oluşabilirler (24):

1. Radyan enerjinin emilmesi (UV, X ışınları): İyonize edici radyasyonun oksiradikallerin üniversal kaynağı olduğu bilinmektedir.

2. Çeşitli fizyolojik olaylar da redüksiyon-oksidasyon reaksiyonları ile oluşurlar. Örneğin normal solunum sırasında moleküler oksijen dört elektron alarak suyu oluşturur. Bu prosedür içinde az miktarda toksik ara maddeler oluşur ve bunların her biri serbest oksijen radikali olan H_2O_2 , O_2^- , OH^* dir. Yine aktive polimorfonükleer lökositlerden nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimi yardımıyla süperoksit oluşur.

3. Demir ve bakır gibi bazı metal iyonları hücre içi reaksiyonlar sırasında elektron alarak veya vererek serbest radikal oluşumunu katalize ederler.

4. Nitrik oksit, endotel hücreleri, makrofajlar, nöronlar ve diğer birçok hücre tarafından oluşturulan bir kimyasal medyatör olup, serbest radikal olarak görev yapar. H_2O_2 , O_2^- , OH^* hücre içinde üretilen başlıca serbest radikallerdir. Bunlar nitrik oksit ile etkileşerek reaktif azot ara bileşiklerini oluştururlar. Bu potent medyatörlerin hücre dışına salınımı; inflamatuvar yanıtın oluşmasına sebep olur. Yüksek miktarda salındıklarında hücre hasarına yol açarlar (27,28).

Mitokondrideki elektron transport zinciri reaksiyonları, endoplazmik retikulumdaki karma fonksiyonlu oksidaz sistemi, sitoplazmada ksantin oksidaz, dopamin beta hidroksilaz, D-aminoasit oksidaz, urat oksidaz gibi enzimlerin etkinliği, prostaglandin sentetaz ve lipooksijenazların faaliyeti, peroksizomlarda ve lizozomlardaki metabolik olaylar endojen olarak serbest radikal oluşumuna yol açmaktadır. Organizmada serbest radikal reaksiyonlarını artıran eksojen kaynaklar ise diyetel ve çevresel faktörler ve ilaçlar olmak üzere başlıca üç grupta toplanabilir (29-31).

Redükte glutatyon (GSH): Hücre membranlarını geçmemesine rağmen biyolojik sıvılardaki antioksidan konsantrasyonu sistemik uygulama ile arttırılabilmektedir. GSH'ın tiolik grubu direkt olarak H_2O_2 , O_2^- , OH^* radikalleri ile; sülfidril grubu alfoksil radikalleri ve hidroperoksitlerle reaksiyona girmekte ve alkollerini oluşturmaktadır. Buna ek olarak GSH

selenyum içeren glutatyon peroksidazın (GSHPx) ve glutatyon transferazın (GST) substratıdır. GSH, serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonunda önemli rol oynamaktadır. GSH hücre membranı lipit komponentleri üzerine koruyucu etkisi nedeniyle lipit peroksidasyonunu engellemektedir (27,28,32,33).

Organizmada, serbest radikallerin zararlı etkileri oluşmadan etkisizleştirilmelerini sağlayan güçlü bir savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık savunma azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa, denge bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu zararlı etkiler şöyle sıralanabilir:

- DNA'nın tahrip olması,
- Nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımı,
- Tiollere bağımlı enzimlerin yapısının ve tiol/disülfid oranının değişmesi,
- Protein ve lipidlerde kovalent bağlara yol açması,
- Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasında değişiklikler,
- Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
- Proteinlerin parçalanması ve tekrar yapımının artması,
- Lipid peroksidasyonunun ve zar yapısının değişmesi,
- Kollojen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksidoredüksiyon olaylarının bozularak, kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşumu (27,29,30,34).

Serbest Radikallerin Biyomoleküller Üzerine Etkileri

Membran lipidlerine etki: Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan, membran yapısındaki doymamış uzun zincirli yağ asitlerinin oksidatif yıkımını içeren kimyasal bir olaydır. Bu kimyasal olay, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehit (MDA) miktarı tiyobarbitürik asit (TBA) testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (24,27,28,32).

Proteinler üzerine etki: Proteinlerde aşırı serbest radikal birikimi sonucu hücre canlılığının önemli ölçüde etkilenmesi ya da belirli proteinlerin spesifik bölgeleri üzerinde serbest radikallerin yoğunlaşması sonucu fonksiyon kaybı şeklinde gelişir. Sonuçta sülfür ve karbon merkezli radikaller olur. Proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Normal

fonksiyonlarını yerine getiremezler (32,35-37).

Karbonhidratlar üzerine etki: Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bir okzoaldehit olan gliokzil; DNA ve proteinlere bağlanabilme ve çapraz bağlar oluşturma özelliğinden dolayı antimitotiktir. Karsinojenez ve yaşlanmada da rol oynar (27).

RADYOPROTEKTİF AJANLAR VE MEKANİZMASI

Radyoprotektörler, canlıyı radyasyona karşı olduğundan daha dirençli hale getiren ve onu koruyan maddelerdir. Bazı maddeler hücrelerin radyasyon duyarlılıklarını etkilemedikleri halde canlıyı bütün olarak korurlar. Çünkü bunlar vazokonstriksiyona yol açarak ya da normal metabolik süreçleri etkileyerek kritik organların oksijen konsantrasyonlarını düşürürler. Hücreler hipoksik koşullarda X ışınlarına karşı direnç kazanacakları için, bu olay bir koruma sağlayabilir. Sodyum siyanür, karbon monoksit, epinefrin, histamin ve serotonin bu tür maddelere örnektir (1,12,24,30,35). Bugüne kadar birçok radyoprotektör saptanmıştır. Bunların ortak özelliği iki ya da üç karbonlu bir düz zincir ile, bu zincirin bir ucunda serbest bir sülfidril grubu, diğer ucunda da amin ya da guanidin gibi kuvvetli bazik bir gruptan oluşmalarıdır. Sülfidril grubunun X ve γ ışınlarına karşı etkin bir koruyucu olduğu bilinmektedir ve bu etkinin radikal yakalama özelliğine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Sülfidril grupları oksijen yerine serbest radikalle birleşerek bu reaksiyonu bloke ederler. Bu sebeple, koruyucu etkileri serbest radikalleri yakalama özelliklerinden kaynaklanır ve oksijen etkisi ile paralellik gösterir (1,5,6,38).

Tiol içeren antioksidan etkili bileşiklerin antioksidatif aktivitesinde hem moleküllerdeki tiol sayısı hem de moleküllerdeki sülfür atomlarının oksidasyon durumu etkili olmaktadır.

SH-CH₂-CH(NH₂)-COOH	Sistein
SH-CH₂-CH₂-NH₂	Sisteamin
NH₂ (CH₂)₃-NH-CH₂-CHS₂.PO₃-H₂	WR2721

Radyoprotektif etki ve ajan tanımlamaları ilk olarak Dale (1942) tarafından terminolojiye sunulmuştur. İnsanlarda kullanılabilecek radyoprotektif etkili ilaçlara yönelik ilk çalışma ise Patt ve ark. (1949) (34) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar üzerindeki bu çalışmada ölümcül dozda ışınlamadan 15 dk önce intravenöz (iv) yolla sülfür içeren sistein

aminoasidi uygulamasının sıçanların yaşam sürelerinde belirgin bir artış sağladığı gözlenmiştir.

Radyoprotektif etki mekanizması ile serbest radikal ürünleri etkisiz hale getirilmeye çalışılır. Serbest radikallerin etkisizleştirilmesi süreci, H_2O_2 , O_2^- ve OH^* gibi radyasyon etkisiyle oluşan su metabolitlerinin, eksojen ya da endojen bir takım ajanları okside etmeleri neticesinde, diğer hücre içi yapılarla etkileşime girme yeteneğinden yoksun kararlı yapıli bileşiklerin oluşması şeklinde özetlenebilir (12,13).

Diğer bir radyoprotektif etki mekanizması, serbest radikale hidrojen atomu bağlanmasıdır. R-H şeklinde sembolize edilen bir molekülün bir radyasyon etkisiyle radikal R metabolitine dönüşmesi halinde, koruyucu etkili ajan, R radikalinin yapısına bir hidrojen atomu ekleyerek kararlı yapıdaki R-H formunun yeniden oluşmasını sağlar.

Karışık disülfid bileşiklerin oluşumu, hücre bölünmesinin yavaşlatılması ve dokularda hipoksi gelişiminin uyarılması diğer bir mekanizmadır. Aminotiollerin koruyucu etkisi, radyasyona maruziyet sonrasında hücreli proteinlerin yapısındaki sülfidril bileşiklerinde okside ve redükte formda sülfür atomlarının oluşumu üzerinden gerçekleşir. Bu durum hücreli proteinin serbest radikal hasarından %50 oranında korunması anlamına gelir (12,13,39).

Tiol ve disülfidler nükleer materyale de bağlanabilir. DNA molekülüne bağlanmaları halinde geri dönüşümlü olarak replikasyonu inhibe eder ve genetik materyalin yapısını stabil vaziyette tutar. Bu durum DNA yapısındaki bozulmanın düzeltilmesine yönelik zaman kazandırır. Koruyucu etkili tiol gruplarının serbest radikallerce oksidasyonu ortamda oksijenin yeterli düzeyde bulunması halinde mümkün olabilir. Oksijenin oksidasyon sürecinde tüketilmesi özellikle hücre içi ortamda oksijen doygunluğunda bir düşüşe yol açar ve bunun sonucunda tiol gruplarının ve hücreli proteinlerin yapısındaki sülfür atomlarının oksidasyonu azalabilir. Yapılan çalışmalarda ortamın hipoksik hale getirilmesinin radyoprotektif etkili olabileceği ve/veya tiol bileşikleri gibi ajanların koruyucu etkilerine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (24,27,29-31,39).

Radyoprotektif ajanlar Tablo 1'deki gibi 4 grupta incelenir. Bunlar tiol bileşikleri, sülfidril içeren bileşikler, analjezikler ve tranklizanlar gibi farmakolojik ajanlar ve WR-1065, WR-2721, vitamin C ve E ve glutatyon gibi diğer radyoprotektif etkili bileşiklerdir (12).

Tablo 1. Radyoprotektif etkili ajanlar (12)

Tiol bileşikleri	Sülfidril içeren bileşikler	Farmakolojik ajanlar	Diğer radyoprotektif ajanlar
▫Sisteamin ▫Sistamin ▫Sistein ▫2-mercaptoethylguanidine	▫Tiourasil ▫Sulfoksidler ▫Tiazolinler ▫Tioürelere ▫Sulfonlar	▫Analjezikler ▫Trankilizanlar ▫Kolinomimetikler ▫Alkol ▫Sempatomimetikler ▫Dopamin ▫Histamin ▫Serotonin ▫Hormonlar ▫Kolşisin ▫Kalsiyum kanal blokörleri	▫ATP gibi nükleik asit türevleri ▫Sodyum fluoroasetat ▫Paraaminopropiopen ▫Melittin ve diğer arı zehiri bileşenleri ▫Endotoksinler ▫Adenozin ▫cAMP ▫Antibiyotikler ▫Lipidler ▫Eritropoetin ▫Siyanid ▫Hidroklorik merkaptoetilamin ▫WR-638 ▫WR-2721 ▫WR-44923

ANTIOKSİDANLAR

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidan denir. Serbest radikal ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunmadığında, hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır. Endojen antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda diyetle alınan antioksidanların destekleyici etkilerine gerek duyulabilir. Kimyasal ajanlar tarafından organizmanın radyasyondan korunması fikrinin temel dayanağı, radikal süpürücü reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir. Serbest radikaller pek çok hastalığın gidişinde, yaşlanma, karsinogenezis ve kanserin cerrahi dışı tedavileri süresince ve

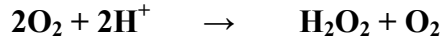
aynı zamanda bu tedavilere bağlı komplikasyonların oluşumunda etkilidir. Bu nedenle, serbest radikallere bağlı hastalıkların tedavisinde antioksidanlar önemli bir tedavi yaklaşımını oluştururlar (29-31,40,41).

Antioksidan etki mekanizmalarının ROM oluşumunun baskılama yoluyla engellenmesi, enzimsel reaksiyonlar aracılığıyla veya doğrudan serbest radikal temizlenmesi, metal iyonlarının bağlanarak radikal oluşumunun önlenmesi, hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri ve temizlenmesi gibi çeşitli Őekilleri bulunmaktadır.

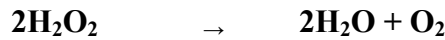
Organizmanın üç tür antioksidan stratejisi vardır:

1. Serbest oksijen radikallerini daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri: Süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve GSHPx gibi enzimlerin uygulanması ya da *in vitro* aktivitelerinin artırılması:

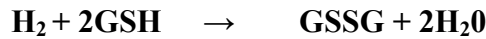
SOD oksijen yıkımını katalize eder ve hidrojen peroksid açığa çıkar:



CAT ise aşağıdaki reaksiyonla peroksidazı yıkar:



GSHPx aşağıdaki reaksiyonu katalize eder:



Glutasyon redüktaz (GRD) aşağıdaki reaksiyonu katalize eder:



O_2^{\cdot} serbest radikal olmasına rağmen fazla reaktif değildir, lipid zar içine geçemez, üretildiği hücre içi bölme içerisinde kalır. O_2^{\cdot} , SOD antioksidan enzimi ile H_2O_2 'ye dönüşür. H_2O_2 , O_2^{\cdot} 'den daha zayıf bir oksitleyicidir. Önemi biyolojik zarlardan geçebilmesinden kaynaklanmaktadır. H_2O_2 , ROM oluşumunda ara madde olarak görev yapar ve yüksek konsantrasyonlarda memeli hücrelerindeki peroksizomlarda CAT aracılığıyla suya ve oksijene, düşük konsantrasyonlarda ise selenyum içeren GSHPx aracılığıyla suya dönüşür (27,28,32).

2. Vitamin A, C, E, selenyum, karnitin, curcumin gibi antioksidan maddeler ile radikallerin yakalanıp nötralize edilmesi: Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya ROM'ları süpürerek lipid peroksidasyonunu ve serbest radikallerin

meydana getirdiği hücre tahribatı önlemiş olurlar (26).

3. Radikal oluşmasını önleyen ve oluşanın yayılmasını engelleyen sistemler: Bunlar H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ anyonundan OH^{\cdot} oluşmasını sağlayan Haber-Weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakır iyonunu hücrede ve plazmada bağlayan ferritin, transferin, laktoferin ve seruloplazmin ve de mitokondrilerde doğal olarak oluşan radikalleri suya indirgeyen mitokondriyel sitokrom oksidazdır.

Tablo 2. Antioksidanların sınıflandırılması (29)

Yapılarına Göre	Enzimler ve enzim olmayan proteinler
Kaynaklarına Göre	Endojen ve ekzojen olanlar
Çözünürlüklerine Göre	Suda ve yağda çözünenler
Yerleşimlerine Göre	İntrasellüler ve ekstrasellüler olanlar

Tablo 3. Antioksidan sistemin başlıca elemanları

Enzimler	SOD, CAT, GST, GRD, GSHPx
Suda Çözünen Antioksidanlar	Glutasyon, C vitamini, ürik asit, glukoz, sistein
Yağda Çözünen Antioksidanlar	E vitamini, beta karoten, bilirubin, flavinoidler
Metal İyonlarını Bağlayan Proteinler	Ferritin, transferrin

Antioksidanları şu şekilde başlıklara ayırabiliriz (Tablo 2-3):

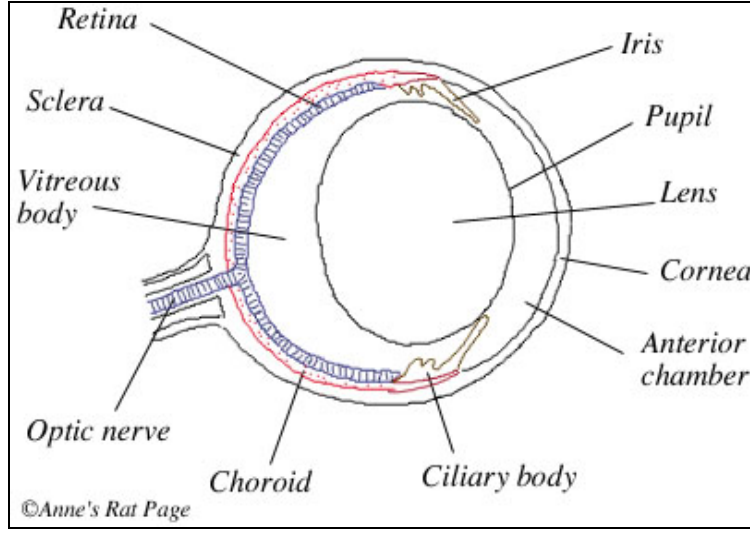
A-Endojen antioksidanlar:

Enzim olanlar: SOD, GSHPx, GST, CAT, hidroperoksidaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi.

Enzim olmayanlar: Melatonin, seruloplazmin, transferin, miyoglobin, ferritin, hemoglobin, bilirubin, glutasyon, sistein, metiyonin, albümin.

B-Eksojen antioksidanlar: Vitaminler, ilaçlar, gıda antioksidanlarıdır. Vitamin E ve C, folik asit, β -karoten, ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri, rekombinant süperoksit dismutaz, asetilsistein, demir redoks döngüsü inhibitörleri, nötrofil adezyon inhibitörleri, sitokinler, barbitüratlar, demir şelatörleri, sodyum benzoat.

KATARAKT



Şekil 1. Lensin Anatomisi (42)

Lensin Anatomisi ve Fiziksel Özellikleri

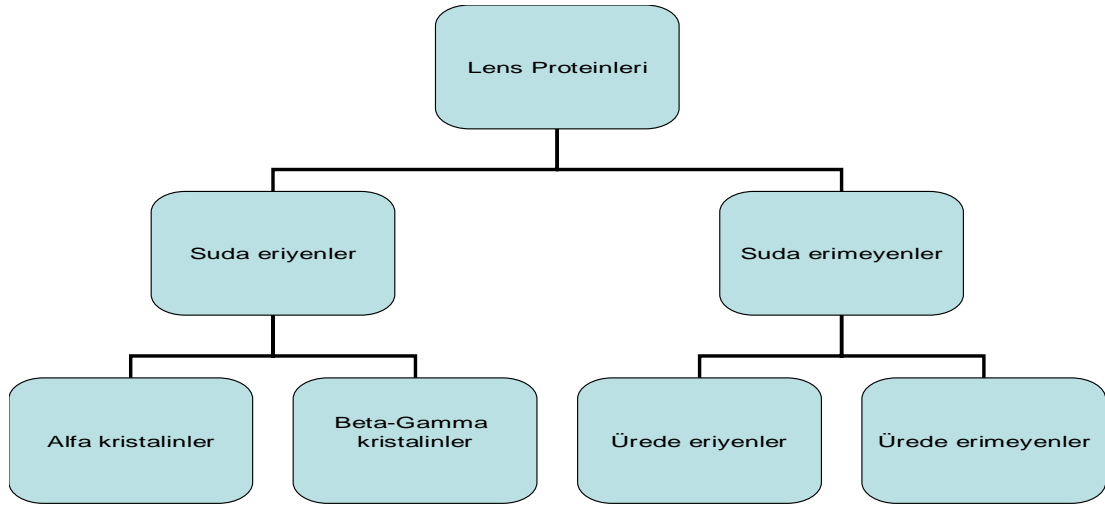
Şekil 1’de görüldüğü gibi, lens vitrenin önünde ve irisin arkasında yer alan, bikonveks, optik ve %65 oranında su içeren kristal bir yapıdır. Lens kristallina fütal gelişim sırasında sinirleri ve damarları kaybolmuş, şeklini değiştirebilen, şeffaf bir dokudur. Lensin primer görevi, ışığı retina üzerine odaklamaktır. Damarsız olması ve çevresindeki yapılarda oksijenin çok az bulunması nedeniyle, metabolizması esas olarak anaerobiktir. Lens yaşam boyu hacim ve ağırlık açısından artış gösterir, epitel germinativ zonundaki hücre bölünmesi ömür boyu devam eder (43,44-46).

Lens Metabolizması

Metabolizmanın hemen tamamı saydamlığın idamesine yöneliktir. Hücre bölünmesi, protein metabolizması, hücresel farklılaşma ve hücresel hemostazın idamesi saydamlığın devamını destekler. Elektrolit dengesinin düzenlenmesi, lensin normal su oranını koruyarak kritik bir rol oynar. Elektrolit dengesi lens hücre membranlarının geçirgenlik özelliklerine ve bazı özel aktif transport mekanizmalarına bağlıdır. Lensin oksidatif hasardan korunması da çok önemli olup karmaşık bazı biyokimyasal mekanizmalar ile lensin oksidatif durumu korunur. Lens metabolizması esas olarak epitelde gerçekleşir ve hücreler arası çok yaygın bir ara birleşim noktaları aracılığıyla lensin derin katmanlarındaki hücrelerin dış katlarla ilişkisi sağlanmaktadır (43,44,46,47).

Lens moleküler yapısında toplam ağırlığının %66’sını su, %33’ünü protein ve geri

kalan %1'ini mineral, peptidler ve amino asitler oluşturur. Organizmadaki yüksek oranda protein (%35) içeren dokudur. Proteinler iki gruba ayrılır: suda eriyen (kristalin) ve suda erimeyen. Suda erimeyenler de kendi içinde ürede eriyen ve ürede erimeyen şeklinde iki gruba ayrılır. Lens proteinlerinin %90'ını suda eriyen proteinler oluşturur. Suda erimeyen grupta ise membran proteinleri, hücre iskeleti proteinleri ile kümelenmiş kristal proteinler yer alır (48-51).



Şekil 2. Lens proteinleri (48)

Şekil 2’de görüldüğü gibi lensin kristal proteinleri 3 grupta incelenir. Bunlar:

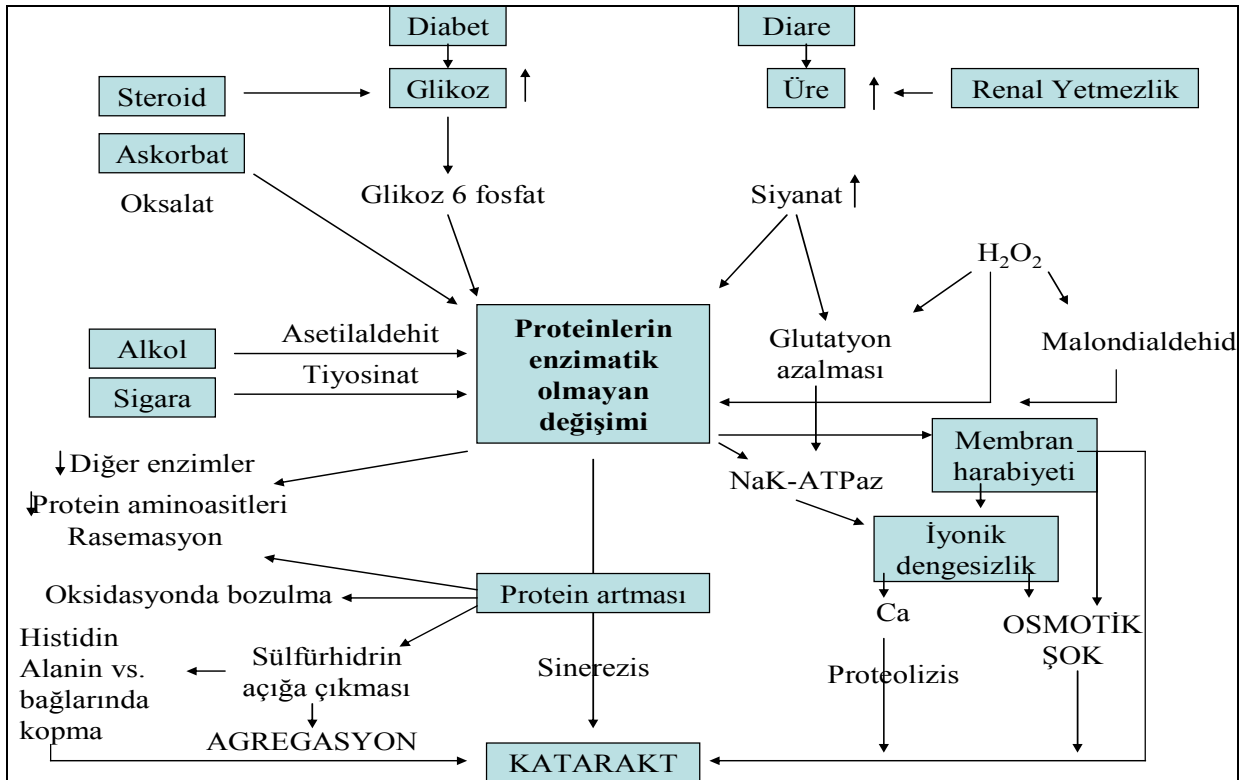
1. Alfa kristaller: Lens proteinlerinin %35'ini oluşturur. Isı-şok proteini, lense saydamlığını veren fonksiyonel ve anahtar bir moleküldür.
2. Beta kristaller: Lens proteinlerinin %55'ini teşkil eder.
3. Gamma kristaller: En küçük kristal proteinler olup % 1 -2 oranında bulunurlar.

Son yıllarda alfa kristalinin, çeşitli stres koşulları altında beta ve gamma gibi proteinlerin agregasyonunu önleyerek, şaperon aktivitede (proteinlerin katlanarak üç boyutlu hale gelmesini sağlayan refrakter protein) azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yaşla birlikte alfa kristalin aktivitesi düşmektedir. Diyabetik katarakt modellerinde yine seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (52).

Katarakt, göz hastalıkları içinde en sık rastlanılan ve görmeyi azaltıcı nedenlerin başında gelen bir lens hastalığıdır. Dünyada 30-45 milyon insanın kör olduğu, bunların da %45’inde körlük nedeninin katarakt olduğu tahmin edilmektedir.

Protein denatürasyonu, proteinlerin moleküler ağırlıklarının artması, lens lifleri arasında su veziküllerinin birikmesi, lens epitelinin proliferasyon ve migrasyonunun artması

sonucu katarakt oluşmaktadır. Yaşlanmayla birlikte lens saydamlığının bir kısmı kaybolur. Saydamlık azalmasının görme keskinliğini etkilemesiyle katarakt meydana gelir. Katarakt ayrıca diyabet gibi bazı hastalıklar ve radyasyon gibi bazı çevresel olaylar ile de ortaya çıkabilir. Diyare, malnutrisyon, güneş ışığı, sigara dumanı, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi nedenler insanda katarakt oluşumu için risk faktörleridir. Bazı çalışmalarda katarakt oluşumunda, cinsiyetler açısından fark olmadığı izlenmiştir (53-55). Ancak yaşla birlikte artan katarakt görülme oranı, postmenapozal dönemdeki kadınlarda benzer yaş grubundaki erkeklerden daha fazla görülmektedir. Dynlacht ve ark. (56)'nın yapmış olduğu çalışmada 15 Gy tek doz radyasyon ile katarakt oluşturulmuş ve östrojenin koruyucu etkisi gösterilmiştir. Katarakt; etyolojisine, gelişim zamanına, opasitenin lokalizasyonuna, şekline, rengine, derecesine veya morfolojisine göre sınıflandırmak mümkündür. Şekil 3'de görüldüğü gibi birçok etyolojik faktörden bazıları travma, inflamasyon, metabolik hastalıklar, radyasyon ve yaşlılıktır (49,56-60).



Şekil 3. Katarakt oluşumunda etyolojik faktörler (48)

1991 yılında Leske'ni yaptığı 1380 olguluk bir seride düşük sosyoekonomik koşullar ve yetersiz beslenme ile nükleer kataraktlar haricindeki kataraktlar arasında ilişki

saptanmıştır. Nükleer kataraktların ise sigara ve güneş ışığına maruz kalınan meslek gruplarıyla ilişkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (59). Kilo alımı, abdominal yağlanma, diyabet yaşa bağlı lens opaklığına katkıda bulunan diğer faktörlerdir (61).

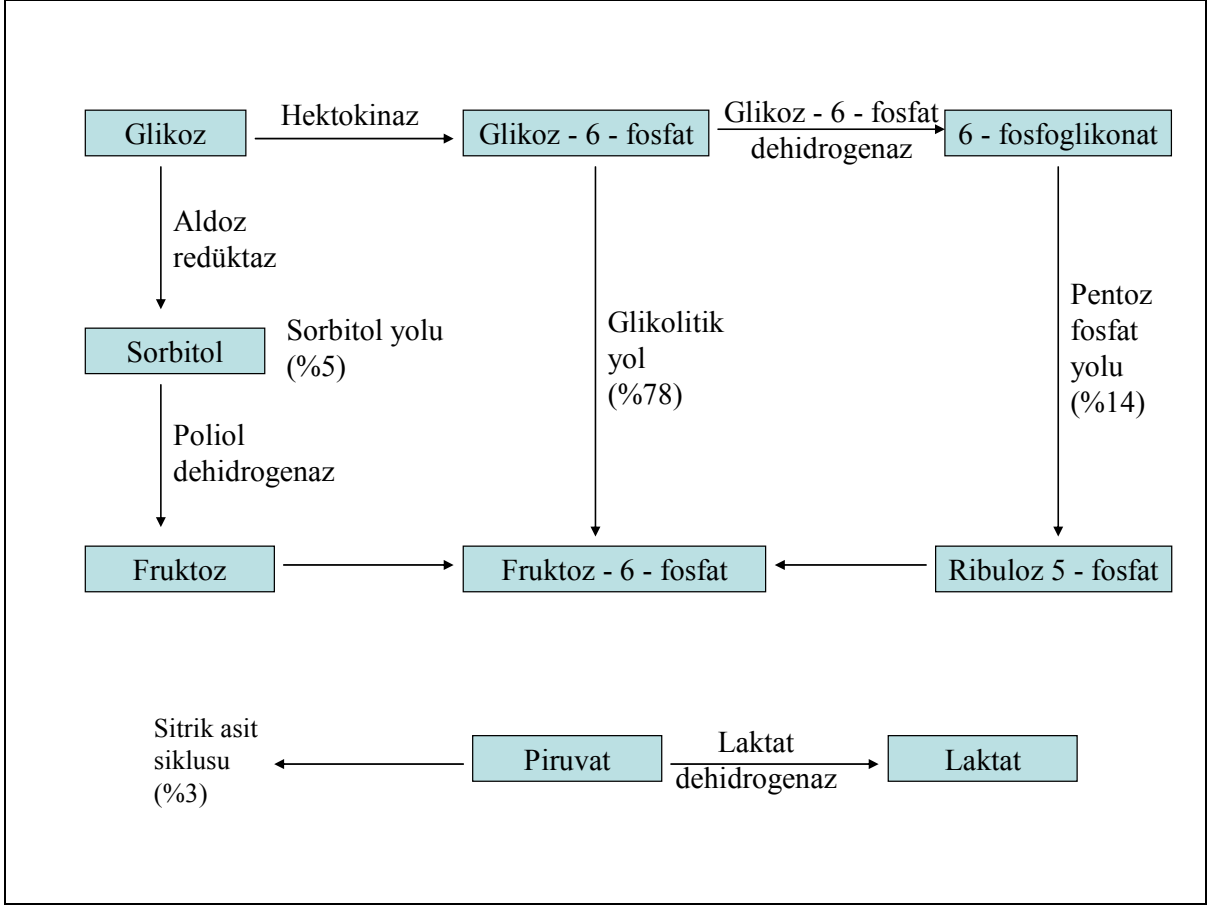
Lens, serbest radikal ve oksijen yıkımına karşı birkaç enzim aracılığı ile korunur. Bunlar; CAT, SOD, GSHPx'dır. Lenste bol miktarda ve çeşitli türlerde glutatyon da bulunmuştur ve ana serbest radikal süpürücüsü olarak dolaylı yoldan rol oynar. Glutatyon lenste sentez edilen ve glisin, lösin ve glutamik asitten oluşan bir tripeptiddir. Glutatyon sentezinden sorumlu olan enzimlerin senil kataraktlarda azaldığı gösterilmiştir. Glutatyonun birtakım kritik işlevleri vardır. Lensin, disülfid bağlarının oluşumu ile protein çökmesine yol açan tiol gruplarından korunmasında ve H₂O₂ detoksifikasyonunda önemli rol oynar. Ayrıca amino asit transportunda da rol aldığına dair bulgular elde edilmiştir (62). Lenste az miktarlarda bulunan CAT, H₂O₂'nin su ve oksijene dönüşümünü sağlar. SOD ise O₂^{-•} detoksifikasyonunu sağlamaktadır. GSHPx ile oluşan glutatyon disülfid tekrar glutatyona çevrilir. E vitamini ve askorbik asit lenste vardır ve serbest radikal süpürücü olarak işlev yaparlar ve oksidatif yıkıma karşı lensi korurlar (33,61).

Radyasyon enerjisi gibi dış etmenlerle aşırı reaksiyon gösteren serbest radikaller lens fibrillerinde yıkıma neden olur. Bugün için, plazma peroksidasyonu veya lens fibril plazma membran yağlarının lenste kesafet oluşmasında rol oynadıkları kabul edilmektedir.

Lensteki oksijen tansiyonu düşük olduğu için serbest radikal reaksiyonlarında moleküler oksijen gerekmez. Bunun yerine serbest radikaller kendisiyle reaksiyona girerek DNA'yı kolayca parçalar. Lensteki bu parçalanma bazen tamir edilebilmesine karşın bazen onarılmaz. Bunun yanı sıra serbest radikaller korteksde membran lipidlerini veya proteinlerini etkiler. Bu tamir mekanizması olmayan ve zamanla artan bir olaydır. Lens fibrillerinde protein sentezinin olmadığı ortamlarda serbest radikaller polimerizasyona ve lipid ile proteinlerin çapraz bağlarını yıkarak suda erimeyen protein oranının artmasına neden olurlar.

Karbonhidrat ve Enerji Metabolizması

Şekil 4'de görüldüğü gibi lensteki enerji üretimi hemen tamamen glikoz metabolizmasına bağlıdır. Glikoz ve diğer bazı şekerler lense basit diffüzyon ve kolaylaştırılmış diffüzyon ile girerler ve çok çabuk metabolize edilirler. Elde edilen enerjinin %70'i anaerobik glikolizden elde edilir. Krebs siklusu vasıtasıyla oluşan aerobik metabolizma epitelyumda sınırlıdır. Glikoz miktarı heksokinaz miktarı ile sınırlıdır (63-66).



Şekil 4. Karbonhidrat ve Enerji Metabolizması (48)

Organ kültürleri ile yapılan çalışmalarda, yeterli glikoz varlığında lensin tamamen anaerobik koşullarda bile işlevlerini yerine getirebildiğini, glikoz yokluğunda ve endojen glikoz rezervlerinin çabucak kullanıldığı hallerde enerji kaynağının kesilmesi sonucu sitoplazmik içerikte belirgin değişiklikler ile hücre bazı bozuklukların oluştuğu ve saydamlığın kaybolduğu gözlemlenmiştir. Glikoliz sonucu oluşan laktik asidin büyük kısmı da epitelde Krebs döngüsünde kullanılmaktadır. Krebs döngüsü ile enerji üretimi epitelde sınırlıdır. Lenste toplam glikozun yalnızca %3'ü Krebs döngüsü vasıtasıyla metabolize edilir ve lensin toplam enerji ihtiyacının %20'si buradan elde edilir. Enerji üretiminde kullanılan diğer bir yol heksozmonofosfat yolu olup, bu yolla fazla miktarda ATP üretilmesine de bu yol önemli bir NADPH kaynağıdır. Oluşan NADPH ise sorbitol yolu ve oksidasyonun önlenmesinde önemli bir enzim olan glutatyon redüktazın sentezinde kullanılır (67-70).

Glikozun metabolize edilmesinde yaklaşık %5 gibi düşük bir oranda kullanılan bir başka yol da sorbitol yoludur. Bu yolun lensi ozmotik strese korumak için kullanıldığı sanılmaktadır.

İyonizan Radyasyonun Göz Üzerine Etkileri

Göz, çeşitli derecelerde duyarlılığa sahip farklı yapılardan oluşmuş bir organdır. Gözdeki en duyarlı yapı göz merceğidir ve göz merceğinde ışınlamayı izleyen bir latent evrenin sonunda göz merceğinin normal saydamlığının bozulması olarak tanımlanan opasifikasyonlar, yani katarakt oluşur. Bu duyarlılığın derecesi türden türe ve yaşa bağlı olarak değişir. Göz merceği memelilerde ve insanda diğer türlere göre daha dirençlidir, yaşlılarda ise gençlere oranla daha duyarlıdır (1,16).

İyonize radyasyonun katarakt gelişimindeki rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Katarakt oluşturabilecek doz oldukça değişkendir. İyonizan radyasyonun gözdeki zararlı etkileri ilk defa 1935'te Moore tarafından rapor edildikten sonra, birçok araştırmacı tarafından radyasyon sonrası özellikle mikrovasküler değişiklikler gösterilmiştir (71). Eşik değerin toplam 1000 rad olduğu ve bir seferlik 200 rad'lık bir dozun bile katarakt geliştirebileceği belirtilmektedir. Katarakt geliştirme riski açısından tek bir yüksek dozun additif olarak verilen çok daha yüksek dozlardan daha etkili olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Katarakt oluşumunda etkili yollar ise oksidatif hasar sonucu serbest radikaller oluşumu, membran permeabilite değişiklikleri ve hücrel DNA'ya direkt hasardır (1,16,72).

Katarakt oluşumu için gerekli minimum eşik doz tek ışınlama durumunda 2 Gy'dir, 7.5 Gy'dan sonra katarakt mutlak olur. Eğer radyasyon fraksiyonlar şeklinde uygulanır ise, bu doz artar. Uygulanan radyasyonun LET değeri de katarakt oluşumu açısından önemli bir etkidir. Yüksek LET değerli radyasyonların uygulanması durumunda, katarakt oluşumu oranlarında da artış olmaktadır (1,73).

Katarakt oluşumunun sorumlusu göz merceğindeki anteriyör epitel hücreleridir. Bu hücreler bölünüp farklılaşarak mercek fibrillerini oluşturur. Radyasyon etkisi ile bunlar hasarlanırlar ve mitotik aktiviteleri azalır. Bu olayın sonucu olarak anormal mercek fibrilleri oluşur ve bunlar da kataraktların oluşmasına sebep olurlar. Çok yüksek dozlarda ise, mercek kapsülü içindeki bütün yapılarda ileri derecelerde hasarlanma meydana gelir ve bunun sonucu olarak da mercede tam bir opasifikasyon gelişebilir. Konjonktiva ve kornea orta derecede duyarlı, retina ve optik sinirler ise dirençlidir. 60-70 Gy dozlarda ışınlama ile erken dönemde konjonktivit görülür ve bu esnada ışıktan rahatsızlık duyulur. Aynı zamanda göz yaşı bezlerinin salgı aktiviteleri de geriler ve bütün bunlara bağlı olarak göz tahriş ve enfeksiyonlara çok elverişli bir duruma geçer. Daha ileriki dönemlerde retinada nekrozlar meydana gelebilir. Daha yüksek dozlarda ise tam körlük gelişir (1,43-46,74).

Lens opacities classification (LOC) system; katarakt fotoğraflama sınıflandırılması olarak bilinen, 1978'de, lensle uğraşan bilim adamları tarafından nükleer renkteki katarakt

oluşumuna ilişkin değişiklikleri objektif bir biçimde sunabilmek için hazırlandı. Çeşitli değişikliklerle günümüze kadar gelen sınıflandırma slit-lamp biyomikroskop ile yapılmaktadır (48).

CURCUMİN (TURMERİK)

Zerdeçal (*curcuma longa*, zerdeçöp, safran kökü, sarıboya, zerdeçav, hint safranı), Zingiberaceae familyasına ait sarı çiçekli, büyük yapraklı ve rizomlu çok yıllık otsu bir bitkidir. Başta Pakistan, Hindistan, Çin ve Bangladeş olmak üzere Asya'nın tropik bölgelerinde yetişir. Güney, güney-doğu Asya'da *curcuma longa* bitkisinin yumrusundan elde edilir. Bitkinin toprak altındaki ana rizomları yumurta ya da armut şeklindedir. Curcumin neredeyse su içerisinde hiç çözünmeyen turuncu-sarı kristal gibi bir tozdur (75-81).

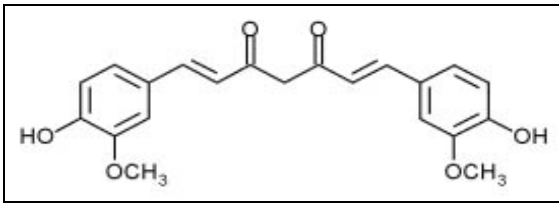
Rizomların üst yüzü sarımsı, iç yüzü ise sarı renklidir. Yapısındaki diferulometen, köri baharatının sarı rengini veren maddedir. Piyasada parmak şeklinde ve toz şeklinde bulunur. Acımsı bir tadı vardır, içinde onlarca madde bulunur, fakat aktif maddesi curcumindir. Peynirlerde, tereyağında, kozmetiklerde kullanılabilmesiyle birlikte daha çok baharat olarak kullanılmaktadır. Hindistan'da sabunların ve kremlerin içine konarak cildi yumuşatmak ve nemlendirmek için kullanılır. Gıda ve kozmetikte renk verici olarak kullanıldığı gibi, halk arasında yaygın olarak tedavi edici amaçlarla da kullanılır. Yaklaşık bir yüzyıldır, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özelliği ile ezilme, burkulma, kesik ve yaralanma gibi ev kazalarında kullanılmaktadır (31,76-80).

Curcumin, birçok yemeğe lezzet ve renk katması için kullanılan turmeriğin ana komponentidir. Bitkinin rizomlarından elde edilen tozunun yaklaşık 1:30-1:100 kadarını curcumin oluşturur. Bir silme tatlı kaşığı zerdeçal 3 g'dır ve ortalama 30-90 mg curcumin içerir. 200 mg/gün'lük dozlarda (yaklaşık 2-4 silme tatlı kaşığı toz) zerdeçalın antiinflamatuvar, antikanserojen, antiaterojenik, antiproliferatif ve antioksidan olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (31,76,79,82,83). Vitamin E ve C ile kıyaslanabilecek kadar güçlü antioksidan özelliğe sahiptir. Curcuminin antioksidan özelliğinin keşfiyle birlikte, geniş farmakolojik etkileri açıklık bulmuştur.

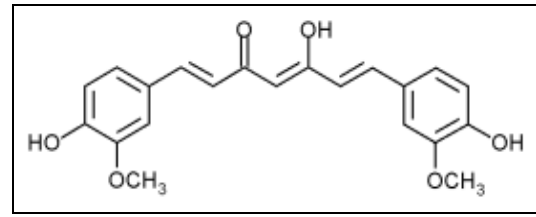
Curcuminin Kimyasal Özellikleri

Curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione), β pozisyonunda bağlanmış 2 keton grubu içerir. Curcumin polifenolik bir bileşiktir ve bis- α , β -unsature β -diketondur. Şekil 5 ve 6'da görüldüğü gibi keto ve enol formu bulunmaktadır. Bu özelliği antioksidan olmasında rol oynar. Keto formu asidiktir ve nötral sıvı solüsyonlarda ve

hücre membranlarında bulunmaktadır. pH 3-7 aralığında curcumin güçlü bir H atom donörüdür. Buna karşın pH 8'in üzerinde enol form hakimdir ve curcumin bir elektron donörü gibi hareket etmektedir ki bu fenolik antioksidanların süpürücü aktivitesi için tipik bir mekanizmadır. Curcumin bazik pH'a karşı dayanıksızdır ve 30 dk içerisinde trans-6-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-2-4-diokso-5-hekzanal, ferulik asit, feruloilmetan ve vanilline indirgenir. pH 7'nin üzerinde rengi sarıdan kırmızıya doğru döner. Moleküler ağırlığı 368.37 g/mol ve erime noktası 183°C'dır. Curcumin suda çözünmeyen fakat aseton, dimetilsülfoksit (DMSO) ve etanolde çözünebilen bir moleküldür (31,82,84,85).



Şekil 5. Curcuminin keto formu (79)

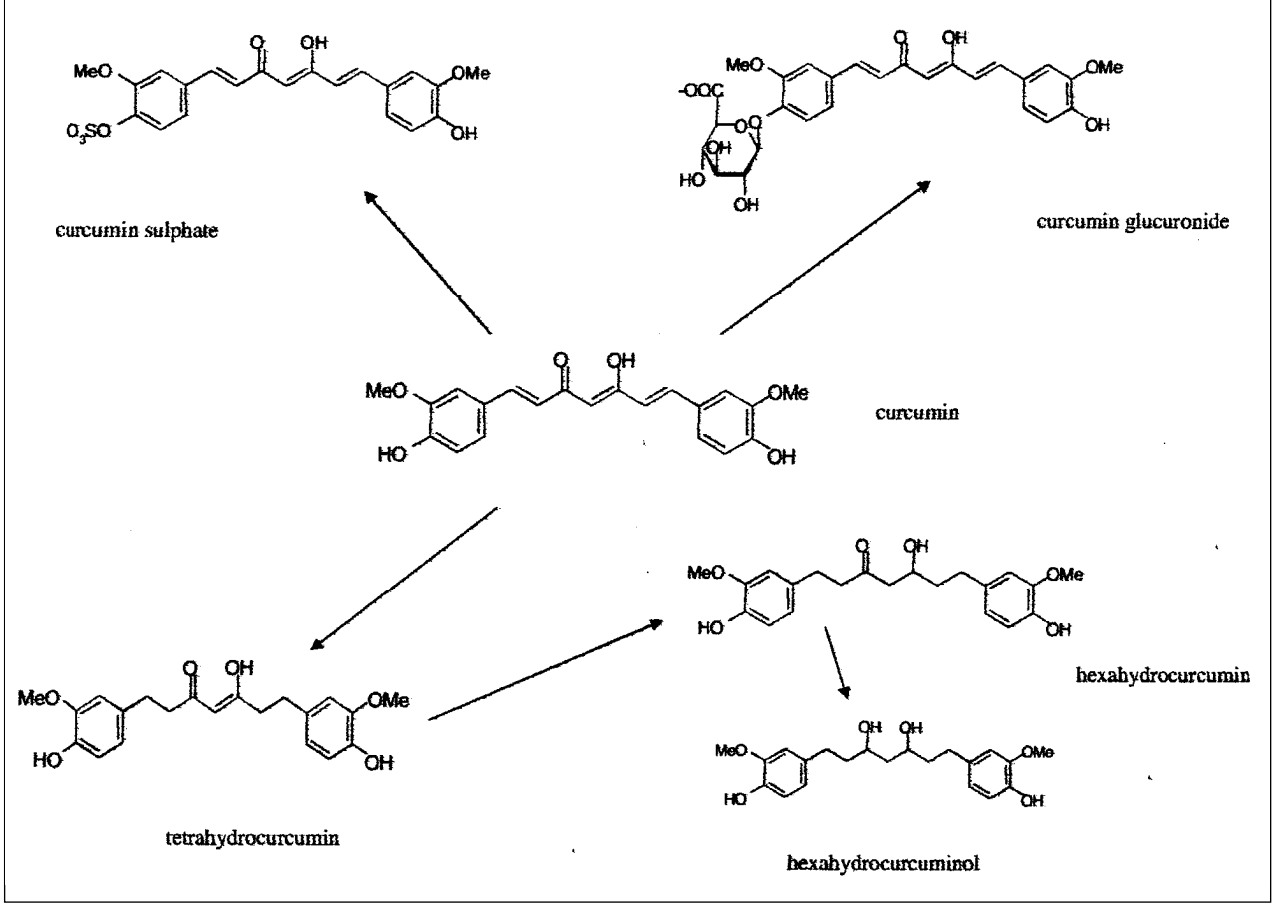


Şekil 6. Curcuminin enol formu (79)

Curcuminin Farmakokinetik Özellikleri

Oral yolla alındığında, barsaklarda hidrojenasyon ile tetrahydrocurcumine (THC) dönüşür. Curcumin, barsaklardan emilerek, kana ve böylece dokulara dağılmakta, safra ile atılmaktadır. İntraperitoneal (ip) curcumin (0.1 g/kg)'in farelerde ilk olarak dihidro ve THC'e biotransforme olduğu sonraki aşamada ise dakikalar içerisinde monoglukuronit ürünlerine dönüştüğü gösterilmiştir (Şekil 7). Serum curcumin konsantrasyonları en yüksek oral alımın ardından 1-2 saat sonra saptanılmış ve daha sonra 12 saat içinde de kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir (86,87).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda oral alımdan sonra ortalama %75'i feçesle atılmakta, idrarda ise sadece izine rastlanmaktadır. Oysa ip olarak verildiğinde benzer oranda feçesle atılıp, %11 safrada gözlenmiştir. İlerleyen çalışmalarda ip ve iv verilen curcuminin, kendisine ve metabolitlerine %50'nin üzerinde safrada rastlanmıştır. Renksiz olan bu maddenin polaritesi curcumine oranla daha düşüktür. Ancak ona benzer fizyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Biotransformasyona uğramış olan curcuminin, stabil formunun THC olduğu ve bu formun curcuminin biyolojik etkileri üzerinde önemli role sahip olabileceği ayrıca, curcuminin redüksiyon ve glukuronidasyon gibi mikrozomal enzimatik reaksiyonlarla metabolik aktivite gösterebileceği bulunmuştur (77-79,82,83).



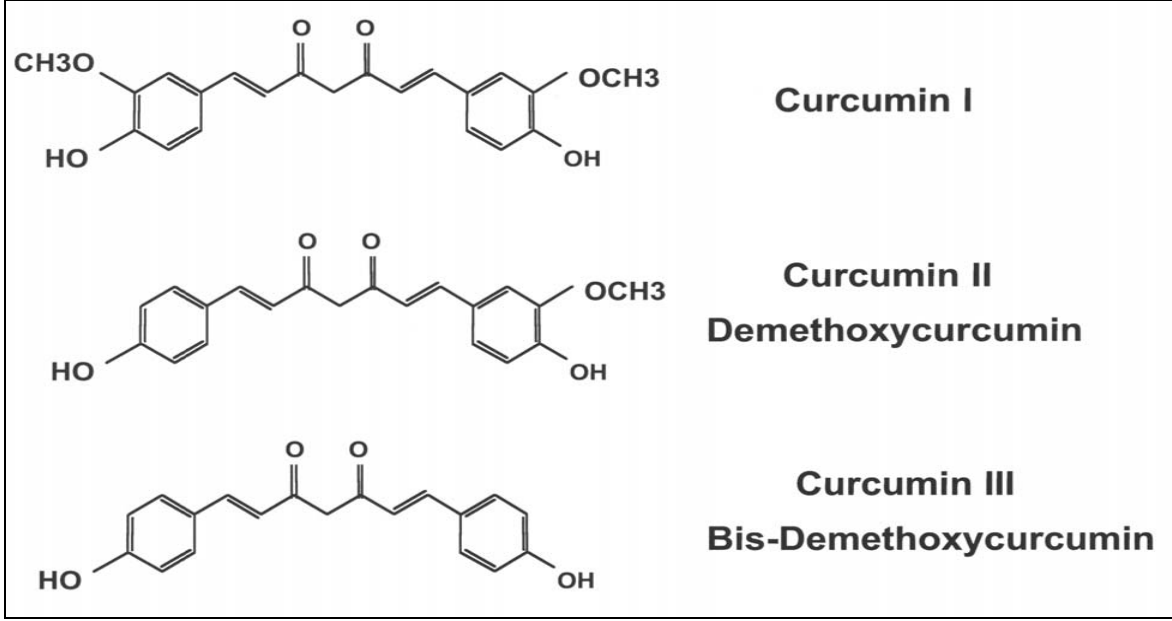
Şekil 7. Curcumin metabolitleri (79)

Yüzyıllardır gıdalarda baharat olarak günde 100 mg kullanılmaktadır. Ancak klinik çalışmalar ile günlük 8 g'a kadar tolere edilebildiği gösterilmiştir. Sıçanlara ağızdan 5 g/kg'a kadar, köpeklerde, maymunlarda 3.5 g/kg üzerindeki dozlarda kullanımda yan etki saptanmamıştır (82). Güneydoğu Asya'da kişi başına, diyetle günde 1.5 g maksimum alımının aksine, tedavi amaçlı daha düşük miktarlarda kullanılmaktadır. Fransa'da son yıllarda kullanımının arttığı bildirilmektedir. İnsanlarda günde 12 g'a kadar herhangi bir yan etki görülmediği bilgiler arasındadır. Curcuminin dozla sınırlanmış bilinen bir toksisitesi ve bilinen bir yan etkisi yoktur. Rapor edilen mide bulantısı ve diyare belirtilerinin hastalık seyrininin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür (76,77,88,89).

Doğal *curcuma longa* bitkisinde 3 önemli curcumin bulunmaktadır. Bunlar curcumin, demetoksicurcumin ve bisdemetoksicurcumin (79).

1-Doğal curcuminler:

Doğal curcuminler; curcumin I (curcumin), curcumin II (demetoksicurcumin), curcumin III (bisdemetoksicurcumin) olarak kimyasal yapı özelliklerine göre 3 grupta incelenir (Şekil 8) (27,84).



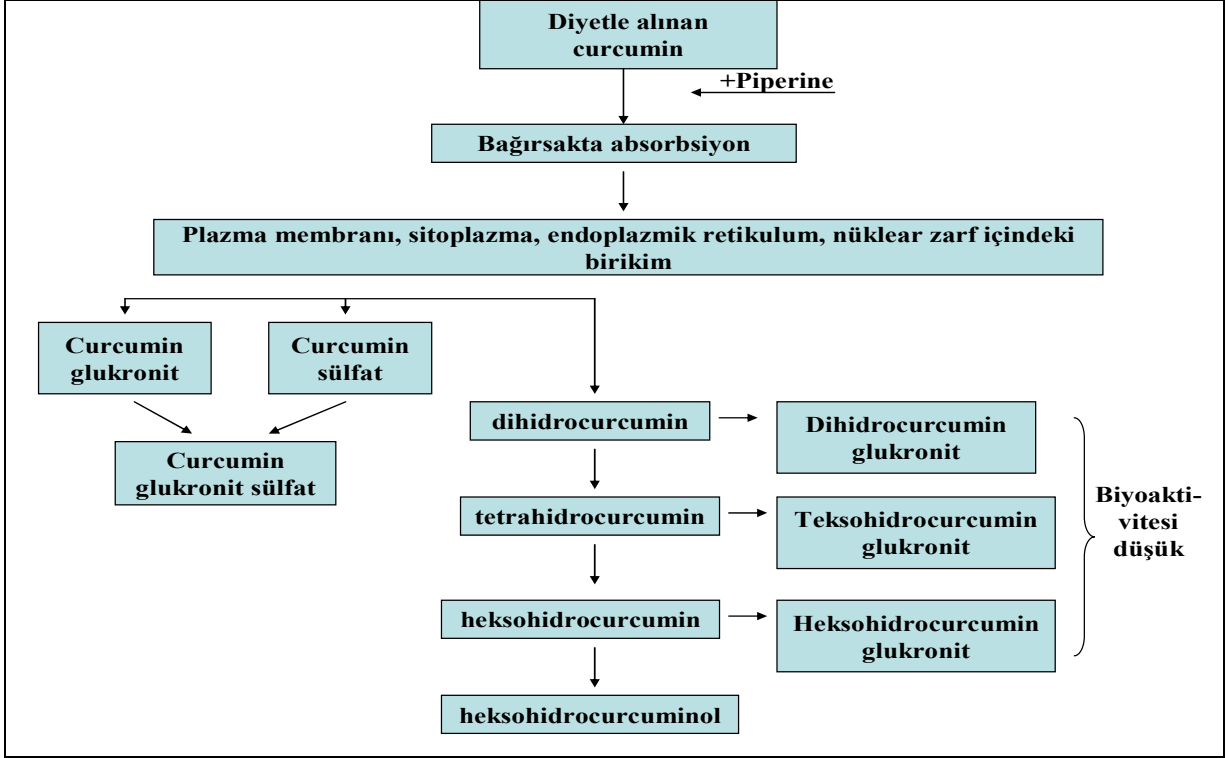
Şekil 8. Curcumin I-II-III'ün kimyasal yapısı (87)

Turmerik tuberlerinde % 4-8 oranında curcumin I bulunurken, kuru ağırlığında bulunma oranı sırasıyla %77 curcumin I, %17 ile curcumin II ve %3 ile curcumin III'dür.

Demetile edilmiş curcumin türevleri lipid peroksidasyonuna karşı daha kuvvetli etkiye sahiptirler, öyle ki; birçok çalışmada curcuminin demetilasyonu ile meydana gelen ve doğal curcuminler arasında en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan curcumin III'ün antitümör ve antioksidan aktivitesinin oldukça kuvvetli olduğu bildirilmiştir. Curcuminlerin doğal maddelerden ayrıştırılmasının ekonomik olmamasından dolayı, daha ekonomik ve doğal curcumin kadar etkili olan curcumin III'ün sentetiği kullanım açısından tercih edilmektedir (87). Her üç curcumin de kuvvetli hidroksil radikal temizleyicisi ve aynı zamanda da süperoksit radikal tutucusudur. Dolayısıyla üç curcumin de kemopreventif ve antioksidan özelliklere sahiptir.

2-Sentetik Curcuminler:

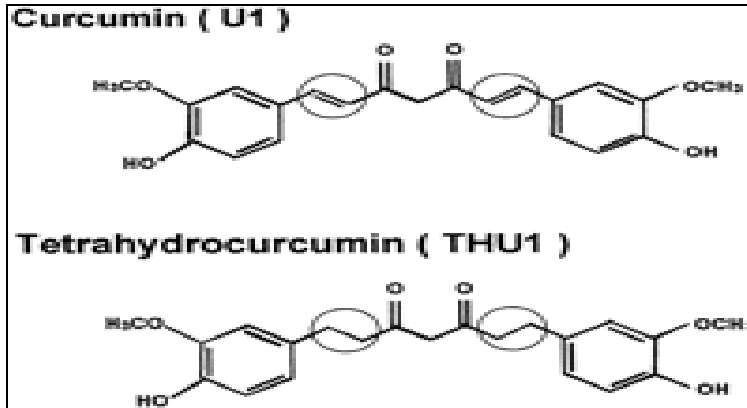
Etkileri kanıtlanan doğal curcuminlerin ekonomik olmaması, araştırmacıları bunların yerine sentetik olarak üretilen curcuminlere yönlendirmiştir. Doğallarına benzer bir yapıya sahip olan bu curcuminlerin eklenmiş olan grupları farklıdır. Curcumin III'ün orto izomeri olan salisil curcumin bu grup bileşikler arasındaki en aktif olan sentetik curcumindir (5,27,76).



Şekil 9. Curcuminin absorpsiyon ve metabolizması (79)

Curcumin ve Antioksidan Özelliği

Curcuminin antioksidan özelliği, *in vivoda* görüldüğü gibi, *in vitro* platinum oksit katalizörlüğünde THC dönüştürülerek de gösterilmiştir (Şekil 10) (9,90). Her iki maddenin de lipid peroksidasyonu üzerinde inhibe edici etkileri araştırılmış, THC'nin antioksidan mekanizmasının, β -diketon türevinden kaynaklandığı görülmüştür. Curcumin, kuvvetli hidroksil radikal temizleyicisi olduğu gibi, süperoksit radikallerini de yakalar ve DNA'yı oksidatif hasarlardan korur (24,31,91,92).



Şekil 10. Curcumin ve THC'nin kimyasal yapısı (24)

Curcuminin antitümoral ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Antiinflamatuvar etkisini, araşidonik asit metabolizmasında, siklooksijenaz-2'yi inhibe edip, doğal inflamasyon mediatörlerinin oluşumunu engelleyerek gösterir. Curcumin, inflamatuvar hastalıkları belli oranda kontrol edebildiğinden tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca araşidonik asit metabolizması ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi inhibitörü olduğu rapor edilen curcuminin antiinflamatuvar etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (80,81). Curcumin, büyümesi inhibe edilmiş hücreleri restore ederek apoptozisi engeller. Tüm bunları CAT, SOD, GSHPx gibi antioksidan enzimleri indükleyerek sağladığı düşünülmektedir. Aynı zamanda GST, sitokrom P450 gibi detoksifikasyon enzimlerini de indüklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (24,31,82,91).

Birçok çalışma curcuminin güçlü bir kanser önleyici ajan olduğunu göstermekte ve deri, meme bezi, ağız, özafagus, mide, barsak, kolon, böbrek, prostat, akciğer ve karaciğerin tümör genezisini baskıladığını ortaya koymaktadır (82,83,93). Ayrıca curcuminin hepatositler, epitelial hücreler, endotelial hücreler, kas hücreleri, osteoklastlar, T lenfositler gibi normal hücrelerin de proliferasyonunu engellediği bildirilmiştir. Bu etkilerinin birçoğunu anahtar transkripsiyon faktörlerinin mekanizmalarında yer alarak sağlamaktadır. Transkripsiyon faktörleri DNA'ya belirli bir bölgeden bağlanan ve genetik şifre gibi birçok genin regülasyonunu sağlayan proteinlerdir (92-96).

Bronşial astım, solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak düşünülmektedir. Curcumin, inflamatuvar hastalıklarda potansiyel olarak kontrol etkisine sahiptir ve bu tip hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır (97).

Bazı çalışmalarda curcuminin antiviral etkisinden de bahsedilmektedir. *In vitro* çalışmalarda HSV-2 aktivitesini inhibe ettiği, HIV virüsünü de etkilediği (98) EBV gibi tümöre neden olan virusların replikasyonunu baskıladığı bilgileri arasındadır (78).

Çalışmalar son beş dekattır curcuminin; kan kolesterol seviyesini düşürdüğünü, LDL oksidasyonunu ve platelet agregasyonunu önlediğini, trombozisi ve miyokard enfaktını baskıladığını göstermektedir. Serbest oksijen radikallerinin kardiyak hasara neden olduğu, curcuminin de serbest oksijen radikallerinin inhibisyonunu sağlayarak, kardiyoprotektif etki sağladığı bildirilmiştir (99,100).

Şişmanlığın, tip 2 diyabet oluşumunda major bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi bilinen curcuminin, diyabet ve insüline dirençli şişmanlıkta iyileştirici etkisi ve şişmanlık nedenli inflamatuvar sonuçları azaltıcı etkisi mevcuttur (61,75).

Curcuminin; lipid peroksidasyonunu azaltması ve antioksidan defans sistemini

artırması yoluyla, nikotinle tetiklenen akciğer toksisitesinde koruyucu rol üstlendiği bilgiler arasındadır (99).

Romotoid artrit, miyokardit, tiroidit, üveit, multiple skleroz, myastenia gravis, sistemik lupus eritamatozis gibi otoimmün hastalıklar dünya popülasyonunun yaklaşık %5'ni neredeyse etkilemektedir. Hala etyolojinin bilinmemesi ve tedavinin bulunmamış olması hastaları etkili, daha ucuz ve kısmen güvenli olması nedeniyle doğal diyetle alınan gıdalara yönelmiştir. Curcumin immün sisteme ait hücreleri de etkilediği için, birçok otoimmün hastalığa karşı etki göstermektedir. Birçok otoimmün hastalıkta inflamasyon kritik bir basamaktır. Curcumin bağışıklık sistemindeki hücrelerin inflamatuvar sitokinlerini düzenleyerek etkisini göstermesinden dolayı, tedavide *curcuminin* rolü kabul görmektedir. Alzheimer hastalığı (101-103), alerji, astım (104), renal iskemi (105), skleroderma (106), multiple skleroz, romotoid artrit, psöriazis, ve enflamatuvar kemik hastalıklarında olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (31,107). Ancak geleneksel olarak uzun zaman düşük miktarda diyetle kullanmakla, tedavi amaçlı yüksek doz kullanımı arasında değerlendirmeler ilerleyen çalışmalarla daha da netleşecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için ekte görüldüğü gibi; Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar No:TÜTFEK 2007/090). Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilen, 8-10 haftalık, 200±30 g ağırlığında, 48 adet Sprague Dawley erkek sıçan kullanıldı. Aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip deneklerimizden, her biri 8 sıçan içeren, biri kontrol olmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu. Tüm deneklerimiz, deney süresi boyunca, optimum laboratuvar koşulları (22±1 °C, %55 nem, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) altında, beslenmeleri için standart sıçan yemi ve musluk suyu verilerek barındırıldılar. Hayvanlar deney ortamına adaptasyon için 24 saat önce laboratuvar ortamına getirildi. Curcumin (Sigma, St. Louis, MO, USA), DMSO (Sigma, St. Louis, MO, USA) içinde çözülerek intragastrik (ig) olarak uygulandı.

Radyasyon hasarı oluşturmak amacıyla, IV, V ve VI. grup deneklere ip yoldan 90 mg/kg ketamin (Ketalar-Eczacıbaşı, Türkiye), 10 mg/kg ksilazin (Rompun-Bayer-İstanbul/Türkiye) verilerek anestezi yapıldıktan sonra, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan ⁶⁰Co radyoterapi cihazı (Cirus, Cis-Bio Int-France) altına yerleştirilip, toraks ve ekstremiteleri korunarak, kranium bölgelerine; kaynaktan 80 cm uzaklıkta 168.29 cGy/dk hız ile çalışmanın 2. günü 5 Gy'lik, 15. günü 10 Gy'lik olmak üzere iki kez ışın verildi. Radyasyon alan sıçanlarımızın gözlerine, verilen ışının göze odaklanmasına yardımcı olan parafinden yapılan bir malzeme konuldu. Radyasyon verilmeyen I, II ve III. grup sıçanlar radyoterapi odasında bekletildikten bir süre sonra çıkarıldılar (40,41,54,108-111).

Radyasyon hasarını önleyebilmek amacı ile, ilk ışınlamadan 1 gün önce başlamak üzere, ışınlamanın ardından 27 gün boyunca (toplam 28 gün), VI. grup deneklere, 100 mg/kg curcumin DMSO içinde çözülerek, ig yoldan verildi (Tablo 4-5).

Çözücümüz olan DMSO II. gruba ve radyasyon alan V. gruba, deneyin başından sonuna kadar (toplam 28 gün) 10 ml/kg dozunda verildi.



Şekil 11. Çalışmanın 2. günü sıçanlar ⁶⁰Co radyoterapi cihazı altında



Şekil 12. Çalışmanın 15. günü sıçanlar ⁶⁰Co radyoterapi cihazı altında

Tablo 4. Deney grupları

I. Grup	Kontrol grubu
II. Grup	DMSO grubu
III. Grup	DMSO + Curcumin grubu
IV. Grup	Radyasyon grubu
V. Grup	Radyasyon + DMSO grubu
VI. Grup	Radyasyon+ DMSO + Curcumin grubu

Tablo 5. Açıklamalı deney grupları

Grup I (Kontrol grubu)	Hiçbir işlem yapılmadan deney sonunda (28. gün) intakardiyak olarak kan alındı ve lensler enükle edildi.
Grup II (DMSO grubu)	Hayvanlar curcumin ya da radyasyona maruz bırakılmadı, deneyin başlangıcından sonuna kadar (toplam 28 gün) 10 ml/kg DMSO ig uygulandı.
Grup III (DMSO+curcumin grubu)	Hayvanlar radyasyona maruz bırakılmadı, deneyin başlangıcından sonuna kadar (toplam 28 gün) 100 mg/kg curcumin DMSO içinde çözülerek ig yolla uygulandı.
Grup IV (RT grubu)	RT kontrol grubu olup, bu gruptaki hayvanlara deneyin 2. günü 5 Gy, 15. günü 10 Gy iyonizan radyasyon ile total kranium ışınlaması yapıldı.
Grup V (RT+DMSO grubu)	Deneyin 2. günü 5 Gy, 15. günü 10 Gy iyonizan radyasyon ile total kranium ışınlanarak, ışınlamadan 1 gün önce başlamak üzere toplam 28 gün süresince 10 ml/kg DMSO ig yolla verildi.
Grup VI (RT+DMSO+curcumin grubu)	Deneyin 2. günü 5 Gy, 15. günü 10 Gy iyonizan radyasyon ile total kranium ışınlanarak, ışınlamadan 1 gün önce başlamak üzere toplam 28 gün süresince 100 mg/kg curcumin DMSO içinde çözülerek ig yoldan uygulandı.

Deneyin başlangıcından itibaren sakrifikasyon gününe kadar tüm denekler haftada bir tartılarak ağırlık takibi yapıldı.

Tüm sıçanların lensleri %1 Tropamid (Bilim, İstanbul) birer damla ile pupil dilatasyonundan sonra, deneyin başında ve sonunda Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki slit-lamp biyomikroskop (Top Con SL-7F.TopCon Corp, Tokyo-Japon) ile katarakt yönünden değerlendirildi. Slit-lamp biyomikroskoba bağlı kamera (TopCon MT-10) ile ilk ve son gün çalışmamız ile ilgili bulguların fotoğrafları çekildi. Katarakt klasifikasyonu için LOC III sınıflamasının sadeleştirilmiş halini içeren bir tablo kullanıldı (Tablo 6) (40,41,54,55,108-111). Deneyin başında tüm hayvanlar grade 0 olarak gözlendi.

Tablo 6. Katarakt düzeyi sınıflandırması

Grade 0	Katarakt yok
Grade 1	Ön Y katarakt
Grade 2	Hafif nükleer katarakt
Grade 3	Orta nükleer katarakt
Grade 4	İleri nükleer katarakt

Çalışmanın sonunda, anestezi altındaki sıçanlardan intrakardiyak yolla kan alındı, sıçanların gözleri eneküle edilip, lensler çıkarıldı.

MDA hem hayvanlarda hem bitkilerde, oksidatif stres nedenli lipid peroksidasyonunun hücre ve dokularda meydana getirdiği hasarın iyi bir göstergesidir. Geniş bir kronik hastalık yelpazesinde, lipid peroksidasyon ürünlerinin insanlarda ve model sistemlerde yükseldiği gösterilmiştir (21,40,41,109,112).

Organizmanın üç tür antioksidan stratejisinden biri; serbest oksijen radikallerini daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri olan SOD, CAT, GSHPx gibi enzimlerin uygulanması ya da *in vitro* aktivitelerinin artırılmasıdır. Çalışmamızda MDA'nın yanında, GSHPx ve antioksidan enzim düzey ölçümleri değerlendirmeye alındı (40,41,54,55,109,111). Total antioksidan düzeyinin ölçüldüğü bu protokol; vitaminleri, proteinleri, lipidleri, glutatyon, ürik asit gibi geniş bir yelpazeyi içermektedir. Bu protokolda suda ve yağda eriyen antioksidanlar ayrılmamıştır.

Sıçan lens dokularında MDA düzeylerine Bioxyteck MDA-586 enzim kitleri ile bakıldı (OxisResearch, USA). Lens dokusunda total antioksidan ve GSHPx düzeyleri için Cayman Kimyasal Şirketinden alınan kitler kullanıldı (Cayman Chem.Co., USA). Tüm enzimler Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında spektrofotometre (UV-2800 Single Beam Scanning, Shang Hai, China) ile değerlendirildi. MDA enzimi 586 nm dalga boyunda, antioksidan ve GSHPx enzimi 405 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım gösterdiği için gruplar arası kıyaslamalarda tek yönlü ANOVA varyans analizi ve post-hoc Tukey HSD testi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak önce aritmetik ortalama \pm standart sapma ve median (min-maks) değerleri verildi. İstatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

KATARAKT OLUŞUMUNA AİT BULGULAR

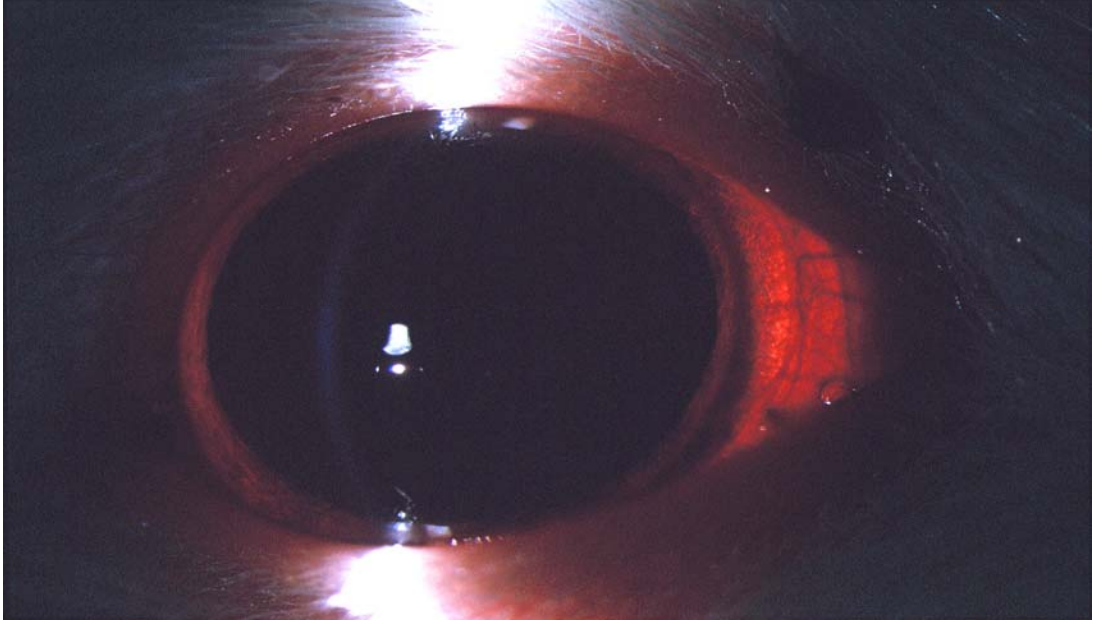
Kontrol ve diğer grupların katarakt düzeyleri slip-lamp biyomikroskop ile değerlendirildi. Çalışmamızın başında hiçbir denekte katarakt izlenmedi ve katarakt düzeyi grade 0 olarak kabul edildi (Resim13-14). Katarakt sınıflandırması için kullanmış olduğumuz 0, 1, 2, 3, 4 dereceden grade 4 katarakt oluşumu, deney sonunda hiçbir denekte oluşmadı.

Tablo 7. Katarakt oluşum sonuçları

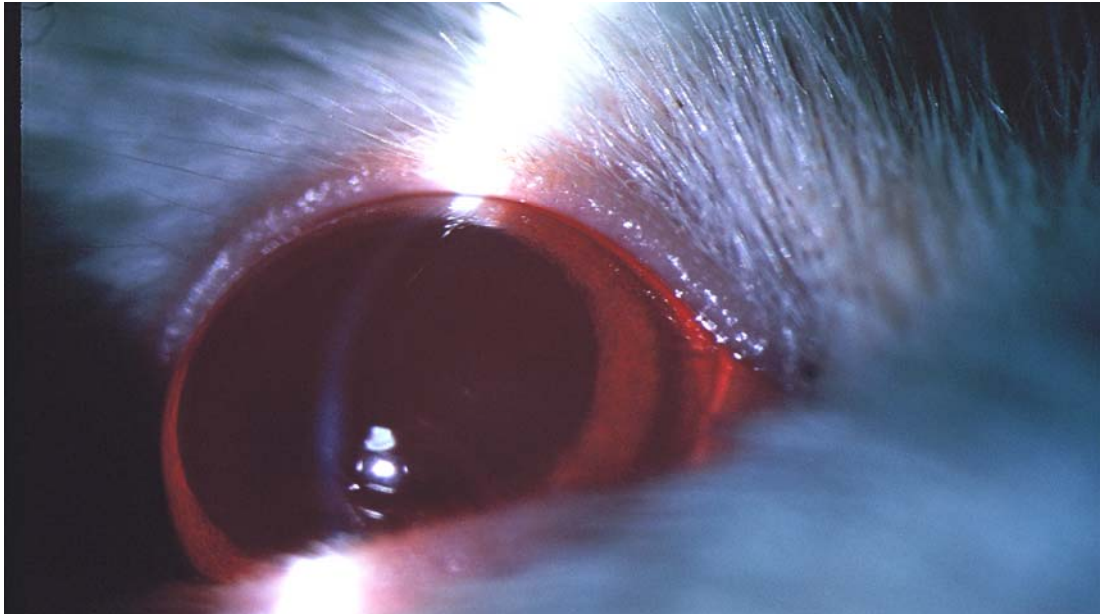
	Grade 0 Sayı (%)	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Grup I (Kontrol)	6 (100)	-	-	-	6 (100)
Grup II (DMSO)	7 (100)	-	-	-	7 (100)
Grup III (Curcumin)	7 (100)	-	-	-	7 (100)
Grup IV (RT)	-	2 (25)	4 (50)	2 (25)	8 (100)
Grup V (RT+DMSO)	-	-	3 (50)	3 (50)	6 (100)
Grup VI (RT+DMSO+curcumin)	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)	-	7 (100)

Çalışmanın 28. gününde slip-lamp biyomikroskop ile değerlendirilen sıçanlardan grup I'de yer alan altı deneğin altısında (%100 oranında) (Resim 15), grup II'de yer alan yedi deneğin yedisinde (%100 oranında) (Resim 16), grup III'de yer alan yedi deneğin yedisinde (%100 oranında) (Resim 17) katarakt oluşumu görülmedi. Grup IV'de yer alan iki denekte

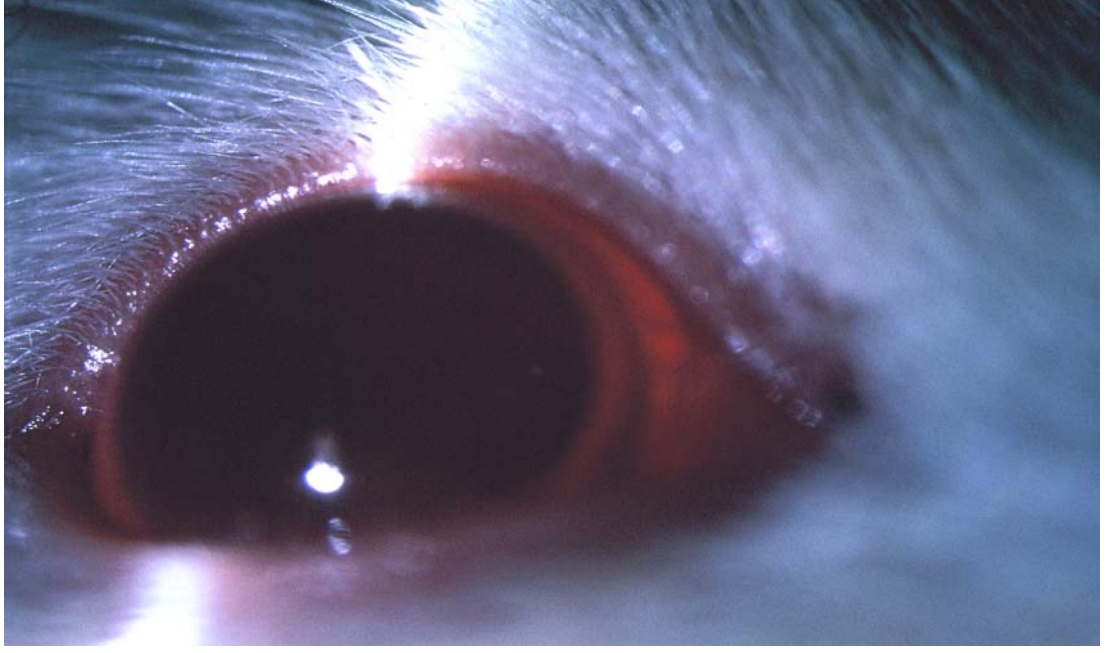
(%25 oranında) grade 1, dört denekte (%50 oranında) grade 2, iki denekte (%25 oranında) grade 3 düzeyinde olmak üzere sekiz deneğin sekizinde de (%100 oranında) katarakt oluşumu görüldü (Resim 18). Grup V'de üç denekte (%50 oranında) grade 2, üç denekte (%50 oranında) grade 3 düzeyinde olmak üzere altı deneğin altısında da (%100 oranında) katarakt oluşumu görüldü (Resim 19). Grup VI'da toplam yedi deneğin dördünde (%57.1 oranında) katarakt görülmedi. Birinde (%14.3 oranında) grade 1 düzeyinde (Resim 20), ikisinde (%28.6 oranında) grade 2 düzeyinde olmak üzere katarakt görüldü (Tablo 7).



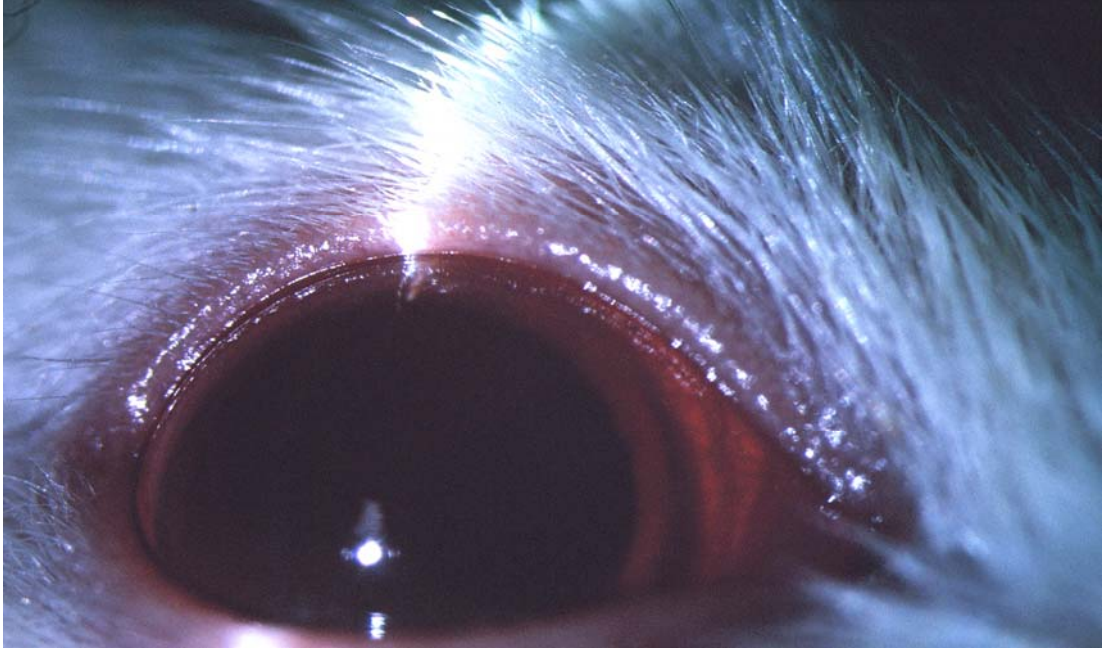
Şekil 13. Çalışmanın 1. günü grup I'e ait denek. Katarakt oluşumu izlenmedi



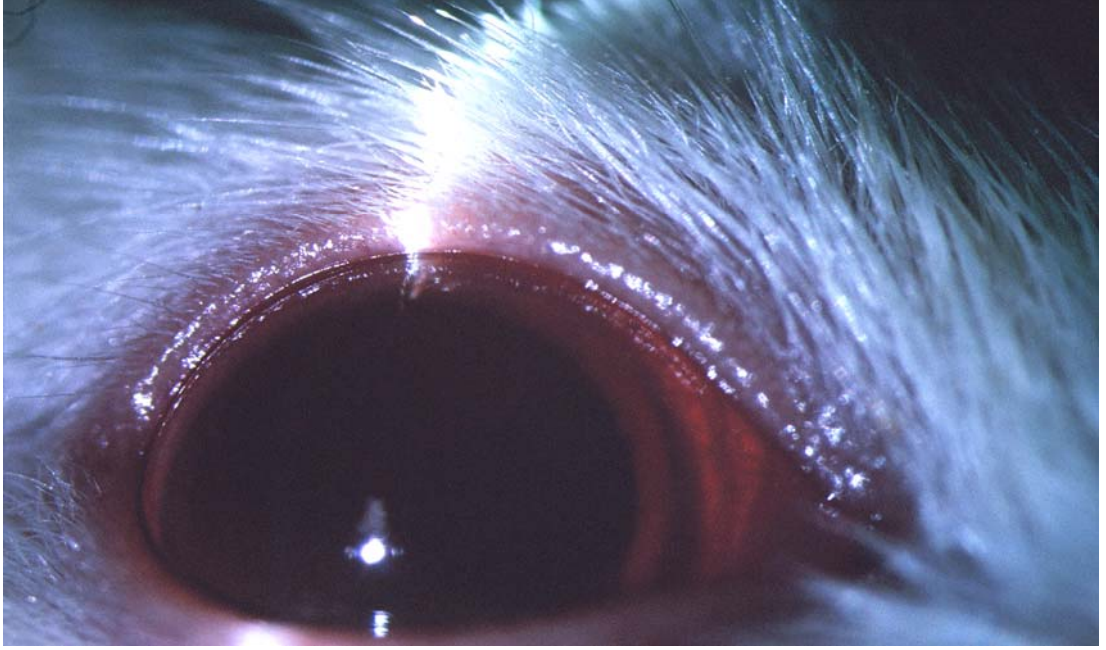
Şekil 14. Çalışmanın 1. günü grup IV'e ait denek. Katarakt oluşumu izlenmedi



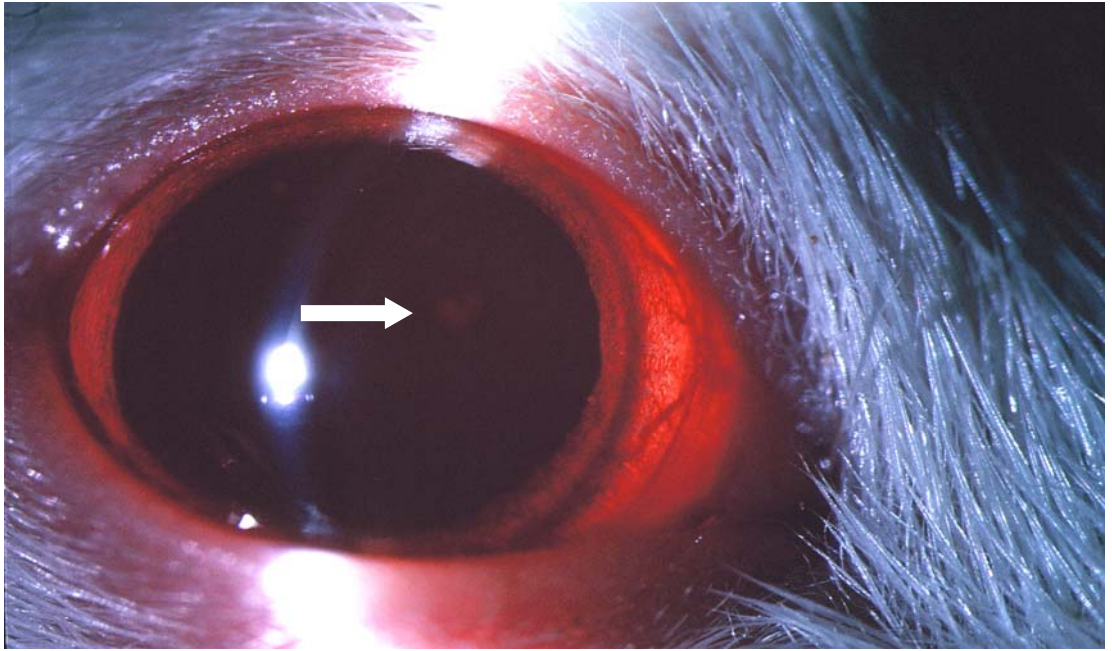
Şekil 15. Çalışmanın son günü (28. gün) kontrol grubuna ait görüntü. Hiçbir denekte katarakt oluşumu görülmedi



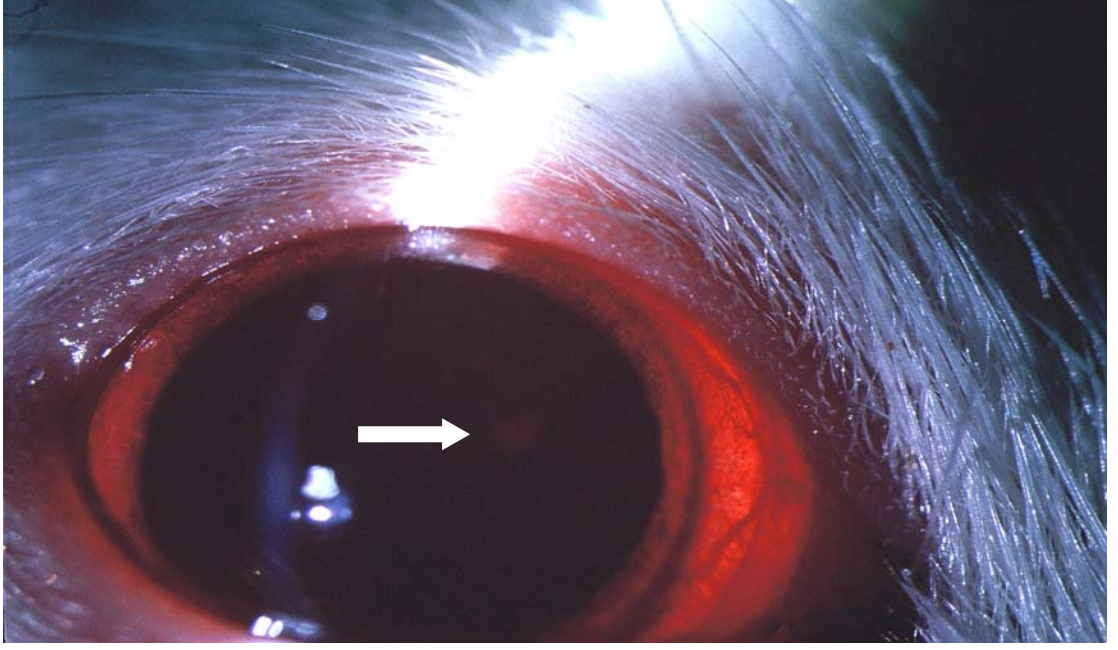
Şekil 16. Çalışmanın son günü (28. gün) grup II'deki hiçbir denekte katarakt oluşumu görülmedi



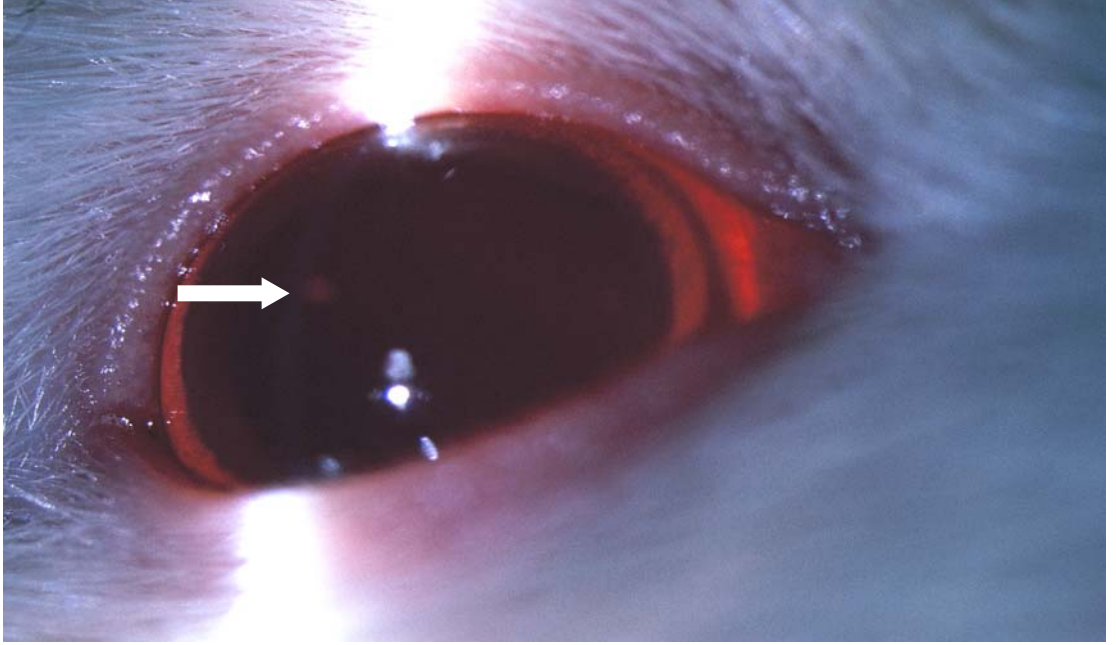
Şekil 17. Çalışmanın son günü (28. gün) grup III'deki hiçbir denekte katarakt oluşumu görülmedi



Şekil 18. Çalışmanın son günü (28. gün), radyasyon verilen IV. grup deneklerden hepsinde de katarakt oluştu



Şekil 19. V. gruptaki deneklerden hepsinde de katarakt oluştu. Altı deneğimizin üçünde grade 2, üçünde grade 3 düzeyinde katarakt gelişti



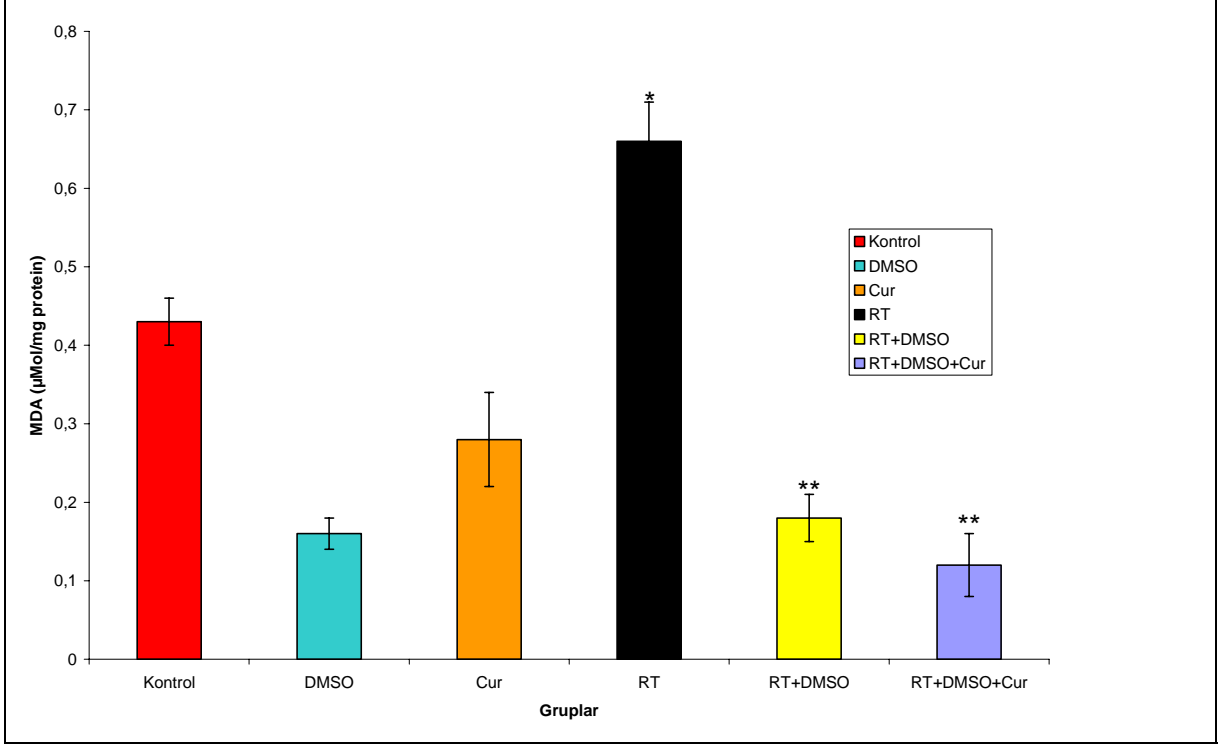
Şekil 20. VI. gruptaki yedi deneğimizin dördünde katarakt gelişmedi. Bir denekte grade 1, iki denekte ise grade 2 düzeyinde katarakt gelişti

ENZİM DÜZEYLERİNİN SONUÇLARI

Tablo 8. Enzim düzeyi sonuçları

	MDA mean±SD (median (min-maks)) (µMol/mg protein)	Antioksidan mean±SD (median (min-maks)) (mM/mg protein)	Glutatyon peroksidaz mean±SD (median (min-maks)) (nmol/mg protein)
Grup I (kontrol)	0.43 ± 0.03 (0.39 (0.368-0.605))	0.17 ± 0.01 (0.16 (0.14-0.25))	18.07 ± 1.59 (18.20 (11.45-22.28))
Grup II (DMSO)	0.16 ± 0.02 (0.18 (0.055-0.215))	0.14 ± 0.01 (0.14 (0.06-0.18))	15.55 ± 1.53 (14.87 (14.07-17.60))
Grup III (curcumin)	0.28 ± 0.06 (0.25 (0.150-0.612))	0.15 ± 0.01 (0.15 (0.08-0.21))	22.47 ± 1.66 (22.96 (15.45-27.57))
Grup IV (RT)	0.66 ± 0.05 (0.69 (0.426-0.900))	0.13 ± 0.01 (0.12 (0.08-0.18))	23.9 ± 3.55 (20.79 (11.00-39.62))
Grup V (RT+DMSO)	0.18 ± 0.03 (0.19 (0.060-0.261))	0.16 ± 0.01 (0.16 (0.13-0.21))	19.77 ± 2.5 (17.89 (15.31-31.78))
Grup VI (RT+DMSO+ curcumin)	0.12 ± 0.04 (0.09 (0.013-0.280))	0.2 ± 0.02 (0.18 (0.15-0.29))	26.17 ± 2.69 (25.78 (18.23-41.04))

MDA ($\mu\text{Mol/mg protein}$)



Şekil 21. MDA sonuçları

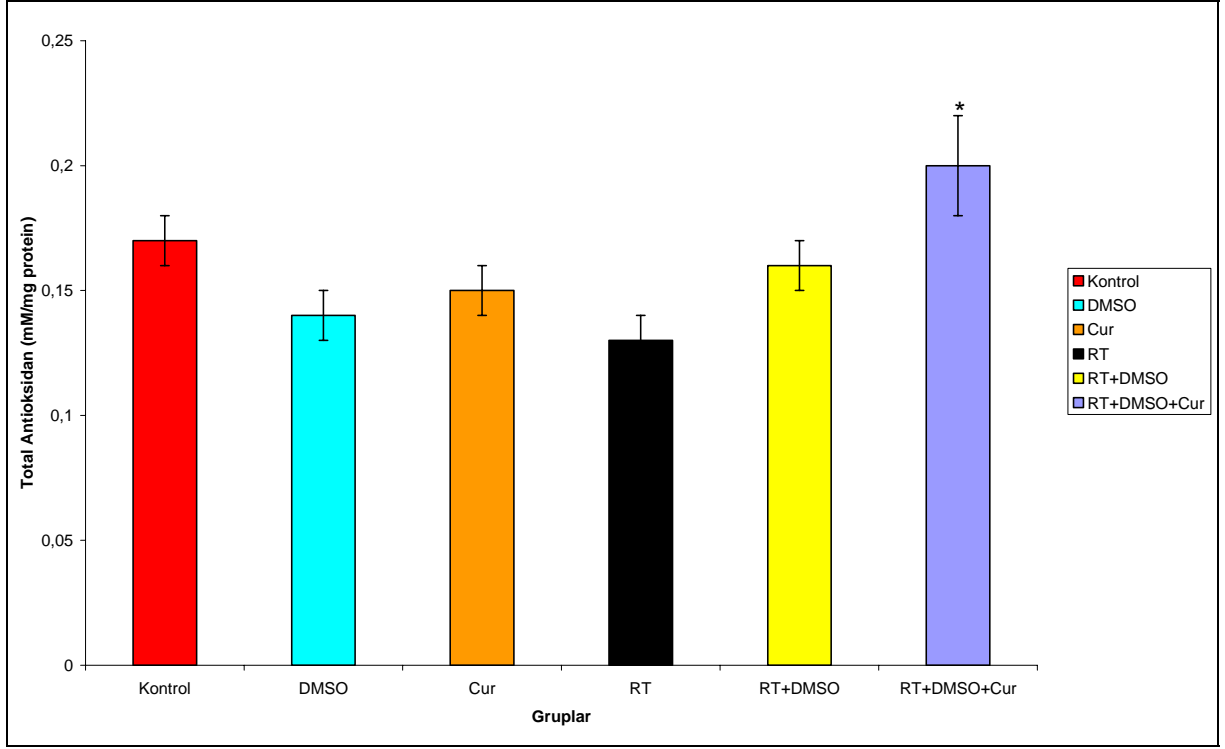
*: Kontrol grubu, RT grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı fark.

** : RT grubu, RT+DMSO ve RT+DMSO+Cur grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı fark.

MDA düzeyi bakımından; kontrol grubu; RT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olup; MDA düzeyi, radyoterapi uygulanan sıçanlarda, kontrol grubuna göre daha yüksektir ($p < 0.05$).

MDA düzeyi bakımından; RT grubu, RT+DMSO ve RT+DMSO+Cur grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olup; MDA düzeyi, RT grubunda, RT+DMSO ve RT+DMSO+Cur gruplarına göre hepsinden yüksektir ($p < 0.05$). Ayrıca radyoterapi uygulanmasından sonra, DMSO ya da curcumin verilen gruplarda MDA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde düşmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 21).

TOTAL ANTIOKSİDAN (mM/mg protein)



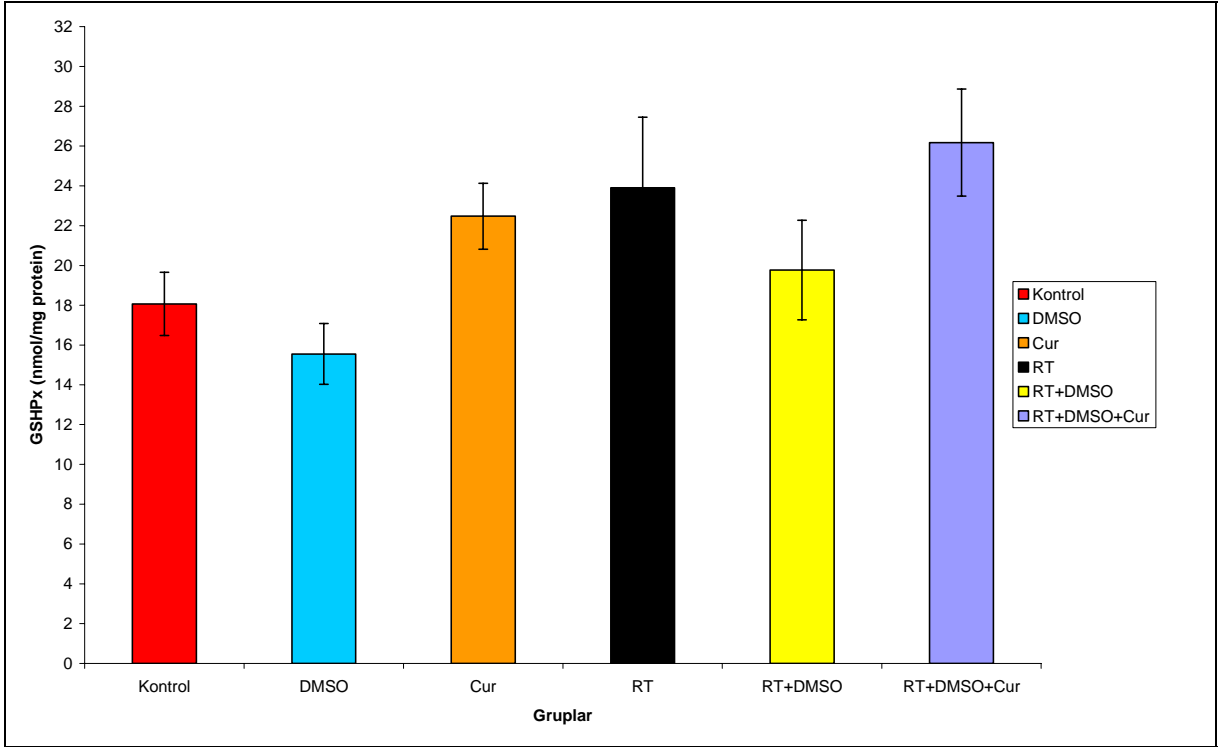
Şekil 22. Total antioksidan enzim sonuçları

*: RT grubu, RT+DMSO+Cur grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı fark.

Total antioksidan enzim düzeyi bakımından; RT grubu, RT+DMSO+Cur grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olup, antioksidan enzim düzeyi, RT grubunda, RT+DMSO+Cur grubundan daha düşüktür ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 23).

Deney grupları total antioksidan enzim düzeyleri bakımından incelendiğinde, radyoterapi verilen grupta total antioksidan enzim düzeyinin en düşük olduğu; RT grubu ile, radyoterapi sonrası curcumin uyguladığımız grup karşılaştırıldığında, curcumin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yükselme olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 23).

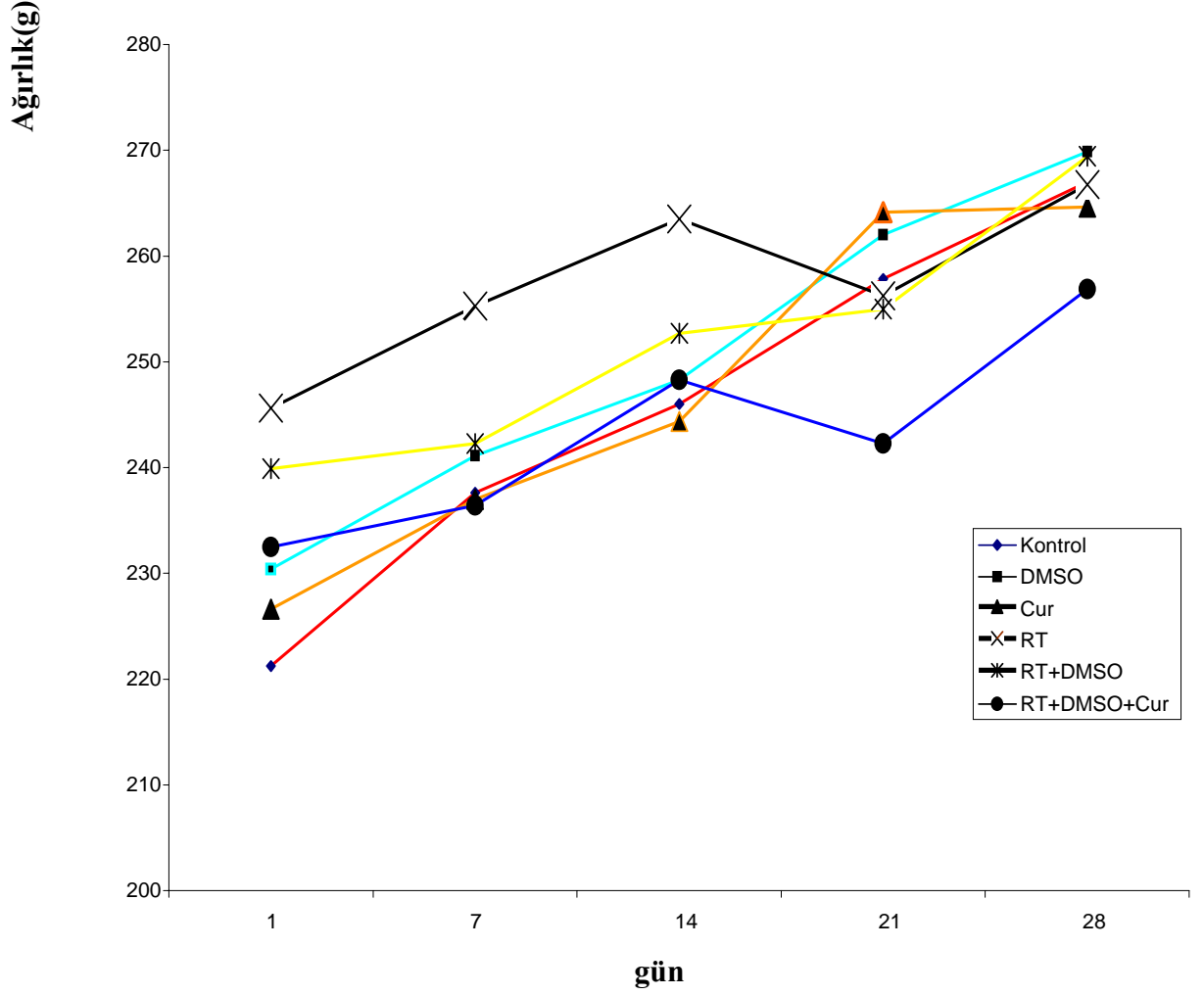
GSHPx (nmol/mg protein)



Şekil 23. GSHPx sonuçları

GSHPx enzim düzeyi bakımından gruplar incelendiğinde, curcuminin radyoterapinin lens üzerine oluşturduğu zarara karşı, koruyucu etkisi bakımından istatistiksel olarak bir anlamlılık olmasa da, RT grubuna göre RT+DMSO+Cur grubunda GSHPx enzim düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir.

AĞIRLIK TAKİBİ SONUÇLARI



Şekil 24. Ağırlık takibi sonuçları

Tüm deneklerin ağırlıkları 1, 7, 14, 21, 28. gün ölçüldü. Her grubun haftalık ağırlık takiplerinin ortalaması yukarıdaki grafikte verilmiştir. Gruplar arasında kilo değişikliği konusunda anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (Şekil 24).

TARTIŞMA

Dünyadaki bütün canlılar iyonizan ve iyonizan olmayan radyasyonun etkisine maruz kalırlar. Güneş ve yerküre gibi doğanın bir parçası olan iyonizan radyasyondan kaçamayız. Aynı zamanda; teknoloji ile birlikte gelişen, pek çok alanda kullandığımız iyonizan olmayan radyasyondan da kaçabilmemiz pek olası görünmüyor. İşte bu yüzden radyasyonun birçok biyolojik sistem ve organ üzerine etkilerini bilmek bizim için önemlidir. Dokular ve hücreler üzerine iyonize radyasyonun akut ve uzun dönem etkilerinin araştırılması radyoterapide de büyük bir öneme sahiptir. Lens dokusundaki değişiklikler radyasyonun etkilerine karşı geç organ hasarı oluşturmaktadır. Lenste meydana gelen değişiklikler katarakt oluşumunu doğurur. Günümüzde katarakt oluşumunun tek tedavisi cerrahidir. Ancak katarakt oluşumunda veya gelişiminde on yıllık bir erteleme, katarakt cerrahisini yarı yarıya azaltacağı tahmin edilmektedir (39,48,67). Bu nedenle alternatif tedavi modelleri önem oluşturmaktadır.

X ışınının 1895 yılında Roentgen tarafından bulunmasından aylar sonra yan etkileri açıklanırken, olayın gerçek boyutları bilinmiyordu. Atom bombası mağdurları ve II. Dünya savaşı süreci, bilim adamlarını radyasyonun zararlı etkilerine karşı koruyucu ve önleyici çalışmalara sevk etti. İyi bir radyoprotektör; ucuz, ağızdan alınabilir, toksik etkisi olmamalıydı (5,7). Hastalar ilaçtan ziyade gıda maddelerini daha iyi tolere etmekteydiler. Curcuminin de radyoprotektör etkisiyle ilgili çalışmalar mevcuttur (5,7,9,31,76,79,81,82).

Katarakt multifaktöriyel bir hastalık olmasına rağmen, hemen tüm çalışmalar oksidatif stresin başlatıcı bir faktör olduğu noktasında buluşmuşlardır. Lenste oksidasyon ve redüksiyon olayları önemli rol oynar. Oksidatif hasarın katarakt ile sonuçlanan bir seri moleküler değişikliklere yol açması, lenste CAT ve SOD gibi detoksifikasyon enzimleri

yanında redükte edici sistemlere ihtiyacı doğurur. Lensin oksidatif hasardan korunmasında en önemli rolü glutatyon oynar. Birçok katarakt tipinde glutatyon düzeylerinin azalması sonucu lensin oksidatif strese karşı koyma gücü azalmaktadır (21,33,113,114). Dolayısıyla oksidatif stres sonucu serbest radikal oluşumu ve antioksidanların bu mekanizmadaki rolü üzerindeki çalışmalar önemlidir. Deneysel katarakt modellerinde resveratrol (114), üzüm çekirdeği ekresi proantosiyadin (115,116), karnitin (41,117), pürivat (17,64), melatonin (40,54,55), likopen (38), verapamil (109,110), N-asetilsistein (111), ginkgo biloba (21), vitamin E (39,108) ve C (58) gibi antioksidan özelliği bilinen maddelerin etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar ile katarakt oluşumunda oksidatif stres sonucu gelişen serbest radikallerin rolü, antioksidanların ise katarakt oluşumunda geciktirici etkisi birçok kez gösterilmiştir (118,119). Çoğunlukla diyabetik modeller olmak üzere katarakt oluşumunda curcuminin etkisi üzerine yapılan çalışmalarda etki mekanizmasının curcuminin antioksidan özelliği ile ilgili olduğu üzerinde yoğunlaşmıştır (67,68,120-122).

Inano ve ark. (96) sıçanları 1.5 veya 2.6 Gy γ -radyasyona maruz bırakmış ve 11-23 günler arasında % 1 curcuminli diyetle beslemişlerdir. Çalışmanın sonunda curcuminin, radyasyonun indüklediği meme tümöründen koruduğunu gözlemlemişlerdir. Curcumin ve onun metaboliti olan THC'ın sıçanların karaciğer mikrozomlarında radyasyonla indüklenen lipid peroksidasyonunu, azalttığı gözlenmiştir (120).

Jagetia ve ark. curcuminin etkisi ile ilgili birçok çalışma yapmıştır. Farelerde tüm vücut 2, 4, 6, 8 Gy radyasyona maruz kalmadan önce verilen 100 mg/kg curcuminin, radyasyondan kaynaklanan yara iyileşmesindeki gecikmenin önüne geçtiğini gösteren çalışma mevcuttur. Bu çalışma ile, yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında rol alan kollojen, fibroblast, hegzominaz, nitrit, nitrat ve anjiogenezdeki artışı göstermiştir (80). Curcumin antioksidan etkisini aynı zamanda lipooksijenaz ve siklooksijenaz yollarını inhibe ederek göstermektedir. Curcuminin antioksidan etkisine bağlı olarak, yara iyileşmesi ve skar oluşumu üzerindeki olumlu etkilerine ilişkin çalışmalar da mevcuttur (5,7,80,81).

Testiküler torsiyon sonrası iskemi-reperfüzyon hasarının incelendiği çalışmada (24), artan ROM'lar indüklenebilir nitrik oksit sentetaz ekspresyonu aracılığı ile *mitogene activated protein kinase* yolunu aktive etmekte ve lipid peroksidasyonu oluşarak oksidatif stres gerçekleşip, testiküler hasar oluşmaktadır. İskemi sırasında oksidatif mekanizmaların devreye girmesi, bu klinik problemin çözümünde antioksidanların kilit rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Curcumin bu etkisini nüklear faktör kappa β ve *mitogene activated protein kinase* yolunu inhibe ederek, oksidatif stresi azaltarak gösterir. DNA hasarının, lipid peroksidasyonu sonucu serbest oksijen radikallerinin toksik etkisiyle oluştuğu ve curcuminin

de bir antioksidan gibi davrandığı, ROM oluşumunu azalttığı görülmüştür. Curcumin alan gruplarda MDA seviyesinin düşük, GSH seviyesinin yüksek saptanması antioksidan etkisi ile oksidatif hasarı engellediğini göstermektedir (24). Bu çalışma, kemoteropatiklerin testiküler toksisitesinin güçlü antiinflamatuvar ve antioksidatif etkili curcuminle engellenebileceği yönündedir.

Lipid peroksidasyonu sonucu zarın lipid yapısında değişiklikler meydana gelir. Zar işlevinin bozulması yoluyla oluşan serbest radikallerin, enzimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine ve son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileriyle hücre hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Radyasyona bağlı serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres, *in vivo* olarak da incelenmiştir. Meydana gelen oksijen serbest radikalleri türlerinin değişken yapıları nedeniyle doğrudan ölçülmesi çok güçtür. Çalışmalarda esas olarak, okside ürünlerin oluşumundaki artışları gösteren ölçümler kullanılmaktadır. Vücut ışınlaması TBA reaksiyon ürünleri ile 4-hidroksinonenal (4-HNE) ve hekzan dahil olmak üzere lipid peroksidasyon ürünlerindeki artışlarla değerlendirilmektedir. MDA miktarı TBA testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksidasyon düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (24,29,32,34,122). MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile iyi korelasyon göstermektedir (29,122). Çalışmamızda MDA düzeyini iyonizan radyasyonla oluşturulan katarakt modelinde değerlendirmeye aldık.

Deneysel katarakt modelleri tarandığında en çok diyabetik ve radyasyonla oluşturulan modellere rastladık. Curcuminin katarakt oluşumundaki etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte bunların çoğunluğunu diyabetik modeller oluşturmaktadır.

Dong ve ark. (57) sıçanlara çalışmanın farklı günlerinde aralıklı olarak verdikleri UV'nin katarakt oluşumundaki etkisini gözlemlemişler ve maksimum tolere edilebilir dozu belirlemeye çalışmışlardır. İki ışınlama arasındaki süre kısaldıkça lens dokusunun kendini tamir edebilme yeteneğinin azaldığı, uzadıkça lens dokusunun kendini tamir yeteneğinin arttığı gözlenmiştir. Benzer bir çalışma Mody ve ark. (58) tarafından da yapılmıştır.

Suryanarayana ve ark. (68) yapmış olduğu çalışmada %30'luk galaktozlu diyet ile beslenen sıçanlardaki katarakt oluşum seyrini slit-lamp mikroskopla ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiştir. Galaktozlu diyetle beraber %0.002 curcumin verilen grupta katarakt olgunlaşması gerilemişti. Ancak ilginç bir şekilde galaktozlu diyetle beraber %0.01 curcumin verilen grupta katarakt olgunlaşmasındaki gerileme daha yavaştı ve normal diyetle beraber %0.01 curcumin verilen grupta lens morfolojisi ve parametrelerde hiçbir değişiklik yoktu.

Bu çalışmada, galaktozlu diyet ile beslenen grubun lens dokusunda MDA düzeyi

yükselmiş, GSH düzeyi ise azalmıştır. %0.002'lik curcumin verilen grupta, MDA düzeyi düşmüş, GSH düzeyi yükselmiştir. MDA enzim düzeyindeki değişiklik çalışmamızla uyumludur. Bizim çalışmamızda da radyasyon alan ve katarakt oluşan gruptaki MDA enzim düzeyindeki anlamlı yükselmeye, curcumin verilen gruptaki düşme eşlik etmiştir. Diyabetik veya bizim çalışmamızdaki radyasyon modelinde katarakt oluşumuna MDA yüksekliğinin eşlik etmesi oksidatif mekanizmanın varlığını desteklemektedir. Curcumin verilen gruplarda izlemiş olduğumuz MDA düzeyindeki anlamlı düşme, curcuminin antioksidan özelliğini desteklemektedir. Ancak Suryanarayana ve ark. (68)'nin bu çalışmasında, daha yüksek doz curcumin verilen gruptaki sonuç şaşırtıcı idi. Biyokimyasal parametreler yüksek glikoz miktarı altında, yüksek curcumin miktarının oksidatif stresi artırdığını düşündürmektedir (70). Diyabetik koşullarda yüksek curcumin miktarının pek yararlı olmadığı izlenmiş olsada, katarakt modellerinde curcuminin faydalı doz aralığı ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Suryanarayana ve ark. (67) yapmış olduğu diğer bir çalışmada, tek doz 35 mg/kg streptozosinle diyabetik katarakt oluşturmuşlardır. Bir gruba %0.002 curcumin, bir gruba %0.01 curcumin, bir gruba %0.5 turmerik verilmiştir. Curcumin ve turmeriğin, streptozosin nedenli hiperglisemiyi önlemediği ancak katarakt olgunlaşması ve ilerlemesini geciktirdiği belirtilmiştir. Suryanarayana ve ark.'nin yapmış olduğu diğer çalışmanın (68) aksine, her iki curcumin dozunda benzer oranda katarakt oluşumu gerilemiş ve azalmış, turmerik verilen grupta ise katarakt oluşumundaki azalmanın daha fazla olduğu bildirilmiştir (67).

Suryanarayana ve ark. (67) bu çalışma ile curcuminin; diyabetik katarakt modelinde polyol yolağının spesifik enzimi olan aldoz redüktaz aktivitesindeki artışı anlamlı düzeyde azalttığını göstermiş, polyol yolağının ikinci enzimi olan sorbitol dehidrogenazda ise hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Curcumin lenste bulunan toplam ve suda eriyen protein kaybını da azaltmaktadır ki bu, katarakt olgunlaşmasını geciktirmektedir. Ayrıca beta ve gamma kristalin seviyesinin diyabetik grupta düştüğü, ancak alfa kristalin seviyesinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Curcumin hiperglisemiyi önlememekle birlikte hipergliseminin tetiklediği oksidatif stresi azaltmaktadır. Proteinlerdeki oksidatif hasarı ölçen protein karbonil içeriği, lipid peroksidasyonunun arttığı diyabetik grupta artmış, GSH düzeyi azalmıştır. Bunlar diyabetik grupta oksidatif stresin artışı destekler niteliktedir. Curcumin verilen gruplarda, yükselen şeker seviyelerine rağmen sadece TBA seviyesi değil, protein karbonil içeriğinin korunması, ve GSH düzeylerinin değişmemesi curcuminin antioksidan enzim aktivitelerine etkisi ile ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim doğurmuştur. Bizim çalışmamızda da klinik olarak izlemiş olduğumuz sonuçlar, GSHPx enzim sonuçları ile yeterince

desteklenememektedir.

α -kristalin, lensin saydamlığını sağlayan anahtar bir elementtir. Lensteki toplam protein miktarının neredeyse %50'sini oluşturan ısı-şok proteinidir. Diyabetik model de dahil olmak üzere tüm katarakt modellerinde α -kristalinin, proteinlerin katlanarak üç boyutlu hale gelmesini sağlayan refraktör protein özelliği biliniyordu. Kumar ve ark. (123) yaptığı diyabetik katarakt modelinde, bir gruba %0.002, diğerine %0.01% curcumin vermiş ve sekizinci haftanın sonunda lensler çıkarılarak, α -kristalin kaynaklı şaperon aktivite değerlendirilmiştir. Bu çalışmada curcuminin diyabetik katarakt oluşumunu anlamlı düzeyde önlediği gösterilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, diyabet oluşturulan grupta görülen %65 oranındaki katarakt oluşumu, %43 ve %33 oranına düşmüştür (123). Aynı zamanda; diyabetik grupta α -kristalinin şaperon aktivitesinin azaldığı, ama curcuminli gruplarda dozla bağlantılı olarak bu değişikliğin gerilediği gözlemlendi.

Pandya ve ark. (124) naftalinle oluşturdukları katarakt modelinde, lens dokusundaki değişiklikleri oksidatif stresin tetiklediğini bir kez daha göstermişlerdir. Çalışmanın sonunda %0.005 gibi çok düşük doz curcumin, sıçanlarda katarakt oluşumunu anlamlı derecede azaltmıştır.

Awasthi ve ark. (122)'nin yapmış olduğu *in vitro* sıçan modelinde; hayvanların bir kısmı 75 mg/kg curcumin ile diğer grupta normal diyetle beslenip, lensleri çıkarılıp, kültürde bekletilmiştir. Deney sonunda lipid peroksidasyon ürünü olan 4-HNE yüksek oranda tesbit edilmiş ve lenslerdeki opaklaşmanın bundan kaynaklandığı saptanmıştır. Oysa curcuminle beslenen grubun 4-HNE nedenli opaklaşmaya ve lipid peroksidasyonunun indüklediği katarakt oluşumuna dirençli olduğu gözlenmiştir. Curcumin verilen gruplarda, GSHPx ve GST enzim düzeylerindeki artış ve redükte glutatyon bağlantılı yollarda meydana gelen değişiklikler curcuminin antioksidan özelliğini desteklemektedir. Bu koruyucu etki, GST izoenziminin, lipid peroksidasyonu ve 4-HNE detoksifikasyonu içinde yer aldığı sonucunu doğurmaktadır. Curcumin glutatyon bağlantılı detoksifikasyon yollarını indükleyerek, GSH bağlantılı koruyucu mekanizmaları devreye sokarak ve serbest radikal tutucu olarak bunu sağlamaktadır. Ancak bizim yaptığımız çalışmada curcumin verilen grupta katarakt oluşumunda belirgin azalma saptarken, lens GSHPx enzim düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamamız düşündürücüdür.

Katarakt oluşumu esnasında lens dokusundaki elektrolit değişiklikleri de bazı araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bardak ve ark. (109) radyasyon vererek oluşturdukları kataraktlı lens dokusunda kalsiyum, magnezyum ve demir düzeylerinde anlamlı bir yükselme izlemişlerdir. Kalsiyum kanal blokörü olan verapamil verilen grupta ise bu elektrolitlerin

düştüğü görülmüştür. Cengiz ve ark. (110) ise lenste kalsiyum, potasyum ve sodyum düzeylerine bakmışlardır. Her iki çalışmada da radyasyon verilen grupta kalsiyum yükselirken, potasyum ve sodyum düzeylerinin değişmediğini, radyasyon sonrası verapamil verilen grupta ise tüm elektrolitlerin düştüğünü görmüşlerdir (109,110).

Elanchezian ve ark. (112) selenitle oluşturdukları katarakt modelinde, selenitli grupta lenste kalsiyum düzeyinde artış görmüşlerdir. Radyasyon ya da diyabetik katarakt modellerinde oksidatif stresin oluşturduğu lipid peroksidasyonunun hücre membranında hasar oluşturmasının, Ca-ATPaz aktivasyonunun kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Hücre içinde kalsiyum düzeyinin artması suda eriyen proteinlere bağlanarak katarakt oluşumunu olgunlaştırmaktadır. Bu çalışmalar iyonik dengenin lens şeffaflığı için önemini gösterirken, temelde yine katarakt oluşumunda oksidatif stresin etkisini desteklemektedir.

Curcuminin katarakt oluşumunu (67,68,122-124), ve kollajen kros bağlanmasını baskıladığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı (80), kan lipid (75) ve glukoz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak curcuminin diyabete bağlı damar değişikliklerini nasıl azalttığı tam olarak bilinmemektedir. Diyabette protein ve enzimlerin glikolizasyonu ve insülin duyarlılığının azalması oksidatif hassasiyeti arttırmakta, bu da diyabetteki damarsal bozukluklar ve katarakt oluşumunda bir risk faktörü oluşturmaktadır (62-70). Curcuminin, hemoglobin glikolizasyonundaki artmayı önlediği ve yüksek şeker seviyesine sahip eritrositlerdeki oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (67,68). Jain ve ark. (125) yapmış olduğu çalışma ile, yüksek glukoz seviyesiyle tetiklenen lipid peroksidasyonu ve protein glikolizasyonunu, eritrosit hücre modelinde curcuminin önlediğini göstermişlerdir. Curcuminle, lipid peroksidasyonunun ölçüsü olan MDA ve TBA seviyesinde düşüş bildirilmiştir.

Aydın ve ark. (111) yapmış olduğu çalışmada sıçanlarda selenitle katarakt oluşturulmuş ve asetilsisteinin koruyucu etkisi gözlenmiştir. Bu çalışmada lens dokusunda ve kanda glutatyon, MDA, protein karbonil düzeylerine bakılmıştır. Sadece selenit verilen gruptaki tüm hayvanlarda yüksek derecede katarakt görülmüş, ancak asetilsistein ile tedavi edilen gruptan düşük derecede katarakt gözlenmiştir. Selenitli grupta lens dokusunda MDA ve protein karbonil düzeyi yükselmiş, glutatyon düzeyi düşmüştür. Tiol grubu içeren ve bir antioksidan gibi davranan asetilsisteinin olumlu etkisi katarakt oluşumunda oksidatif mekanizmanın rolü olduğunu destekler niteliktedir.

Ertekin ve ark. (21), Karslıoğlu ve ark. (40), Cengiz ve ark. (110), Bardak ve ark. (109), Taysi ve ark. (54) tek doz 5Gy γ -radyasyon ile sıçanlarda katarakt oluşturmuşlardır. Bu çalışmaların tümünde radyasyonla oluşan katarakt modelinde oksidatif stresin etken olduğu

dayanağından yola çıkarak antioksidanların etkisi araştırılmıştır. Koçer ve ark. (41) L-karnitin, Ertekin ve ark. (21) ginkgo-bilobanın, Karşlıoğlu ve ark. (40) ve Taysi ve ark. (54) melatoninin etkisini araştırmışlardır. Bunu yaparken lipid peroksidasyonunun gostergesi olarak çalışmalarda lens dokusunda MDA düzeyi ve SOD, GSHPx, GST, GRD, total süperoksit tutucu etkinliği, non-enzimatik süperoksit tutucu etkinliği gibi antioksidan enzim düzeylerini ölçü olarak almışlardır.

Radyasyon alan gruptaki hayvanlarda Koçer ve ark. (41) %90 oranında ağır düzeyde katarakt görmüş, L-karnitin verilen grupta ise bu oran %40 ile, üstelik hafif düzeyde kataraktla sınırlı kalmıştır. Ertekin ve ark. (21) radyasyon alan grupta %79 oranında görmüş oldukları katarakt oranının ginkgo-biloba verilen sıçanlarda %22 düzeyine indiğini gözlemlemişlerdir. Karşlıoğlu ve ark. (40) radyasyon grubunda %90 oranında gördükleri katarakt oranının melatoninle %30'lara düştüğünü gördüler. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda görmüş olduğumuz klinik sonuçlara oldukça benzerdir.

Mao ve ark. (71)'nin yapmış olduğu çalışmada sıçanlar tek doz 8 Gy ve 28 Gy olmak üzere farklı dozlarda radyasyona maruz bırakılmışlar ve metalloporfirin bileşiği tedavi olarak verilmiştir. Radyasyon alan grupta 3. haftada inflamatuvar değişiklikler başlamış olup, 6 hafta sonra %100 oranında katarakt görülmüştür. Bu kataraktın %75'i grade 3 düzeyinde olup, tedavi alan gruptaki katarakt düzeyi ise sadece grade 1 düzeyindeydi. Yine bu çalışma da radyasyonla oluşan katarakt modelinin oksidatif stresle oluştuğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızın başında deneklerimizin hiçbirinde katarakt görmedik ve grade 0 olarak kabul ettik. Kontrol grubu olan grup I'de yer alan altı deneğin altısında, DMSO verdiğimiz grup II'de yer alan yedi deneğin yedisinde, curcumin verdiğimiz grup III'de yer alan yedi deneğin yedisinde katarakt oluşumu görmedik. Radyasyona maruz bırakılan grup IV'de yer alan iki denekte grade 1, dört denekte grade 2, iki denekte grade 3 düzeyinde olmak üzere sekiz deneğin sekizinde de katarakt oluşumu tespit ettik. Bu klinik sonuç, literatürlerde de belirtilen iyonizan radyasyonun katarakt oluşumuna neden olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın sonunda izlediğimiz katarakt oluşumu ile ilgili sonuçlar curcuminin olumlu etkisini desteklemektedir. Radyasyonla beraber DMSO verdiğimiz grup V'deki üç denekte grade 2, üç denekte grade 3 düzeyinde olmak üzere altı deneğin altısında da katarakt oluşumu tespit ettik. Radyasyonla beraber curcumin verdiğimiz grup VI'daki toplam yedi deneğin dördünde katarakt görülmeydi. Birinde grade 1 düzeyinde, ikisinde grade 2 düzeyinde olmak üzere katarakt görüldü. %57.1 oranında katarakt görülmemiş olması curcuminin katarakt oluşumunu önleyici etkisini destekler niteliktedir. %42.9 oranında katarakt görülmeyi ve bunun da düzeyinin grade 1 ve 2 ile sınırlı kalması olumlu bir sonuçtu.

Suda çözünmeyen birçok ilaç için başka çözücülere gereksinim vardır. Yapısal özelliklerinden dolayı DMSO bir çok kimyasal maddenin çözücüsü olarak kullanılan bir ajandır. Suda çözünmeyen terapötik ve toksik ajanların çoğu DMSO'da çözünebilmektedir. DMSO yapısı nedeniyle iyi çözücü özellik göstermekle birlikte dokular üzerinde farklı özellik oluşmaktadır. DMSO'nun etkileri konsantrasyona bağımlı olarak değişmekte ve başka bir madde ile birleştiğinde oluşan yeni madde dokular üzerinde beklenenden daha fazla veya daha az etki oluşturabilmektedir (126,127). Farmakolojik çalışmalarda DMSO ile ilgili olarak, membran transportu ve bağ dokusu üzerine etkileri, inflamasyon, diğer ilaçların etkisini artırma veya azaltma yönündeki etkileri, kolinesteraz enzim inhibisyonu ve düz kas gevşetici etkileri bildirilmiştir (128-130).

Quersetin ve DMSO'nun katarakt oluşumundaki etkisinin değerlendirildiği hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada, DMSO'nun hücre apoptozisini artırdığı ve hücre yaşayabilirliğini azalttığı tespit edilmiştir (130). Ayrıca DMSO'nun nöroprotektif etkisi ile kalp ve omurilik zedelenmelerinde olumlu etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (131-133). Bu çalışmalarda araşidonik asit metaboliti olan prostaglandin oluşumunu engelleyerek etkili bir platelet agregasyon engelleyici gibi davrandığından bahsedilmektedir. Hücre içine kalsiyum ve sodyum girişini engellediği de yine bilgiler arasındadır. Sıçanlarda gentamisinle oluşturulan nefrotoksisitede DMSO'nun bir serbest radikal tutucu etkisi ile fayda sağladığı bilgiler arasındadır (132).

DMSO'nun yukarıda belirtilen özelliklerinin aksine hiçbir etkisinin olmadığı yönünde de bilgilere rastlanmıştır (134,135). Tüm bu bilgilerin yanında curcuminle yapılan ve çözücü olarak DMSO'nun kullanıldığı çalışmalarda ise yine DMSO'nun etkisi olduğu yönünde bir bilgiye rastlamadık.

Çözücü olarak DMSO kullandığımız grup II ve kontrol grubundaki deneklerin hiçbirinde katarakt görülmemesi; radyasyon verilen grup IV ile radyasyonla sonrası DMSO verilen grup V'deki deneklerin hepsinde katarakt görülmesi, bizi DMSO'nun etkisinin olmadığı yönünde klinik değerlendirmeye yöneltti. Ancak DMSO'nun fizyolojik ve farmakolojik etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Karşlıoğlu ve ark. (40) yapmış olduğu çalışmada radyasyon verilen grupta, diğer gruplara göre MDA düzeyindeki artışa, SOD ve GSHPx enzim düzeyinde azalma eşlik etmiştir. Antioksidan olarak melatonin verilen grupta ise MDA düzeyindeki azalmaya, SOD ve GSHPx enzim düzeyinde artma eşlik etmiştir. Koçer ve ark. (41), Ertekin ve ark. (21) yapmış oldukları modelde radyasyon alan grupta MDA düzeyinin yükselmesine, SOD düzeyinin düşmesi ile beraber GSHPx düzeyinin yükselmesi eşlik etmektedir. Antioksidan

verilen grupta ise MDA düzeyindeki azalmaya, SOD ve GSHPx enzim düzeyinde artma eşlik etmiştir. Radyasyon alan grupta, GSHPx düzeyinde düşme beklenirken yükselme görülmesi GSHPx'nin oksidatif hasara yanıtta erken korumada rol almasının neden olduğu şeklinde açıklanmış ve tedavi grubunda daha da yükseldiği görülmüştür. Bu sonuç radyasyonun lens dokusunda oksidatif mekanizmaları tetiklediği bilgisini doğrular niteliktedir. Yine tedavi olarak antioksidan alan gruplarda MDA düzeyinin düşmesine, SOD ve GSHPx enzim düzeyinde artmanın eşlik etmesi oksidatif stresten antioksidanların koruyucu mekanizmasını destekler niteliktedir.

Taysi ve ark. (54) yapmış oldukları çalışmada da yine radyasyon alan grupta, oksidatif stresi gösteren MDA ve ksantin oksidaz düzeyi yükselmişti. Melatonin alan grupta ise total süperoksit tutucu etkinliği, non-enzimatik süperoksit tutucu etkinliği, GRD, GST enzim düzeyinde yükselme eşlik etmiştir.

Biz de çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde (21,40,41,54,109-112) lens dokusunda MDA, GSHPx ve total antioksidan enzim düzeylerine baktık.

Çalışmamızda radyasyona maruz bırakılan grup IV'teki MDA enzim düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). Radyasyon maruziyeti sonrası DMSO verilen grup V'te ve curcumin verilen grup VI'da ise MDA düzeyi anlamlı düzeyde düştü ($p<0.05$). RT uygulanan grupta yükselen MDA düzeyinin curcumin verilen grupta anlamlı şekilde düşmesi daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermekte, curcuminin antioksidan özelliğini desteklemektedir. Ancak RT uygulanan grupta yükselen MDA düzeyinin, DMSO verilen grupta da anlamlı şekilde düşmesi DMSO'nun antioksidan etkisi ile ilgili bilgileri desteklemektedir (127,128).

GSHPx enzim düzeyi açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi. İstatistiksel olarak bir anlamlılık olmasa da, radyoterapi grubuna göre radyasyon sonrası curcumin verilen grupta GSHPx enzim düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. Ancak GSHPx enzim düzeyi ile ilgili, farklı çalışmalarda (21,40,41) farklı sonuçlara rastlanmıştır. Mevcut çalışmalar ve bizim çalışmamız, GSHPx enziminin oksidatif süreçteki etkisi ile ilgili tereddütleri doğurmuştur.

Total antioksidan enzim düzeyi radyasyon verilen grupta, diğer tüm gruplara göre daha düşüktü. Radyasyon maruziyeti sonrası DMSO verilen grup V'teki yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Radyasyon alan gruptaki düşük total antioksidan düzeyinin, radyasyon maruziyeti sonrası curcumin verilen grup VI'da istatistiksel olarak anlamlı oranda yükselmesi curcuminin antioksidan özelliğini ve diğer çalışmalarını destekler nitelikte idi ($p<0.05$).

Curcuminin radyoprotektör etkisi tek bir mekanizmanın değil, birkaç mekanizmanın bir sonucudur. CAT, GSHPx, GST, SOD enzimleri ve bunların mRNA'larının düzenlenmesi,

curcuminin radyoprotektör mekanizmasının bir koludur. Lipid peroksidasyonunun azalması, GSH ve tiol gruplarının artması, nitrik oksit, mikronükleotid polikromatik eritrosit aktivasyonunun inhibisyonu yine mekanizmanın bir parçasıdır. Nükleer faktör kappa β , tümör nekrozan faktör α , siklooksijenaz-2, lipooksijenaz, prostaglandin E2, lökotrien B4 ve lökotrien C4 yolaklarını inhibe etmesi mekanizmanın bir başka koludur. Curcuminin serbest radikallerin çöpçüsü gibi davranması ise tüm bunların sonucudur (5,7,76-85,91-98,122-125).

İyonizan radyasyonla oluşturulan deneysel katarakt modeli ve lenste katarakt oluşumunu önleyici ya da azaltıcı rolü olabileceği düşünülen birçok antioksidan madde ile çalışmalar yapılmış ve yapılmaya da devam edilecektir. Curcumin-katarakt, curcumin-diyabet ve komplikasyonlarına ilişkin bazı çalışmalar literatürde mevcuttur. Fakat yaptığımız literatür araştırması sonucunda radyasyonla oluşturulan katarakt modelinde, curcuminin etkisinin incelendiği hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır. Katarakt gelişimi kompleks bir mekanizmadır ve curcuminin iyonizan radyasyonla oluşturulan katarakt modelinde koruyucu etkisinin mekanizmasını açıklayabilmek için daha kapsamlı hayvan ve insan deneylerine ihtiyaç bulunmaktadır. Curcuminin katarakt gelişimini önleyici etkisinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin rolü olabilir.

SONUÇ

Günümüzdeki tek tedavi modeli cerrahi olan katarakt oluşumunu önlemede curcuminin etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda; curcuminin deneklerimizi radyasyon maruziyeti sonrası gelişen katarakt oluşumundan kısmen koruduğunu gözlemledik.

Kontrol grubunda hiç görmediğimiz katarakt oluşumu, radyasyon alan gruba %100 oranında görülmüş olup, curcumin verilen grupta bu oran % 40'a düşmüştür. Görülen katarakt düzeyinin grade 1 ve 2 ile sınırlı olması olumlu bir sonuçtur.

Çözücü olarak kullandığımız DMSO'nun katarakt kliniğinde anlamlı fark oluşturmaması bize çözücünün etkisinin olmadığını düşündürürken, MDA düzeyinde anlamlı düşmeye neden olması, DMSO'nun antioksidan özelliğini destekleyici niteliktedir. İki farklı sonuç DMSO ile ilgili teredütleri giderememiştir.

İyonizan radyasyon sonrası curcumin verilen grupta MDA düzeyindeki düşme, curcuminin antioksidan özelliğini desteklemektedir. Doku total antioksidan düzeylerinin, radyasyon sonrası curcumin verilen grupta, sadece radyasyon alan gruba oranla anlamlı olarak yükselmesi sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Ancak GSHPx enzim düzeyleri çalışmayı destekler nitelikte değildi. Radyasyonla oluşan katarakt modelinde curcuminin koruyucu etkisi deneysel modelde gözlenmiş ancak enzim sonuçları ile yeterince desteklenememiştir.

Bu çalışmamız literatürde iyonizan radyasyonla oluşturulan deneysel katarakt modelinde curcuminin etkisinin incelendiği ilk çalışmadır.

Sonuçlarımız katarakt oluşumunda; curcuminin antioksidan bir ilaç olarak koruyucu etkisini kısmen destekler niteliktedir. Ancak, iyonizan radyasyonun insanlarda oluşturduğu katarakt ve hayvanlarda oluşturulan deneysel katarakt modelleri üzerinde curcuminin koruyucu etkisini incelemek amacıyla daha kapsamlı çalışmaların yapılması, katarakt oluşumu ve önlenmesi açısından aydınlatıcı olacaktır.

ÖZET

Çalışmamızda, antioksidan etkisi birçok çalışma ile gösterilmiş olan curcuminin, radyasyon hasarına bağlı gelişen katarakt oluşumunu engelleyici etkisi olup olmadığını incelemeyi planladık.

Deneyimizin ilk ve son günü slit-lamp biyomikroskop ile katarakt değerlendirmesi yapıldı. Toplam altı gruba ayrılan sıçanlardan ilk gruba hiçbir uygulama yapılmadan, kontrol grubu olarak ayrıldı. II. gruba dimetilsülfoksit; III. gruba dimetilsülfoksit + curcumin, IV. gruba radyoterapi, V. gruba radyoterapi + dimetilsülfoksit ve VI gruba radyoterapi sonrası dimetilsülfoksit içinde çözülmüş curcumin verildi. Radyoterapi uygulanan gruplara, toplam 15 Gray iyonizan radyasyon verildi. Çalışmanın son günü lensler enükle edilip, dokuda total antioksidan, malondialdehit ve glutasyon peroksidaz düzeylerine bakıldı.

Radyasyon alan grupta %100 oranında katarakt gelişti. Radyasyon sonrası curcumin verilen grupta katarakt oranı %40'a düştü ve 1 ve 2. derecede sınırlı kaldı.

Çözücü olarak kullandığımız dimetilsülfoksitli grubun kliniğinde fark olmaması çözücümüzün etkisi olmadığını düşündürürken, bu grupta malondialdehid düzeyinde anlamlı düşmenin görülmesi, dimetilsülfoksitin antioksidan özelliğini düşündürdü.

Radyoterapi sonrası lens dokusu antioksidan enzim düzeylerinin, curcumin verilen grupta anlamlı olarak yükselmesi, malondialdehid düzeyinin ise düşmesi klinik sonuçlarımızı desteklemektedir. Ancak radyoterapi sonrası curcumin uygulanan grupta glutasyon peroksidaz enzim düzeylerinin, sadece radyoterapi verilen grup ile karşılaştırıldığında yükselmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması düşündürücüdür.

Günümüzde kataraktın tek tedavi yöntemi cerrahidir. Fakat diyabet hastalığı ve iyonizan radyasyona maruz kalma gibi nedenlerle tetiklenen katarakt oluşumunu önleyici ya

da geciktirici curcumin gibi antioksidan ajanların kliniklerde kullanımı için daha kapsamlı hayvan ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: antioksidan, curcumin, gamma-radyasyon, katarakt, sıçan.

THE ROLE OF CURCUMIN ON IONIZING RADIATION-INDUCED EXPERIMENTAL CATARACT MODEL

SUMMARY

Antioxidant effects of curcumin have been shown in many studies. We planned to see the effect of curcumin on cataract developed by radiation damage. Animals were divided into six groups. Totally 15 Gy dose was given to IV, V, VI. groups for radiation damage.

We have evaluated cataract with slit-lamp biomicroscope in the first and last day of our experiment. Group I was served as the control group. Dimethyl sulfoxide was given in group II, and dimethyl sulfoxide + curcumin were given in group III. Group IV was the radioterapy group, radioterapy + dimethyl sulfoxide was applied to group V, and curcumin dissolved in dimethyl sulfoxide after radioterapy was given to group VI. Lenses were taken in the last day of the study. Total antioxidant, malondialdehyde, glutathione peroxidase levels were measured in lens tissue.

Cataract was observed in 100% in radiation group. Cataract rate fell to 40% and limited at degree 1 and 2 in group which curcumin was given. In the DMSO group, there was no significant difference. This result made us think that DMSO probably has no effect.

In the radiation group, antioxidant enzyme levels were decreased, and MDA levels were increased. There was an increase in antioxidant enzyme levels and significant decrease in MDA levels in group VI. Glutathione peroxidase increased in irradiation + curcumin group, compared to only radiotherapy group, but this was not statistically significant.

It was concluded that, the use of curcumin as an antioxidant agent to prevent cataract

formation which surgery is still the sole treatment method, may be beneficial for clinical usage, but new and extensive human and animal studies are needed for antioxidants such as curcumin.

Keywords: antioxidant, cataract, curcumin gamma-irradiation, rat.

KAYNAKLAR

- 1- Özalpan A. Temel Radyobioloji. 1. Basım. İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları, 2001:1-308.
- 2- Uzal C, Çaloğlu M. Kanseri etyolojisinde iyonizan radyasyonun yeri. Trak Üniv Tıp Fak Derg 2002;19:177-82.
- 3- Yaren H, Karayılanoglu T. Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2005;4(4):199-205.
- 4- Algüneş Ç. Radyasyon biyofiziği. Edirne: Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları; 2002;81-5.
- 5- Jagetia GC. Radioprotection and radiosensitization by curcumin. Adv Exp Med Biol 2007;595:301-20.
- 6- Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari MA. Radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. J Radiat Res 2007;48(4):263-72.
- 7- Jagetia GC. Radioprotective potential of plants and herbs against the effects of ionizing radiation. J Clin Biochem Nutr 2007;40(2):74-81.
- 8- Mazon J, Locoche T, Maudis A. (Çeviri: Uzal C). Kanserde ışınlanma teknikleri. Ankara: Öncü Limited; 1995:7-60.
- 9- Akpolat M. Farklı dozdaki gamma radyasyonun ileum kadehsi hücrelerinde oluşturacağı hasarlarda curcumin ve C vitamini etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeylerde incelenmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fak; 2007.
- 10- Pak Y. Radyasyon onkolojisi temel bilgiler kitabı. (http://members.tripod.com/~Radonk/RT_Kitap_G2).
- 11- Kekilli E. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri (<http://web.inonu.edu.tr/~ekekilli/pdf/radbiyoletki.pdf>).
- 12- Kelle I. Radyoprotektif etkili ajanlar. Dicle Tıp Derg 2008;35(1):69-76.

- 13- Varanda EA, Tavares DC. Radioprotection mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. *J. Venom. Anim. Toxins* 1998;4:5-21.
- 14- Dölek G. Katarakt cerrahisinde vitre kaybı ile ilişkili risk faktörleri (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fak 1996.
- 15- Chylack LT Jr, Ransil BJ, White O. Classification of human senile cataractous change by the American Cooperative Cataract Research Group (CCRG) method: III. The association of nuclear color (sclerosis) with extent of cataract formation, age, and visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(2):174-80.
- 16- Dong X, Ayala M, Löfgren S, Söderberg PG. Ultraviolet radiation-induced cataract: age and maximum acceptable dose. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1150-4.
- 17- Hegde KR, Kovtun S, Varma SD. Induction of ultraviolet cataracts in vitro: prevention by pyruvate. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(5):492-502.
- 18- Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Uzal C, Doganay L, Turan FN. The protective effect of L-carnitine on ionizing radiation-induced free oxygen radicals. *Scand J Lab Anim Sci* 2006;33(2):75-83.
- 19- Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Uzal C, Turan NF. The modifying effect of ibuprofen on total body irradiation-induced elevation of oxidative reactions in male hamsters. *Acta Med Biol* 2004;5(2):67-72.
- 20- Atmaca G. Sarımsağın ve tiol içeren bazı bileşiklerin antioksidatif etkileri. *Trak Üniv Tıp Fak Derg* 2003;20(1-3):54-60.
- 21- Ertekin MV, Kocer I, Karşlıoğlu I, Taysi S, Gepdiremen A, Sezen O, et al. Effects of oral Ginkgo biloba supplementation on cataract formation and oxidative stress occurring in lenses of rats exposed to total cranium radiotherapy. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48(5):499-502.
- 22- Ögüş C, Ket S, Özdemir T. Toraksın radyolojik görüntülenmesinde radyasyon riski. *Toraks Dergisi* 2003;4(2):205-7.
- 23- Girdhani S, Bhosle SM, Thulsidas SA, Kumar A, Mishra KP. Potential of radiosensitizing agents in cancer chemo-radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2005;1(3):129-31.
- 24- Ötünçtemur A. Cisplatin ve siklofosfomide bağlı testis hasarında curcuminin önleyici etkisi: nükleer faktör kapa B (NFκB) ve p38 mitogene aktivatif protein kinase (MAPK) inhibisyonu. (tez). İstanbul: Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
- 25- Serhatlıoğlu S, Oğur E, Ozan AT, Gürsu F, Gödekmerdan A, Ayar A. İyonizan radyasyonun radyoloji çalışanlarının bağışıklık düzeyleri ve kan biyokimyası üzerine etkileri. *Tanısal ve girişimsel radyoloji* 2004;10(2):97-102.
- 26- Kayaalp O.S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11 baskı..Ankara: Hacettepe Taş, 2005:616-8.
- 27- Baş M. Sıçanlarda ekstrakorporal şok dalga litotripsinin oluşturduğu böbrek hücre hasarına curcuminin koruyucu etkisi. (tez). İstanbul: Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi; 2007.

- 28- Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998;39:1529-42.
- 29- Kaldır M. Ratlarda karaciğer ve böbrek dokusu üzerine aminofostinin radyoprotektif etkisinin sintigrafik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak gösterilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fak; 2006.
- 30- Prasad KN. Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. *Br J Radiol* 2005;78(930):485-92.
- 31- Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol* 2007;27(1):19-35.
- 32- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82(1):47-95.
- 33- Yu X, Wang W, Yang M. Antioxidant activities of compounds isolated from *Dalbergia odorifera* T. Chen and their inhibition effects on the decrease of glutathione level of rat lens induced by UV irradiation. *Food Chemistry* 2007;104(2):715-20.
- 34- Patt HM, Tyree EB, Straube RL, Smith DE. Cysteine protection against x-irradiation. *Science* 1949;110:213-14.
- 35- Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr* 2004;134(11):3182-3.
- 36- Weiss JF. Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage. *Environ Health Perspect* 1997;105(6):1473-8.
- 37- Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 2003;189(1-2):1-20.
- 38- Gupta SK, Trivedi D, Srivastava S, Joshi S, Halder N, Verma SD. Lycopene attenuates oxidative stress induced experimental cataract development: an in vitro and in vivo study. *Nutrition* 2003;19(9):794-9.
- 39- Rouhiainen P, Rouhiainen H, Salonen JT. Association between low plasma vitamin E concentration and progression of early cortical lens opacities. *Am J Epidemiol*. 1996;144(5):496-500.
- 40- Karslioglu I, Ertekin MV, Taysi S, Kocer I, Sezen O, Gepdiremen A, et al Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res* 2005;46(2):277-82.
- 41- Kocer I, Taysi S, Ertekin MV, Karslioglu I, Gepdiremen A, Sezen O, et al. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts: a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(4):588-94.
- 42- <http://www.ratbehavior.org/> - erişim - Aralık-2008.
- 43- Karel F, Işıkçelik Y, Takmaz T. Lens metabolizması ve katarakt gelişim mekanizmaları. *T Klin J Ophthalmol* 1997;6:50-6.
- 44- Cotlier E. The Lens. In: Kaufman P, Alm A (Eds.). *Adler's physiology of the eye*. 3th ed. St. Louis: 1987.268-88.

- 45- Bengisu Ü. Göz hastalıkları. İstanbul: Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş, 1990: 117-29.
- 46- Fırat T. Göz ve hastalıkları. Ankara: Saypa Ofset, 1990.Cilt 1:29-76.
- 47- Wilson FM. Glaucoma, lens, and anterior segment trauma. In: Hect KA, (Eds.). American academy of ophthalmology. San Francisco: Basic and Clinical Science Course, 1989-1990:102-40.
- 48- Özçetin H. Katarakt ve tedavisi. 1. Basım. İstanbul: Scala, 2005:1-27.
- 49- Wilson FM. Glaucoma, lens, and anterior segment trauma. In: Hect KA, (Eds.). American academy of ophthalmology. San Francisco: Basic and Clinical Science Course, 1989-1990:49-86.
- 50- Ranjan M, Nayak S, Rao BS. Immunochemical detection of glycated beta- and gamma-crystallins in lens and their circulating autoantibodies (IgG) in streptozocin induced diabetic rat. *Mol Vis* 2006;12:1077-85.
- 51- Takeuchi N, Ouchida A, Kamei A. C-terminal truncation of alpha-crystallin in hereditary cataractous rat lens. *Biol Pharm Bull* 2004;27(3):308-14.
- 52- Reddy GB, Reddy PY, Vijayalakshmi A, Kumar MS, Suryanarayana P, Sesikeran B. Effect of long-term dietary manipulation on the aggregation of rat lens crystallins: role of alpha-crystallin chaperone function. *Mol Vis* 2002;8:298-305.
- 53- Löfgren S, Michael R, Söderberg PG. Impact of age and sex in ultraviolet radiation cataract in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(4):1629-33.
- 54- Taysi S, Memisogullari R, Koc M, Yazici AT, Aslankurt M, Gumustekin K, et al. Melatonin reduces oxidative stress in the rat lens due to radiation-induced oxidative injury. *Int J Radiat Biol* 2008; 84(10):803-8.
- 55- Yagci R, Aydin B, Erdurmus M, Karadag R, Gurel A, Durmuş M, et al. Use of melatonin to prevent selenite-induced cataract formation in rat eyes. *Curr Eye Res* 2006;31(10):845-50.
- 56- Dynlacht JR, Valluri S, Lopez J, Greer F, Desrosiers C, Caperell-Grant A, Mendonca MS, Bigsby RM. Estrogen protects against radiation-induced cataractogenesis. *Radiat Res* 2008;170(6):758-64.
- 57- Dong X, Löfgren S, Ayala M, Söderberg PG. Maximum tolerable dose for avoidance of cataract after repeated exposure to ultraviolet radiation in rats. *Exp Eye Res* 2007;84(1):200-8.
- 58- Mody VC Jr, Kakar M, Elfving A, Söderberg PG, Löfgren S. Ultraviolet radiation-B-induced cataract in albino rats: maximum tolerable dose and ascorbate consumption. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(3):390-5.
- 59- Leske MC, Chylack LT Jr, He Q, Wu SY, Schoenfeld E, Friend J, et al. Risk factors for nuclear opalescence in a longitudinal study. LSC Group. Longitudinal Study of Cataract. *Am J Epidemiol* 1998;147(1):36-41.
- 60- Risa Q, Saether O, Löfgren S, Söderberg PG, Krane J, Midelfart A. Metabolic changes in rat lens after in vivo exposure to ultraviolet irradiation: measurements by high resolution MAS 1H NMR spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1916-21.

- 61- Jacques PF, Moeller SM, Hankinson SE, Chylack LT Jr, Rogers G, Tung W, et al. Weight status, abdominal adiposity, diabetes, and early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3):400-5.
- 62- Zanchi J, Karaman K, Lakos V, Plestina-Borjan I, Markic J, Krzelj V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and idiopathic presenile cataract in Dalmatia, Croatia. *Can J Ophthalmol* 2007;42(6):852-3.
- 63- Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* 2003;8(3):233-6.
- 64- Hegde KR, Varma SD. Prevention of cataract by pyruvate in experimentally diabetic mice. *Mol Cell Biochem* 2005;269(1-2):115-20.
- 65- Miyazawa T, Kubo E, Takamura Y, Akagi Y. Up-regulation of P-glycoprotein expression by osmotic stress in rat sugar cataract. *Exp Eye Res* 2007;84(2):246-53.
- 66- Suryanarayana P, Saraswat M, Petrash JM, Reddy GB. Emblica officinalis and its enriched tannoids delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Mol Vis* 2007;13:1291-7.
- 67- Suryanarayana P, Saraswat M, Mrudula T, Krishna TP, Krishnaswamy K, Reddy GB. Curcumin and turmeric delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2092-9.
- 68- Suryanarayana P, Krishnaswamy K, Reddy GB. Effect of curcumin on galactose-induced cataractogenesis in rats. *Mol Vis* 2003;9:223-30.
- 69- Chiu CJ, Morris MS, Rogers G, Jacques PF, Chylack LT Jr, Tung W, et al. Carbohydrate intake and glycemic index in relation to the odds of early cortical and nuclear lens opacities. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6):1411-6.
- 70- Raju TN, Kumar CS, Kanth VR, Ramana BV, Reddy PU, Suryanarayana P, et al. Cumulative antioxidant defense against oxidative challenge in galactose-induced cataractogenesis in Wistar rats. *Indian J Exp Biol* 2006;44(9):733-9.
- 71- Mao XW, Crapo JD, Mekonnen T, Lindsey N, Martinez P, Gridley DS, et al. Radioprotective effect of a metalloporphyrin compound in rat eye model. *Curr Eye Res* 2009;34(1):62-72.
- 72- Kim GJ, Chandrasekaran K, Morgan WF. Mitochondrial dysfunction, persistently elevated levels of reactive oxygen species and radiation-induced genomic instability: a review. *Mutagenesis* 2006;21(6):361-7.
- 73- Merriam GR Jr, Focht EF. A clinical and experimental study of the effect of single and divided doses of radiation on cataract production. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1962;60:35-52.
- 74- Mulhern ML, Madson CJ, Kador PF, Randazzo J, Shinohara T. Cellular osmolytes reduce lens epithelial cell death and alleviate cataract formation in galactosemic rats. *Mol Vis* 2007;13:1397-405.
- 75- Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*. 2008;149(7):3549-58.
- 76- Aggarwal BB, Kumar A, Aggarwal MS, Shishodia S. Curcumin Derived from Turmeric:

a Spice for All Seasons. In: Aggarwal BB, Shishodia S (Eds.). *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. 2007;1-480.

- 77- Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR-gamma activation. *PPAR Res* 2007;1-5.
- 78- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004;44(2):97-111.
- 79- Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006;78(18):2081-7.
- 80- Jagetia GC, Rajanikant GK. Role of curcumin, a naturally occurring phenolic compound of turmeric in accelerating the repair of excision wound, in mice whole-body exposed to various doses of gamma-radiation. *J Surg Res* 2004;120:127-38.
- 81- Araújo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96(5):723-8.
- 82- Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005;41(13):1955-68.
- 83- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003;23(1A):363-98.
- 84- Priyadarsini KI, Maity DK, Naik GH, Kumar MS, Unnikrishnan MK, Satav JG, et al. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radic Biol Med* 2003;35(5):475-84.
- 85- Uzer N. Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcumin kullanımının etkilerinin araştırılması (tez). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
- 86- Garcea G, Berry DP, Jones DJL, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2005;1:120-5.
- 87- Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:127-48.
- 88- Scharstuhl A, Mutsaers HA, Pennings SW, Szarek WA, Russel FG, Wagener FA. Curcumin-induced fibroblast apoptosis and in vitro wound contraction are regulated by antioxidants and heme oxygenase: Implications for scar formation. *J Cell Mol Med* 2009;4:712-25.
- 89- Priyadarsini KI. Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radic Biol Med* 1997;23:838-43.
- 90- Basaran UN, Dokmeci D, Yalcin O, Inan M, Kanter M, Aydogdu N, et al. Effect of curcumin on ipsilateral and contralateral testes after unilateral testicular torsion in a rat model. *Urol Int* 2008;80(2):201-7.
- 91- Das KC, Das CK. Curcumin (diferuloylmethane), a singlet oxygen ((¹O(₂)) quencher. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;295(1):62-6.

- 92- Farombi EO, Abarikwu SO, Adedara IA, Oyeyemi MO. Curcumin and kolaviron ameliorate di-n-butylphthalate-induced testicular damage in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):43-8.
- 93- Steward WP, Gescher AJ. Curcumin in cancer management: recent results of analogue design and clinical studies and desirable future research. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(9):1005-9.
- 94- Ozen N, Uslu E, Ozen M, Aydin S, Altug T, Belce A, et al. Curcumin's effects on sialic acid level and sialidase activity in Ehrlich ascites tumor bearing mice. *Tohoku J Exp Med* 2002;197:221-7.
- 95- López-Lázaro M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(11):103-27.
- 96- Inano H, Onoda M, Inafuku N, Kubota M, Kamada Y, Osawa T, et al. Potent preventive action of curcumin on radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 2000;21:1835-41.
- 97- Kobayashi T, Hashimoto s, Horie T. Curcumin inhibition of dermatophagoides farinea-induced interleukin-5 (IL-5) and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (gm-csf) production by lymphocytes from bronchial asthmatics. *Biochem Pharmacology*. 1997;54:819-24.
- 98- Liu J. The use of herbal medicines in early drug development for the treatment of HIV infections and AIDS. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(9):1355-64.
- 99- Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(10):1967-80.
- 100- Kalpana C, Rajasekharan KN, Menon VP. Modulatory effects of curcumin and curcumin analog on circulatory lipid profiles during nicotine-induced toxicity in Wistar rats. *J Med Food* 2005;8(2):246-50.
- 101- Racchi M, Uberti D, Govoni S, Memo M, Lanni C, Vasto S, et al. Alzheimer's disease: new diagnostic and therapeutic tools. *Immun Ageing* 2008;5:7.
- 102- Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326(1):196-208.
- 103- Cashman JR, Ghirmai S, Abel KJ, Fiala M. Immune defects in Alzheimer's disease: new medications development. *BMC Neurosci* 2008;9 Suppl 2:13.
- 104- Natarajan C, Bright JJ. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *J Immunol* 2002;168(12):6506-13.
- 105- Venkatesan N, Punithavathi D, Arumugam V. Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol* 2000;129(2):231-4.
- 106- Tourkina E, Gooz P, Oates JC, Ludwicka-Bradley A, Silver RM, Hoffman S. Curcumin induced apoptosis in scleroderma lung fibroblasts: role of protein kinase cepsilon. *Am J*

- Respir Cell Mol Biol 2004;31(1):28-35.
- 107-Bright JJ. Curcumin and autoimmune disease. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:425-51.
- 108-Karslioglu I, Ertekin MV, Koçer I, Taysi S, Sezen O, Gepdiremen A, et al. Protective role of intramuscularly administered vitamin E on the levels of lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in the lens of rats madecataractous with gamma-irradiation. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(6):478-85.
- 109-Bardak Y, Cekiç O, Totan Y, Cengiz M. Effect of verapamil on lenticular calcium, magnesium and iron in radiation exposed rats. *Int Ophthalmol* 1998;22(5):285-8.
- 110-Cengiz M, Gürkaynak M, Atahan IL, Kiliç K, Totan Y. The effect of verapamil in the prevention of radiation-induced cataract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):623-6.
- 111-Aydin B, Yagci R, Yilmaz FM, Erdurmus M, Karadağ R, Keskin U, et al. Prevention of selenite-induced cataractogenesis by N-acetylcysteine in rats. *Curr Eye Res* 2009;34(3):196-201.
- 112-Elanchezhian R, Sakthivel M, Geraldine P, Thomas PA. The effect of acetyl-L-carnitine on lenticular calpain activity in prevention of selenite-induced cataractogenesis. *Exp Eye Res* 2009;88(5):938-44.
- 113-Shearer TR, Ma H, Fukiage C, Azuma M. Selenite nuclear cataract: review of the model. *Mol Vis* 1997;3:8.
- 114-Doganay S, Borazan M, Iraz M, Cigremis Y. The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. *Curr Eye Res* 2006;31(2):147-53.
- 115-Durukan AH, Evreklioglu C, Hurmeric V, Kerimoglu H, Erdurman C, Bayraktar MZ, et al. Ingestion of IH636 grape seed proanthocyanidin extract to prevent selenite-induced oxidative stress in experimental cataract. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(6):1041-5.
- 116-Biju PG, Rooban BN, Lija Y, Devi VG, Sahasranamam V, Abraham A. Drevogenin D prevents selenite-induced oxidative stress and calpain activation in cultured rat lens. *Mol Vis* 2007;13:1121-9.
- 117-Geraldine P, Sneha BB, Elanchezhian R, Ramesh E, Kalavathy CM, Kalamurthy J, Thomas PA. Prevention of selenite-induced cataractogenesis by acetyl-L-carnitine: an experimental study. *Exp Eye Res* 2006;83(6):1340-9.
- 118-Cariello AJ, Casanova FH, Lima Filho AA, Juliano Y, Tabosa A. Effect of electroacupuncture to prevent selenite-induced cataract in Wistar rats. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(3):299-303.
- 119-Lija Y, Biju PG, Reeni A, Cibin TR, Sahasranamam V, Abraham A. Modulation of selenite cataract by the flavonoid fraction of Emilia Sonchifolia in experimental animal models. *Phytother Res* 2006;20(12):1091-5.
- 120-Khopde SM, Priyadarsini KI, Guha SN, Satav JG, Venkatesan P, Rao MN. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: possible mechanisms by pulse radiolysis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000;64(3):503-9.
- 121-Choudhary D, Chandra D, Kale RK. Modulation of radioresponse of glyoxalase system by curcumin. *J Ethnopharmacol* 1999;64(1):1-7.

- 122-Awasthi S, Srivastawa SK, Piper JT, Singhal SS, Chaubey M, Awasthi YC. Curcumin protects against 4-hydroxy-2-trans-nonenal-induced cataract formation in the rats lenses. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 761-6.
- 123-Kumar PA, Suryanarayana P, Reddy PY, Reddy GB. Modulation of alpha-crystallin chaperone activity in diabetic rat lens by curcumin. *Mol Vis* 2005;11:561-8.
- 124-Pandya U, Saini MK, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicol Lett* 2000;115:195-204.
- 125-Jain SK, Rains J, Jones K. Effect of curcumin on protein glycosylation, lipid peroxidation, and oxygen radical generation in human red blood cells exposed to high glucose levels. *Free Radic Biol Med* 2006;41(1):92-6.
- 126-Murat N, Demir Ö, Can E. İnsan korpus kavernozum çalışmalarında dimetilsulfoksitin (DMSO) optimum konsantrasyonu. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31(1):17-20.
- 127- Jacob SW, de la Torre JC. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. *Pharmacol Rep* 2009;61(2):225-35.
- 128-Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(11):1277-88.
- 129-Cihan M, Özaydın İ, Baran V, Kılıç E. Buzağılarda akut artritlerin intraartiküler dimethylsulfoxide(DMSO) ile sağaltımı. *Kafkas Üniv. Vet. Fak Derg* 2008(1):11-5.
- 130-Cao XG, Li XX, Bao YZ, Xing NZ, Chen Y. Responses of human lens epithelial cells to quercetin and DMSO. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3714-8.
- 131-Albin MS, Bunegin L. An experimental study of craniocerebral trauma during ethanol intoxication. *Crit Care Med* 1986;14(10):841-6.
- 132-B H Ali, H M Mousa. Effect of dimethyl sulfoxide on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology* 2001;20(4):199-203.
- 133-Köylü R, Ak A, Köylü Ö, Cander B, Gökalp A. Deneysel kombine kafa travması ve hemorojik şok modelinde sıvı resüsitasyonu ve antioksidan tedavinin beyin doku laktik asidozu ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri. *Akademik Acil Tıp Derg* 2006;4(8):9-14.
- 134-Tekin S, Alptekin H, Sahin M, Vatansev C, Avunduk MC, Gübilek M, Kaynak A. The effects of dimethyl sulfoxide and pentoxifyline on plasma mda levels and tissue damage in sepsis. *Medical Research* 2002;3,125-31.
- 135-Kafalı ME, Bayır A, Sahin M, Ak A. Hemorojik şokta ringer laktat, HAES %10 ve HEAS %10+dimetilsulfoksitin serbest oksijen radikalleri düzeyine etkileri. *Genel Tıp Derg* 2008;18(3),111-6.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Lensin Anatomisi	15
Şekil 2. Lens Proteinleri	16
Şekil 3. Katarakt oluşumunda etyolojik faktörler	17
Şekil 4. Karbonhidrat ve Enerji Metabolizması	19
Şekil 5. Curcuminin keto formu	22
Şekil 6. Curcuminin enol formu	22
Şekil 7. Curcumin metabolitleri	23
Şekil 8. Curcumin I-II-III kimyasal yapısı	24
Şekil 9. Curcuminin absorpsiyon ve metabolizması	25
Şekil 10. Curcumin ve THC'nin kimyasal yapısı	25
Şekil 11. Çalışmanın 2. günü	29
Şekil 12. Çalışmanın 15. günü	29
Şekil 13. Çalışmanın 1. günü Grup 1'e ait denek.....	33
Şekil 14. Çalışmanın 1. günü Grup 4'e ait denek.....	33
Şekil 15. Çalışmanın son (28. gün) günü Grup I'e ait görüntü	34
Şekil 16. Çalışmanın son (28. gün) günü Grup II'ye ait görüntü.....	34
Şekil 17. Çalışmanın son (28. gün) günü Grup III'e ait görüntü.....	35
Şekil 18. Çalışmanın son (28. gün) günü Grup IV'e ait görüntü	35
Şekil 19. Çalışmanın son (28. gün) günü Grup V'e ait görüntü.....	36
Şekil 20. Çalışmanın son (28. gün) günü Grup VI'ya ait görüntü	36

Şekil 21. MDA sonuçları.....	38
Şekil 22. Total antioksidan sonuçları	39
Şekil 23. GSPx sonuçları.....	40
Şekil 24. Ağırlık takibi sonuçları	41

ÖZGEÇMİŞ

Seher Çimen Özgen, 1974 yılında Elbistan’da doğdu. İlk ve orta öğretimini sırasıyla; Hürriyet İlkokulu, Kültür Koleji ve Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 1991 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimine başladı. 1998 yılından itibaren pratisyen tabip olarak Sağlık Bakanlığı’nın çeşitli basamaklarında çalıştı. 2004-2005 eğitim döneminde Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı’nda doktora eğitimine başladı. Türk Farmakoloji Derneği üyesidir. Halen Edirne Devlet Hastanesi Acil ve Hemodiyaliz ünitesinde görevine devam etmektedir.

EKLER

Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:11

Karar Tarihi:31.05.2007

14-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 31.05.2007 tarihinde; “İyonizan radyasyonla oluşturulan deneysel katarakt modelinde curcuminin rolü” adlı TÜTFEK 2007/90 protokol no.lu çalışmayı incelemek üzere toplandı. Av. Mustafa Polat, araştırmacılar Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ ve Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılacağı Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ'nin yürütücüsü olduğu ve araştırma protokolü ile ilgili Radyasyon Güvenliği Komitesinin olumlu görüş bildirdiği anlaşıldı. Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırmaya ilişkin giderlerin araştırmacıların kendileri karşılaması koşuluyla yapılmasının **UYGUN** olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki

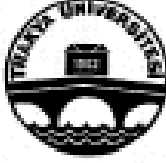
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 – 235 73 73
Faks: (0284) 235 76 52
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr
Elektronik Ağ: http://tipfak.trakya.edu.tr

Ek 2



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.0.70.73.0/ 5272
KONU :

EDİRNE

Sayın Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
EDİRNE

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Dr. Seher Çimen ÖZGEN'in "İyonizan Radyasyonla Oluşturulan Deneysel Katarakt Modelinde Curcuminin Rolü" başlıklı doktora projesinin, 10 (on) ay süre ve 15.000,00 YTL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 09.09.2008 tarih ve 65 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Timur KIRGIZ'.

Prof. Dr. Timur KIRGIZ
Rektör Yardımcısı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi