

GİRİŞ VE AMAÇ

Radyasyon 19. yüzyılın sonlarına doğru X-ışınları ve radyoaktivitenin keşfiyle birlikte yaşamımıza girmiş, bunların özellikle tıbbi ve endüstriyel alanlarda geniş kullanım alanı bulmasıyla yaşantımızın vazgeçilmez bir parçası olmuştur (1).

Birçok kanser türünde erken evrede cerrahi girişim yapılmakla birlikte çoğunda ya tek başına yeterli değildir ya da geç evre olduğu için tedavi edici değildir. Bu yüzden kemoterapi ve radyoterapi kanser tedavisi için şu anki bilgilerimize göre halen en etkili yöntemlerdir ve hemen her kanser türünde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden radyoterapi, çoğalma safhasındaki kanser hücrelerine etki ederek onların reproduktif ölümlerine neden olur. Ancak radyoterapi kanser hücrelerine seçici davranmayıp aradaki sağlam hücreler üzerinde de zararlı etkiler oluşturur. Bu yüzden insanoğlu bir yandan kanserli hücreleri organizmadan temizlemeye çalışırken bir yandan da kanserli hücreleri temizlemek için kullandığı yöntemlerle mücadele etmek gerekliliğiyle yüz yüze kalmıştır (2,3).

İyonizan radyasyonun mide mukozası üzerindeki etkilerine dair oldukça az bilgi bulunmaktadır (4). Radyasyona bağlı somatik ve genetik düzeydeki etkiler sonucu gastrointestinal sendrom (GİS) oluşturacak radyasyon dozu kesin olarak bilinmemekle birlikte 6-8 Gy'lik bir ışınlamadan sonra 1-2 hafta içerisinde belirtilerin ortaya çıktığı sanılmaktadır. İnsanda semptomlar: anoreksiya, letarji, diyare, enfeksiyon, sıvı ve elektrolit kaybı, kilo kaybı, gastrik retansiyon ve azalmış intestinal absorpsiyondur. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, tüm batın ışınlamalarında 15 Gray (Gy) üstündeki dozlarda 2-5 gün içinde GİS bulgularının görüldüğü, 20 Gy ve üstündeki dozlarda ise 2-5 gün içinde deneklerin yaşatılamadığı geri dönüşümsüz şok ile birlikte ve ölümün ortaya çıktığı saptanmıştır.

Işınlamadan sonra midede morfolojik olarak; yüzeyel epitel hücrelerde erozyon ile birlikte mikrovillus kaybı ve hiperkeratinizasyon, fundus bezlerinin boyuna mukoid hücrelerinde azalma, parietal ve esas hücrelerde dejenerasyon, lamina propriyada inflamasyon ve submukozal alanda ödem gözlenmiştir (6, 7). Ayrıca midede ışınlamaya bağlı olarak küçük kanama odaklarının ortaya çıktığı ve ülserasyonun varlığı bildirilmiştir (5-7).

Radyasyonun mide üzerine olan çeşitli etkilerinin patogenezi hakkında çok az bilgi olmasına karşın, yapılan son çalışmalar bu etkide oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir. Biyolojik materyallerin ışınlanmasının, hedef moleküllerin direkt iyonizasyonu ve indirekt olarak su moleküllerinin iyonizasyonundan dolayı, hızlı bir şekilde reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olduğu bilinmektedir (8, 9). Kanserin iyonizan radyasyon ile tedavisinde terapötik kazancı arttırmanın bir yolu, antitümöral etkinliği değiştirmeksizin normal dokuları radyasyon hasarından koruyan hücre koruyucu ajanların kullanılmasıdır (10). Bu nedenle son yıllarda antioksidanların, radyasyona bağlı normal hücre hasarını önlemedeki etkileri üzerinde yapılan çalışmalar artmıştır.

Ekzojen antioksidanlardan biri olan, Hindistan ve Güney Asya'da inflamasyonda, cilt yaralarında, karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında, öksürük ve birçok tümörde tedavi amaçlı kullanılan hint safranı olarak da bilinen bir madde de curcuma longa bitkisinin yumrusundan elde edilen curcumindir. Curcuminin, büyümesi inhibe edilmiş hücreleri restore ederek apoptozu engellediği, sitokrom p450 potent inhibitörü ve glutatyon S transferaz aktivasyonu etkisi ile potansiyel kanser koruyucu ajan olduğu düşünülmektedir (11,12).

Amifostin, radyoprotektör etkisini, radyoterapi ile oluşan serbest radikalleri temizleyerek ve hidrojen vermesi sayesinde serbest radikallerin oluşturduğu DNA hasarını onararak gösterir. Amifostinin dokularda WR-1065 ve diğer tiyol metabolitlerine dönüşerek dokuları kemoterapiye bağlı DNA hasarından koruduğu sanılmaktadır. Yeni radyoprotektörlerin geliştirilmesi amacıyla yapılan araştırmalarda özellikle amifostinin en yüksek koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır (13-15).

Bu bilgiler ışığında insanlarda antitümöral, antiinflamatuvar, antioksidan etkiye sahip fenolik yapılı curcuminin ve yıllardır radyoprotektör ajan olarak kullanılan amifostinin radyasyon hasarını engelleyici etkileri olabileceğini düşünerek planladığımız bu çalışmada; sıçanlara uygulanan gamma radyasyonun, mide mukozası üzerinde meydana getirdiği hasarlarda curcumin ve amifostinin koruyucu etkisi olup olmadığını akut dönemde ışık ve elektron mikroskopik olarak inceleyip saptamayı planladık.

GENEL BİLGİLER

RADYASYONDA TEMEL KAVRAMLAR

Radyasyon

Radyasyon, doğal ya da yapay radyoaktif nükleusların kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjiye denir. Radyasyonu en temel anlamda, yol alan enerji olarak da tanımlamak mümkündür (16,17).

Radyasyon, iyonizan ve iyonizan olmayan olarak iki gruba ayrılır.

İyonizan Olmayan Radyasyon

Kütesiz elektromanyetik dalga şeklinde olan radyasyondur. Radyo dalgaları, mikrodalga, radar, görünür ışık, mor ötesi ışık, enfraruj, ultraviyole ışınlarından oluşur (18, 19).

İyonizan Radyasyon

Atom veya moleküllerden elektron koparabilecek kadar güçlü enerji seviyesine sahip radyasyona iyonizan radyasyon denir (18, 19).

İyonizan radyasyon bir ortama veya biyolojik sisteme girdiğinde ortamdaki atomlara çarparak elektron koparırlar (iyonlaşma) veya çarptıkları atomların elektronlarını koparmasalar bile daha yüksek enerji seviyesine atlatırlar (uyarıma) (1).

İyonlaşma ve uyarılma olayı iyonlaştırıcı radyasyon enerjisinin ortam tarafından absorlandığını gösterir.

İyonizan Radyasyon Tipleri

1. Elektromanyetik Radyasyon: X ışınları ve gamma ışınlarından oluşur.
2. Parçacık Tip Radyasyon: Alfa (α) parçacığı, beta (β) parçacığı, nötron, proton, pi-meson, ağır iyonlardan oluşur.

Elektromanyetik Radyasyon

Elektromanyetik radyasyon uzayda dalga hareketi ile yayılmaktadır ve foton adı verilen enerji paketçiklerinden oluşurlar. Elektromanyetik radyasyon dalga hareketinin dalga boyu ve bir noktadan geçen dalgaların sayısı (frekansı) ile dalganın hızını bulabiliriz. Bu veriler ile elektromanyetik dalga tiplerini birbirinden ayırabiliriz (1, 17, 18).

X ışınları: Atom çekirdeğinden yayılmaz. Elektromanyetik dalgalardır. X ışınları maddeye giren elektron maddenin atom nükleusları tarafından frenlenerek bir enerji açığa çıkmasıyla oluşur.

Gamma Işınları: Gamma ışınları elektromagnetik dalgalardır. Radyoaktif bir çekirdeğin kararlı hale geçerken açığa çıkan enerji fazlasının nükleustan dışarı atılmasıyla oluşur. Atom çekirdeğindeki fotonlar tarafından yayılmaktadır. Gamma Radyasyon hayli enerjik olup etkileşim olmaksızın insan vücudundan belirli bir kısmı geçebilecek kadar penetrandır. Fotonların yaklaşık %75'i hedef dokunun atomlarıyla etkileşime geçerek enerji kaybederler (1,7,18).

İYONİZAN RADYASYONUN HÜCREDEKİ ETKİ MEKANİZMASI

İyonizan radyasyonlardan gamma, nötron, beta ve alfa iyonizan radyasyonları biyolojik sistemlerle etkileşime girer (radyokimyasal etki) (20) .

İyonizan radyasyonun biyolojik bir sistemde yol açtığı olumsuz etki direkt ve indirekt etki olarak ikiye ayrılır. Eğer radyasyon enerjisi DNA veya bir enzim molekülü tarafından absorblanıyorsa bu moleküllerde oluşturduğu olumsuz etkilere radyasyonun direkt etkisi denir. Eğer radyasyon enerjisi biyolojik sistemdeki ortam molekülleri tarafından direkt olarak absorblanmayıp, içinde bulunduğu ortamın molekülleri tarafından absorblanarak değişikliğe uğratılıyorsa bu etkiye radyasyonun indirekt etkisi denir (16, 20).

Radyasyon başlıca üç kademede etki gösterir (1) :

- 1-) Fiziksel Kademe
- 2-) Kimyasal Kademe
- 3-) Biyolojik Kademe

Fiziksel Kademe: İyonizan radyasyon ile canlı dokularını oluşturan atom ve moleküller arasındaki ilk etkileşimi kapsar. Radyasyon enerjisi maddeye aktarılır ve bunun sonucunda maddenin moleküllerinde iyonlaşma ya da uyarılma meydana gelir. İyonlaşma sonucunda oluşan serbest elektronlar diğer komşu atomlarda da iyonlaşmaya yol açar ve bu şekilde zincirleme bir reaksiyon meydana gelir. Ancak bu ilk reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan ürünler son derece kararsızdırlar ve kısa sürede sekonder reaksiyonların oluşmasına yol açarlar (1,17,18) .

Kimyasal Kademe: Sekonder reaksiyonların meydana geldiği kademedir. Hasar gören atom ve moleküller reaksiyona girer ve sonuçta serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikaller çok reaktif yapıdadırlar ve sürekli olarak hem kendileri hem de ortamdaki diğer moleküllerle reaksiyona girerler. Serbest radikal reaksiyonları radyasyonun absorpsiyonundan sonraki 1 ms içinde tamamlanırlar (1,17,18).

Biyolojik Kademe: Bu kademedeki canlıda meydana gelen olaylar, radyasyonun son biyolojik etkisinin ortaya çıkmasına yol açar. Bu kademe birtakım hasarlara yol açan enzim reaksiyonlarıyla başlar. DNA molekülünde hasarlar oluşur. Oluşan bu hasarların bir kısmı onarılabılır fakat onarılamayan hasarlar da oluşur ve bu hücrenin ölümüne yol açar. Aynı zamanda radyasyon genetik bozukluklar ve kanser gibi etkiler de oluşturur (1,17,18).

Radyasyonun gözlenen hücresel etkileri gerek direkt gerekse indirekt olsun iyonizan radyasyonun değişik tip ve dozları için temel olarak benzerdir.

Akut Radyasyon Sendromları

Hayvanlarda iyonizan radyasyonun letal etkileri belirli bir organ veya sistemlerin yetmezliğini yansıtır. Bu yetmezlik altta yatan hücre kinetiğine bağlı olmak üzere farklı zaman periyotları ortaya çıkar. Genellikle hasar oluşmadan önce bir latent periyot vardır. Daha sonra hasarın ortaya çıkması ile kritik faz başlar. Bunu alınan dozun büyüklüğüne bağlı olmak üzere iyileşme fazı izler. Farklı organlar farklı doz aralıkları üzerinde yetmezliğe girerler. Bir organın cevabı primer olarak aldığı doz ile ilişkili olmakla beraber diğer ışınlanmış organlardaki etkiler ile bu etki modifiye edilebilir. Üç farklı klinik akut radyasyon sendromu tanımlanmış olmakla birlikte klinik pratikte özellikle doz inhomojenitesi ve diğer nedenli hasarlar mevcut olduğundan, bunları birbirinden kesin sınırlar ile ayırt etmek mümkün olmamaktadır (1,4-6)

Prodromal Sendrom

Prodromal sendrom radyasyona maruz kaldıktan sonraki ilk 48 saat içindeki semptom ve bulguları kapsar. Letal dozların üstündeki dozlar sonrası tüm bireylerde 5-15 dakika içerisinde bu faz için spesifik tüm semptomlar görülmeye başlar. Reaksiyon otonom sinir sistemi cevabı şeklinde olup, gastrointestinal ve nöromusküler semptomlar şeklinde olup, gastrointestinal ve nöromusküler semptomlar şeklinde ortaya çıkar. İlk semptomlar anoreksiya, bulantı, kusma, diyare, intestinal kramplar, salivasyon ve dehidratasyondur (1, 21, 22).

RADYASYONUN MİDE ÜZERİNE ETKİLERİ

Gastrointestinal sistemde radyasyon midede şiddetli hasarlar oluşturur (23). Mide 15 Gy gamma ışını ile ışınlandığında mide mukozasındaki hücrelerin DNA'sıyla doğrudan etkileşime geçerek hasarlar ortaya çıkarır (doğrudan etkileme). Ayrıca mide mukozası hücrelerinde moleküler iyonizasyona neden olarak, oluşan iyonların diğer hücre molekülleriyle etkileşmesi sonucu hasar ortaya çıkarır (dolaylı etkileme) (1, 4).

Midede radyasyon sonucu boyuna mukoid, esas hücre ve pariyetal hücrelerde dejenerasyon görülür. Yüzeysel epitelyal hücrelerin azaldığı ve erozyona uğradığı görülür. Aynı zamanda radyasyonun etkisi doza ve zamana bağlıdır. Yüksek dozda veya tekrarlanarak artan dozda; mukozada atrofi, submukozada ödem, hiperemi, lamina propriada plazmosit ve polimorf nükleuslu lökosit infiltrasyonu, inflamasyon, farklılaşmamış hücrelerde de mitoz inhibisyonu görülür (4-7). Bunun yanı sıra midede ülserasyon ve kanamalı lezyonlar ortaya çıkabilir. Uzun süreli etkilerde keratin takabakası kalınlaşır ve midede vazodilatasyon meydana gelir (5).

İnsanda semptomlar anokresiya, letarji, diyare, enfeksiyon, sıvı ve elektrolit kaybı olup prodromial sendromu takip eder. Diğer bulgular kilo kaybı, gıda ve sıvı alımında azalış, gastrik retansiyon ve azalmış intestinal absorpsiyondur. GİS'te, lökosit sayısında dramatik düşme, hemorajiler ve bakteriemi ortaya çıkar ve tüm bunlar tabloyu daha da ağırlaştırarak yüksek dozlardaki ölüm nedenini oluşturur (7,6).

Tüm bu bozuklukları önlemek veya azaltmak için halen, çalışmalar sürdürülmektedir. Bazı çalışmalarda, meydana gelen bozuklukların, radyasyon tarafından ortaya çıkan serbest radikallerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Radyasyona bağlı olarak ortaya çıkan serbest radikallerin stabilitesini ve miktarını endojen ve ekzojen faktörler etkileyebilir. Bu sebeple pek çok çalışmada, canlı materyalin radyasyona duyarlılığını etkileyebilecek, moleküler oksijen, tiyoller, vitamin E ve diğer antioksidanlar kullanılmıştır (1, 24, 25). Kimyasal ajanlar

tarafından organizmanın radyasyondan korunması fikrinin temel dayanağı, radikal süpürücü reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir (26-28).

MİDENİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Mide besinlerin depo edilmesini ve sindirilmesini sağlayan aynı zamanda da hormon salgılayan bir organdır. Sindirim kanalının sub-diafragmatik kısmının genişlemiş bölümü olup sindirim kanalında özofagus ile duodenum arasında yer alır. Mide, özofagus ile duodenuma sfinkterlerle geçiş sağlar. Mide boş olduğu zaman midede mukoza ve submukoza tabakası “ruğa” adı verilen midenin uzamına kıvrımlar oluşturur. Mide dolu olduğu zaman bu kıvrımlar yassılaşılarak gözlenemez duruma gelirler (29, 30)

Mide mukozasında değişik uzunluklarda epitel girintileri gözlenir. Bunlara gastrik çukurcuklar (foveola gastrica) denir.

Mide anatomik olarak; Kardial, fundus, korpus ve pilor olmak üzere 4 kısımdan oluşur.

Mide duvarı histolojik olarak dört tabaka içerir. Bunlar;

I-) Tunika mukoza: Tunika mukoza üç kısımdan oluşur.

a) Lamina epitelialis; Tunika mukozanın mide boşluğuna bakan ilk tabakasıdır. Foveola veya gastrik çukurcuk adı verilen girintileri döşeyen tek katlı basit prizmatik sekretuar hücrelerden oluşan epitelidir. Bu epitel hem örtü hem de salgı özelliği gösterir. Epitelden salgılanan alkalik mukus kimusun zararlı etkilerinden korur.

b) Lamina propria: Gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Bağ dokusu içinde fibroblastlar, eozinofiller, lökositler, makrofajlar, plazma hücreleri ve mast hücreleri bulunur.

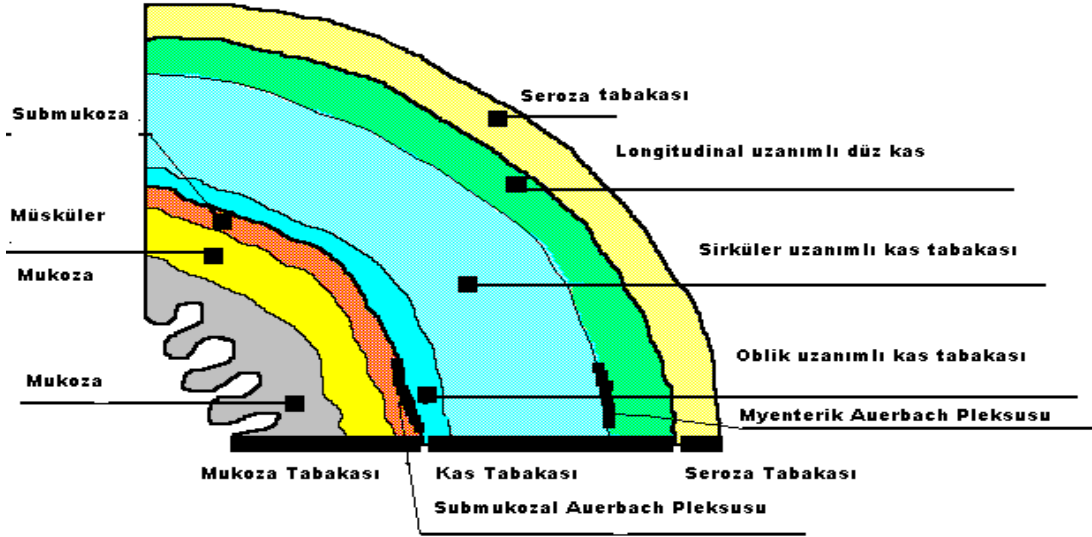
Lamina propriada faveolalara açılan mide bezleri bulunur. Bu bezler dallı tübüler bezlerdir ve midenin anatomik kısımlarına göre farklılıklar gösterirler. Bezler arasındaki alanlarda bağ dokusu izlenebilir.

c) Lamina muskularis: Lamina propria ile submukoza arasında kesintisiz ince bir tabaka oluşturacak şekilde içte sirküler, dışta longitudinal düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

II-) Tunika submukoza: Gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Damarlar ile otonom sinir sistemiyle ilişkili pleksus meisneriyi içerir.

III-) Tunika muskularis: İç kısmında oblik, ortada sirküler, dışta longitudinal düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Oblik lifler özellikle kurvaturalar hizasında çok gelişmişlerdir. Sirküler lifler ise kardiya ve pilor hizasında gelişerek sfinkterleri yaparlar. Longitudinal ve sirküler lifler arasında pleksus myentericus (Auerbach) bulunur.

IV-) Tunika seroza: Peritonun visseral yaprağından yapılmış olan mezotel ve altında ince bir bağ dokusundan ibarettir. Tunika serozada sinirler, damarlar ve plexus serosum bulunur (29-31) (Şekil 1.).



Şekil 1. Mide duvarının histolojik

Mide Bezleri

Midenin tüm yüzeyini kaplayan ve mukus salgılayan hücrelere ek olarak, mide mukozasında salgı yapan tübüler bezler iki tiptir. Bu bezlerde yer alan hücreler midenin anatomik özelliğine göre farklılık gösterir. Bunlar oksintrik (gastrik) bezler ve pilorik bezlerdir (29, 30).

Midenin fundus ve korpus bölümünde lamina propria uzun tübüler bezlerle doludur. Bu bezlerde esas hücreler, pariyetal hücreler, farklılaşmamış (stem) hücreler ve enteroendokrin hücreler olmak üzere farklı özelliklere sahip 5 tür hücre yer alır. Bunlardan müköz boyun hücreleri faveola gastricaların hemen altında konumlanmışlardır. Müköz boyun hücrelerinin şekilleri düzensiz olup nükleusları bazale yakındır. Mide yüzeyini döşeyen tek katlı basit prizmatik sekretuar hücrelerden daha kısa boyludurlar. Apikal sitoplazmalarındaki salgı granülleri (apikal granüller) PAS boyası ile iyi boyanır. Asit mukus salgılayarak mide bezlerini mide asidi ve proteolitik salgılara karşı korurlar. Aynı zamanda diğer hücre türleri

için rezerv hücre durumundadır (30). Esas hücreler (zimojen) tübüler bezlerin daha çok alt yarısında bulunur.

Esas hücrelerin nükleusları yuvarlak ve bazale yakındır. Çekirdeğin üst kısmında golgi kompleksi bulunur. Esas hücrelerin sitoplazmasının bazal kısmında iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulumlar bulunur. Bu nedenle bazal sitoplazmaları bazofilik boyanır. Esas hücrelerin sitoplazmasının apikal kısmında ise protein yapısındaki salgı granülleri bulunur. Bu nedenle de apikal sitoplazmaları asidofilik boyanır. Esas hücrelerin boyanmamış preparatlarda sınırları kesin olarak gözlenemediğinden adelomorf (şekilsiz) hücreler olarak da adlandırılırlar. Esas hücrelerin sitoplazmalarındaki granüllerinde inaktif pepsinojen bulunur. Esas hücreler pepsinojen salgırlar ve pepsinojenin protein sindirimini gerçekleştirebilmesi için pepsine dönüşmesi gerekir. Bunu içinde ortamın asidik (pH 2-3) olması gerekir. Bu da HCl tarafından sağlanır. Ortamın asidik olmasıyla pepsinojen pepsine dönüşerek protein sindirimini gerçekleştirir. İnsanda gastrik sıvı içinde 7 farklı pepsin enzimi bulunur. Bunlardan aspartat endoproteinazlar nispeten geniş bir özel etkinlik gösterir. Esas hücreler ayrıca insanda lipaz enzimi de üretirler (29-31).

Pariyetal (okzintik) hücreler tübüler bezlerin daha çok boyun bölümünde olmak üzere tübüler bezlerin üst yarısında yer alır. Pariyetal hücreler yuvarlak ya da piramidal şekilli olup, nükleusları merkezi yerleşimli, tek ve yuvarlaktır. Sitoplazmaları kuvvetli asidofilik boyanır ve bol miktarda mitokondri içerirler.

Pariyetal hücrelere boyanmamış preparatlarda sınırları kesin olarak belli olduğundan delamorf (şekilli) hücrelerde denir. Aktif olarak salgı yapan pariyetal hücrelerin elektron mikroskopik olarak en belirgin özellikleri olan çok sayıda bulunan mitokondrionlar, apikal plazma membranının hücre içine doğru çökerek oluşturduğu kanalikülleri ve sitoplazmada yer alan tübül ve vezikülleri nedeni ile kolay tanınırlar. Dinlenme halinde pariyetal hücrenin uç bölgesi olan plazmalemmanın hemen altında çok sayıda tübülveziküler yapılar görülebilir. Bu aşamada hücre az sayıda mikrovillusu sahiptir. HCl salgısı için uyarıldığında, tübülveziküller hücre membranı ile kaynaşır ve daha fazla kanalikül ve mikrovillus oluşur. Böylece membran yüzeyinde büyük bir mikrovillus artışı olur. Pariyetal hücreler çok geniş dallanmış intrasellüler kanaliküller içerir. HCl kanaliküllerin villüse benzeyen membranlarında yapılıp ve daha sonra dışarı atılır. Pariyetal hücreler (0,16 mol/L) HCl, intrasek faktör, (0,07 mol/L) potasyum klorür ve eser halde elektrolitler salgılar. HCl pepsinojenin pepsine çevrilmesine ortamın pH'ını ayarlayarak rol oynar. HCl pariyetal hücre tarafından ilk salgılandığında çok düşük pH'a sahiptir. Daha sonra diğer mide salgıları pH'ı yükselterek pH'ı 2-3 seviyesine getirir. Pepsinojenin pepsine dönüşümü için uygun ortam

sağlanmış olur. İntrensek faktör B12 vitaminine bağlanan bir glikoproteindir. B12 vitamini ile intrensek faktörün oluşturduğu karışım pinositoz yoluyla emilerek ileumdaki hücrelerin içine alınır; bu nedenle intrensek faktör bulunmaması B12 vitamini eksikliğine yol açabilir. Genellikle atrofik gastritin neden olduğu bu durumda eritrositlerin oluşumundaki mekanizma bozulur ve pernisiyöz anemi gelişir. Vakaların belli bir yüzdesinde, pernisiyöz anemi otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilir, çünkü bu hastaların kanında sıklıkla pariyetal hücre proteinlerine karşı gelişen antikorlar saptanmaktadır. Pariyetal hücrelerin salgısal aktivitesi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar. Bunlardan biri kolinerjik sinir sonlanması (parasempatik uyarım) Diğeri ise histamin ve polipeptid yapısında olan gastrin yoluyla. Gastrin, mide mukozasından salgılanır ve HCl yapımını güçlü bir şekilde uyarır. Gastrin ayrıca mide mukozasında büyümeyi uyararak trofik bir etki gösterir (29-31).

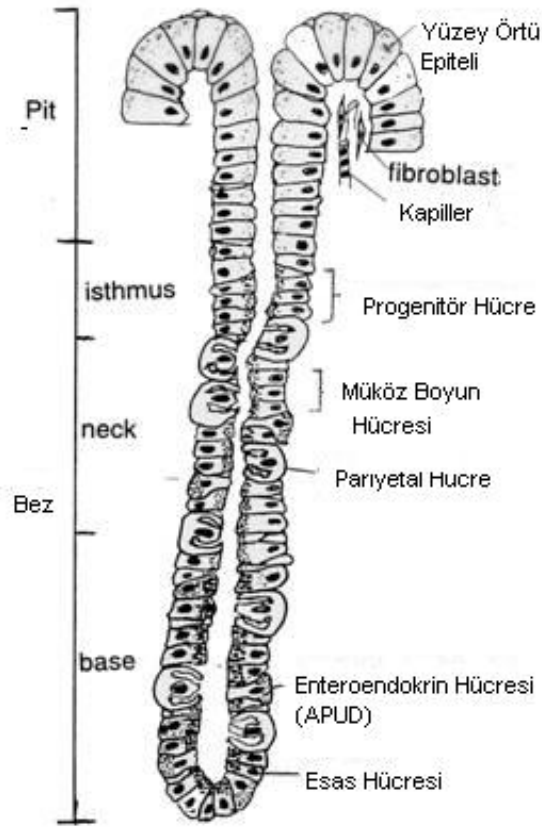
Farklılaşmamış hücreler, bezlerin boyun bölümünde yer alan küçük bazofilik hücrelerdir. Mitoz bölünme yolu ile diğer hücreleri oluşturabilen yedek hücrelerdir.

Enteroendokrin hücreler bezlerin tabanında bulunur. Enteroendokrin hücreler küçük, oval veya piramidial şekilli hücrelerdir. Enteroendokrin hücrelerin çoğunlukla bazal sitoplazmasında yer alan granül içerikleri bağ dokusu içindeki kan damarlarına endokrin yolla salgılanır. Bu nedenle enteroendokrin hücreler kan kapillerlerine yakın yerleşimlidirler. Bu hücreler epinefrin ya da nörepinefrin gibi biyolojik aminleri ya da öncül maddelerden bu aminleri sentez edip sitoplazmalarında konsantre etme yeteneğine sahiptirler. Bu hücrelerde biyolojik aminlerin sentezi ile ilgili olarak aminoasit dekarboksilaz enzimi yüksek seviyede bulunur (30).

Midenin pilor bölümünde yer alan enteroendokrin hücrelerden gastrin (G hücreleri) ve somatostanin (D hücreleri) salgılanmaktadır.

Bunlardan başka enteroendokrin hücrelerden, ECC (enterokromaffin) serotonin, ECL (enterokromaffin benzeri hücreler) histamin olarak salgırlar. Bu hücrelerden çıkan karsinoid adı verilen tümörler serotonin aşırı üretimine bağlı klinik semptomlar verir. Serotonin, bağırsak hareketlerini artırır, ayrıca bu hormon/nörotransmitter düzeyindeki artış mukoza vazokonstriksiyonu ve hasarında rol oynar (30).

Ayrıca enteroendokrin hücreler glukagon da (A hücreleri) salgırlar (Şekil 2.).



Şekil 2. Mide Bezinin yapısı

Midede besinlerin depo edilmesi yanında karbonhidratların, proteinlerin ve azda olsa lipitlerin sindirimi gerçekleşir. Karbonhidratlar maltoza, proteinler peptazlara ve peptonlara az sayıda da polipeptitlere dönüştürülür. Bu olay aminoasitler arasındaki bağların hidrolizi yoluyla gerçekleşir. Bu şekilde midede toplam sindiriminin %10-20 kadarı sağlanır (30).

İYONİZAN RADYASYON VE SERBEST RADİKALLERİN OLUŞUMU

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, yüklü veya yüksüz, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı çok düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanabilir. Serbest radikaller organizmada metabolizmanın normal işleyişi sırasında oluşacağı gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşabilmektedir. Yaşam süresi kısa ve yapılarındaki elektrik dengesizliği nedeniyle çok aktif yapıda olan serbest radikaller, çeşitli enzimlerin etkisiyle hücrenin tüm fraksiyonlarında oluşabilmekte ve tüm hücre bileşenleriyle etkileşebilme özelliği göstermektedir (32, 33). Tüm aerobik canlıların hücrelerinde belirli düzeylerde radikaller oluşmaktadır. Bunlar O₂ türevi, karbon ve kükürt merkezli serbest radikallerdir. (19)

Organizmada, eksojen olarak serbest radikallerin oluşmasına neden olan önemli kaynaklardan birisi de iyonizan radyasyondur. İyonizan radyasyonun bütün şekilleri hücrelerdeki etkilerini çarpıştıkları atom ve moleküllerde elektronların yerini değiştirerek gösterir ve böylece iyonizasyon meydana gelir. Işınlardan doku içinden geçerken bir zincir şeklinde önce kimyasal reaksiyonların ve bunu izleyen süreçte fiziksel reaksiyonların başlamasına neden olurlar. İyonizan radyasyonlar ister elektromanyetik, isterse partiküler olsun içinden geçtiği maddede enerjilerini aktarırlar. Bu enerji, hücre ve doku içerisinde absorbe edildiğinde eksitasyon ve iyonizasyona neden olurlar. Eğer bir maddeye giren radyasyon enerjisi, o maddeyi oluşturan atomlardan elektron koparacak kadar yüksek değilse, o zaman elektronların daha yüksek enerji düzeyindeki yörüngelere geçmelerine yol açar. Bu olaya da uyarılma (eksitasyon) adı verilir (1,17). Elektronlar ve protonlar gibi yüklü parçacıklar direkt olarak iyonizasyona yol açarlar. Bunlar yeterli kinetik enerjileri sayesinde kimyasal bağları koparabilirler. Elektromagnetik ışınlar (X ve gamma) ve nötronlar ise indirekt olarak iyonizasyon yaparlar. Yani kendileri kimyasal bağları kırmamakla birlikte bu işi yapan yüksek kinetik enerjili, yüklü parçacıklar oluşturarak iyonizasyon yaparlar. Nötronlar ise emildikleri maddedeki atomların nükleuslarıyla etkileşerek kinetik enerjilerini protonlara aktararak iyonizasyona neden olurlar.

İyonizan radyasyonlar içinden geçtikleri dokularda birçok iyon çifti oluşturur. Bu iyon çiftleri de moleküler seviyede DNA ve diğer önemli yapıtaşları ile kimyasal reaksiyonlara girerek canlı dokular için hasar verici özellik gösterir.

Hedeflenen atoma enerji transferi veya herhangi bir kaynaktan gelen ışımsal enerji saniyenin çok küçük bir kısmında oluşmasına rağmen, biyolojik etkiler dakikalar içinde değil, yıllar sonra bile ortaya çıkabilir. İyonizan radyasyonun oluşturduğu hasar genellikle suyun radyolizisiyle oluşan serbest radikallerin indüksiyonuyla olabildiği gibi, DNA'yı doğrudan da zedeleyebilir. Serbest radikaller hücre membranları ve nükleik asitlerle birleşerek mutasyon ya da hücre ölümünü indükleyen otokatalitik reaksiyonu başlatırlar (1). Işımsal enerji DNA, nükleus ve sitoplazmada değişim yaratır, kromatinlerde hasar oluşturur, mitozu etkiler ve hücreler arası iletişim bozukluğuna neden olur.

Birkaç gün süreyle, ışımsal enerjiye maruz kalındığında, hızlı bölünen hücrelerin bulunduğu dokularda daha fazla, az sayıda bölünen hücrenin bulunduğu dokularda daha az zedelenme olur. Dokulardaki zedelenmenin düzeyini alınan doz miktarı, hücrelerin kendini yenileme kapasitesi ve oksijen etkisi belirler (1,5-7.).

Radyasyon sonrası oluşabilecek üç tür hasar vardır:

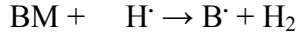
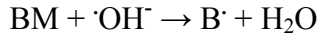
- 1- Letal hasar; onarılamayacak kadar büyük olup, hücreyi hemen ölüme götürür.
- 2- Subletal hasar; tek başına ölümcül değildir, bir sonraki bölünmede ya da olumsuz ortam koşullarının devamı halinde gelişebilir ve uygun koşullarda onarılması mümkündür (36).
- 3- Potansiyel letal hasar: Eğer hücre bölünmesi kısa bir sürede meydana gelirse hasar ölümcüldür ancak bölünme gecikirse sonuç tamir edilebilen hasardır.

Bu özelliğinden dolayı iyonizan radyasyon kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Radyoterapide asıl amaç, hücrenin üreme ve klonlaşma yeteneğini durdurmaktır; çünkü hücre üreme yeteneği duran hücre ölü kabul edilir (reproduktif ölüm). Bu nedenle klinikte kullanılan dozlar, hücre membranında lizis yapacak veya hücre organellerini tahrip edecek kadar yüksek değildir. Ancak düşük dozlar DNA üzerinde etkili olmaktadır ve sürekli mitoz gösteren kanser hücreleri normal hücrelere göre ışın tedavisinden daha fazla etkilenmektedir. Radyasyonun etkisi ile hücre çekirdeği ve DNA 'nın tahrip edilmesi hücre üreme yeteneğini ortadan kaldırır. İyonizan radyasyonun DNA üzerine direkt etkisi ile baz değişiklerine neden olan lezyonlar oluşur. Aynı zamanda şeker fosfat iskeletinde bağ kırıkları oluşarak birçok hasar meydana gelir. Diğer yandan iyonizan radyasyon tarafından hücre içi sıvıda oluşturulan serbest radikaller de DNA ile reaksiyona girerek indirekt yoldan hasarlara neden olur (1,21,36).

DNA'daki radyokimyasal lezyonlar, tamir enzimleri aracılığıyla geri dönüşümlüdür. Bu geri dönüşüm ortamdaki O₂ konsantrasyonuyla yakıdan ilişkilidir. Oksijen ortamda serbest radikallerin oluşumunu artırarak geri dönüşümü inhibe eder. Hasarların tamiri esnasında meydana gelen delesyon, dublikasyon, translokasyon gibi olaylar da hasarın kalıcı olmasına yol açar.

Daha yüksek dozdaki radyasyona bağlı olarak gelişen lipid peroksidasyonu, tüm biyolojik membranlarda değişikliklere neden olur. Bu süreç organeller ve tüm hücre için belirgin bir yıkıcı etki oluşturur. Sonuçta yapısal ve biyokimyasal özelliklerinin kaybı hücreleri hasara ve ölüme götürür (37). Canlılar % 70-90 oranında H₂O içerdiğinden ışınladıklarında radyasyon enerjisi büyük oranda H₂O molekülleri iyonlaşır ya da uyarılır. İyonlaşma ile pozitif yüklü bir iyon ve hızlı bir serbest elektron oluşur. Bu olayı izleyen çeşitli sekonder reaksiyonlar ile farklı serbest radikaller oluşur. H₂O'nun radyolizi ile oluşan 'OH' gibi yüksek kimyasal reaktivlikteki serbest radikaller oluşur, organik biyolojik moleküller (BM) ile reaksiyona girerek, bunları da radikaller haline dönüştürebilirler. Bu reaksiyonlar

sonunda canlıya özgü yeni tür biyoradikaller (B[•]) oluşur ve DNA ile oluşturdukları bağlar ile hedef molekül olan DNA'nın bütünlüğünü bozarlar.



Bu reaksiyonların tümü, ilk kademede H₂O ortamında oluşan serbest radikallerin aracılığı nedeniyle radyasyonun indirekt etkisi olarak nitelendirir. Kanser tedavisinde eksternal RT için kullanılan X, γ ve elektron ışınları gibi düşük lineer enerji transferi yapan radyasyonların etkisi daha çok indirekt yolla, α partikülleri gibi ağır partiküllerin etkisi ise yüksek lineer enerji transferli ışınlar olmaları nedeniyle, daha çok direkt yolla meydana gelir. Bu nedenle ağır parçacıklar ortamdaki O₂ konsantrasyonundan bağımsız olarak etkisini gösterir. Biyolojik hasarlar açısından, ister direkt ister indirekt yoldan olsun DNA hasarı en önemli olanıdır. Klinikte kullanılan radyasyonla oluşan hasarların büyük ölçüde indirekt yoldan olduğu kabul edilmektedir.(1) Subletal hasarların birikmesi hücrenin reproduktif ölümü ile, letal DNA hasarının giderilememesi ise apoptozis ile sonuçlanır. Ancak hücre tamir enzimleri DNA'daki subletal hasarları belli ölçüde giderebilirse hücre sağ kalabilir ve bu süreç sonunda giderilemeyen kalıcı mutasyonlar her hücre bölünmesinde diğer nesillere aktarılır. Uzun vadede (5–20 yıl) bu hücrelerde %1–5 oranında kanserleşme görülebilir.

ANTIOKSİDANLAR

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidan denir. Serbest radikaller ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunmadığında, hücre hasarına kadar gidebilen birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır (36,37).

Antioksidan etki mekanizmalarını; SOR oluşumunun baskılanma yoluyla engellenmesi, enzimsel reaksiyonlar aracılığıyla veya doğrudan serbest radikallerin temizlemesi, metal iyonlarının bağlanarak radikal oluşumunun önlenmesi, hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri ve temizlenmesi gibi çeşitli şekilleri bulunmaktadır (1, 38).

Antioksidan Savunma Mekanizmaları

A)Endojen Antioksidanlar:

a)İntrasellüler: Superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon, peroksidaz, ferritin.

b)Extrasellüler : Transferrin, laktoferin, hemopeksin, seroloplazmin, haptoglobin, albumin.

B)Eksojen Antioksidanlar: Tokoferol, askorbik asit, karoten, demir ve bakır bağlayan

proteinler, melatonin, curcumin.

Kanser tedavisinde sağlıklı hücreleri kemoterapi ve radyoterapiye bağlı yan etkilerden korumak önemlidir. Koruyucu tekniklere seçenek oluşturacak bir yaklaşım biçimi de sitoprotektif ajanların tedavide kullanılmasıdır. İdeal bir sitoprotektif ajan; tedavinin antitümöral etkinliğini azaltmaksızın seçici bir biçimde normal hücreyi korumalı, yan etkileri tolere edilebilir sınırlarda olmalı, kolay uygulanabilmeli, geniş bir etki spektrumu olmalı ve aynı zamanda birden fazla dokuyu korumalıdır. Sitoprotektif ajan hastanın sitotoksik tedaviye direncini artırmanın yanı sıra şu faydaları da sağlar:

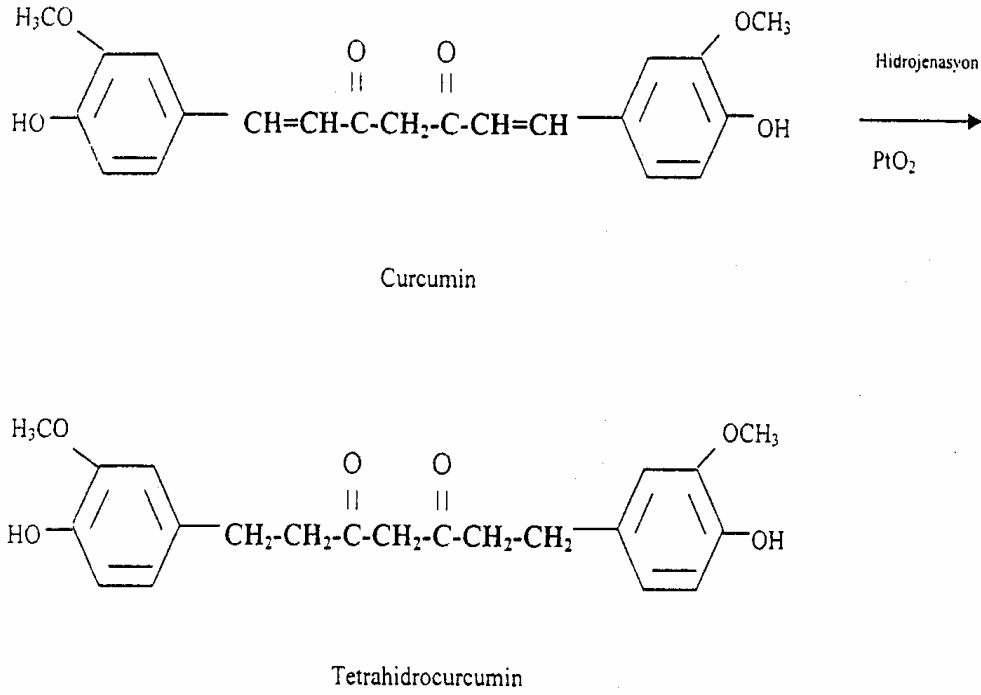
1. Hastanın yaşam kalitesini artırır.
2. Doz yoğunluğunun artırılmasına olanak vererek tedaviye yanıtı artırır.
3. Tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlarının tedavisi için gereken maliyeti düşürür.

Günümüzde klinikte kullanıma girmiş olan üç serbest radikal temizleyici ajan vardır: Mesna, Dexrazoxane, Amifostin.

CURCUMİN

Curcumin(1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) turmeric'in ana komponentidir. Özellikle Güney Doğu Asya'da curcuma longa bitkisinin yumrusundan elde edilir. Yapısındaki diferuloylmethene, köri baharatına sarı rengini veren maddedir. Curcumin peynirlerde, tereyağı, kozmetiklerde ve daha çok baharatlarda kullanılır.

Curcumin, bir β -diketon bileşiktir. Yani β pozisyonunda bağlanmış 2 keton grubu içeren bir bileşik türevidir. Curcumin barsaklardan absorbe olurken hidrojenizasyon ile tetrahydrocurcumin (THC)'e dönüşür (Şekil 4.). Barsaklardan emilimi esnasında kana karışmakta ve tüm dokulara dağılmaktadır. En sonunda THC safra yoluyla atılmaktadır. Hindistan ve Güney Asya da inflamasyonda, cilt yaralarında, karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında, öksürük ve birçok tümörde tedavi amaçlı kullanılmaktadır(39-40).



Şekil 4. Platinum oksit (PtO₂) katalizörlüğünde curcuminin tetrahydrocurcumine dönüşümü

Curcuminin oldukça güçlü antinflamatuar, antiproliferatif, antioksidan ve anti tümör etkilerinin olduğu bilinmektedir. Curcuminin yapısında azid, halopiroksil, Br₂ radikalleri ile birlikte birçok reaktif oksidasyonla reaksiyona giren fenolik OH grubu yer alır. Antioksidan etkisi fenolik yapısından ve β diketon türeviden ileri gelir. Lipid peroksidasyonunu ve oksidatif DNA hasarını inhibe eder, lipoksijenaz ve siklooksijenaz inhibisyonu sonucunda arasidonik asit salınımı azaltır. Ayrıca NFκB aktivasyonunu inhibe edip antiinflamatuar etki oluşturur, TNFα, IL-1, granulosit koloni stimulan faktör miktarını artırır(40-43).

Curcuminin, büyümesi inhibe edilmiş hücreleri restore ederek apoptozu engellediği bilinmesine karşın, kemopreventif etkisiyle kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği düşünülmektedir. Curcuminin insan hepatoma ve lösemi hücrelerinde apoptozu uyardığı ve insan bazal hücre karsinom hücrelerinde apoptoz oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca curcuminin tümör inhibitörü olduğu fare deri karsinogenez modelinde gösterilmiştir. Çalışmalarda curcuminin kaspaza bağlı apoptozu inhibe ettiği, NFκβ ve COX2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Curcumin sitokrom P450 potent inhibitörüdür ve glutatyon S transferaz aktivasyonu ile potansiyel kanser koruyucu bir ajandır. Tümör başlangıcını ve ilerlemesini engellediği, kolon ve göğüs kanserinde antiproliferatif etki yaptığı görülmüştür (42-46).

Curcumin, enflamatuvar hastalıklarda potansiyel olarak kontrol etkisine sahiptir ve bu tip hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

AMİFOSTİN

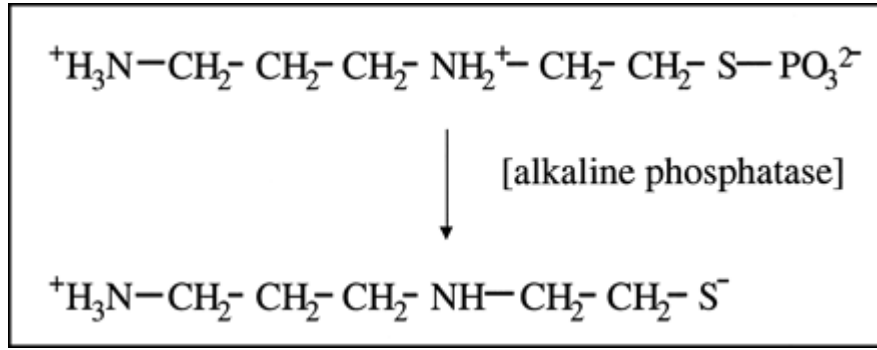
Amifostin (etanetiyol, 2-[(3-aminopropil)]- dihidrojen fosfat(ester)), bir organik tiyofosfattır. Bir ön ilaç olan amifostin normal dokularda alkalen fosfataz ile defosforile olarak aktif metaboliti olan tiyole dönüşür. Radyasyon ve sisplatinin etkilerine karşın normal dokuları koruma yeteneğine sahiptir. Amifostinin bu etkisi normal dokularda kapiller fosfataz aktivitesinin yüksek olmasına, pH değerinin yüksekliğine ve tümör dokularından daha iyi damarlanmasına bağlanmaktadır. Bu sebeple serbest tiyol metaboliti normal dokularda tümör dokularına göre daha hızlı oluşur ve normal hücreler tarafından hızla alınır. Amifostin hücre koruyucu olarak kullanılan ajanlar içerisinde organa özgül olmayan organik bir tiyol birleşimidir. Son zamanlarda amifostinin radyoprotektör ajan olarak üzerinde sıkça hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Tüm bu çalışmalar amifostinin, radyoterapinin etkinliğini azaltmaksızın, normal dokuları radyasyonun zararlı etkilerine karşı koruduğunu göstermiştir (47-49).

Amifostin ilk defa 1950 yıllarının sonlarında Amerika Ordusuna bağlı Walter Reed Ordu Araştırma Enstitüsü tarafından geliştirilmiş ve bu enstitü tarafından tanımlanan ve tiyol içeren bileşikler Walter Reed'in kısaltmasıyla "WR" ön eki ile adlandırılmıştır. Bu bileşiklerin iyonizan radyasyon ve kemoterapik ajanlar tarafından oluşturulan serbest radikalleri yok etme potansiyeli vardır (48-51). Amifostin, ilk kez sisplatin uygulanan ileri evre over kanserli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda sisplatinin oluşturduğu kümülatif renal toksisiteyi azalttığı için, 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (47-49). Klinik öncesi ve klinik çalışmalar; kanser tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan nötropeni, nefretoksisite, ototoksisite, nörotoksisite, mukositis ve kserostomi'yi önlemede amifostinin etkisini desteklemektedir. Günümüzde amifostin onkolojik tedavilerde güvenli ve etkin bir şekilde kullanılmaktadır (49).

Amifostinin Farmokinetiği

WR-2721 olarak da bilinen amifostin, organik thiofosfat olan sisteamin analogu bir ön ilaçtır. Açık kimyasal formülü; $H^2N-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_2-S-PO_3H_2$ şeklindedir.

Yapısındaki fosfor amifostini inaktif formda tutarken, sülfür ise bileşiğe serbest radikal temizleme özelliği kazandırır. Amifostin, böbreğin proksimal tübül epitelyumu, plazma membranları ve diğer dokuların arterioller endotel plazma membranlarında bulunan alkalin fosfataz sayesinde hızla normal dokulara giren ve aktif şekli olan WR-1065'e defosforile olur ve bu şekliyle normal doku içine girer (Şekil 3.). WR-1065 normal hücre içine girdikten sonra yine serbest radikal temizleme özelliği olan metabolitlerine dönüşür. En fazla oluşan metaboliti WR-33278'dir. WR-1065 hasarlı dokuyu kurtarmaktan çok normal dokuya koruma sağladığından radyasyondan veya sitotoksik ilaçtan günler, haftalar önce değil 30-60 dk. önce uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda 3 hafta boyunca amifostin uygulandığında WR-1065'in hem tümör dokusunda hem de normal dokularda birikmediği gözlenmiştir (50-55).



Şekil 3. Amifostinin alkalin fosfataz ile aktiflenmesi.

İnsanlarda amifostinin intravenöz (IV) verilmesini takiben ilk 6 dakikada amifostinin %90'ı metabolize olur. Yapılan çalışmalarda amifostinin dağılım yarı ömrü 1 dakikadan kısa eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 8 dakikadır. Sistemik dolaşımında normal dokulara oranla, sadece az miktarlardaki ön ilaç biyolojik olarak serbest tiyole dönüştürmektedir (1). WR-1065 metaboliti enjeksiyondan 10-30 dakika sonra pik düzeyine ulaşır ve 30 dakikadan sonra dokudaki düzeyi azalır (51-53).

Amifostin oral kullanımı yoktur çünkü oral olarak kullanıldığında aktif değildir. Kanserli hastalarda 740 veya 910 mg/m² 15 dakikalık IV infüzyon sonrası ortalama maksimum plazma konsantrasyonu 0,1-0,235 mmol/L'dir. İlacın dağılım hacmi 6,44 L, plazma klirensi 2,17 dakikadır (52-54).

Amifostinin Etki Mekanizması

Amifostin; radyoprotektif etkisini radyoterapi ile oluşan serbest radikalleri temizleyerek ve hidrojen vermesi sayesinde serbest radikallerin oluşturduğu DNA hasarına onararak gösterir. Amifostinin dokularda WR-1065 ve diğer tiyol metabolitlerine dönüşerek dokuları kemoterapiye bağlı DNA hasarından koruduğu düşünülmektedir. Amifostin kemoterapinin zararlı etkilerini normal dokuda tümör dokusunda olduğundan daha fazla azaltır. Çünkü WR-1065 tümör hücrelerine oranla normal hücrelerde çok daha fazla konsantrasyonda toplanır ve böylelikle tümör hücrelerine göre normal hücrelerde çok daha etkindir (47-52). Normal dokuda kanlanma tümörden daha iyidir ve pH da daha yüksektir. Bundan dolayı alkalin fosfataz aktivitesi normal hücrede kanser hücresinden daha yüksektir. WR-1065'in normal hücreyi sitotoksik tedavilerin etkilerinden korumasını açıklayan mekanizmalar invivo çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bunlar:

1. WR-1065, hücre içi ortamda direkt olarak alkilleyici ajanların veya sisplatinin aktif ürününe bağlanır.
2. WR-1065 hasarlı hedef moleküllere H⁺ vererek hücrel koruma sağlar.
3. WR-1065, yapısındaki sülfidril atomu sayesinde iyonizan radyasyon ve kemoterapi ajanları tarafından meydana getirilen serbest radikallerin oluşturduğu DNA hasarına yol açan reaktif nükleofilleri yok eder (1,2,47).

Serbest radikal temizleme özelliği WR-1065'in iki metaboliti olan sisteamin ve simetrik disülfid WR-133278 üzerinde yoğunlaşmıştır. WR-33278'in radyoterapinin indüklediği sitotoksitesinin yanı sıra mutajenik etkisine karşı da koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. Amifostin tarafından korunduğu bilinen normal dokular: böbrek, akciğer, yemek borusu, periferik sinirler, kemik iliği, ince bağırsak, kalın bağırsak, immün sistem, tükürük bezleri, ağız mukozası, kalp ve testisdir (48).

Amifostinin Yan Etkileri

Hipotansiyon: Amifostin uygulamasından 14-15 dk. sonra başlar yaklaşık 6 dk. sürer. Tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %62'sinde geçici olarak gözlenir. Yaklaşık %3 hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli sistolik hipotansiyon görülür. Hipotansiyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte WR-1065'in doğrudan vazodilatasyon oluşturma özelliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bulantı-Kusma: Amifostin uygulanmasını takiben, değişik derecelerde bulantı ve kusma ilk 30 dakika içinde oluşabilir. Bu durum amifostin uygulamadan önce ve uygulama esnasında antiemetik kullanımını gerektirebilir.

Hipokalsemi: Tübüler emilimde azalma ve paratiroid hormon sekresyonunun inhibe olmasından dolayı oluştuğu düşünölmektedir. Amifostin tedavisinin nadir görölen bir komplikasyonudur. Ancak günlük RT ile birlikte birden çok uygulamanın yapıldığı hastalarda periyodik kalsiyum düzeyi izlenmelidir.

Diğer Yan Etkiler: Amifostine bağlı görölen diğer yan etkiler yüzde kızarıklık,sıcaklık hissi,üşüme, titreme, baş dönmesi, uyku hali, hıçkırık ve hıçkırıktır. Çok nadir vakalarda kısa süreli ve çabucak düzelen şuur kaybı bildirilmiştir. Amifostin tiyol bileşiklerine ya da mannitole karşı hipersensitive olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir (1,47-55).

Amifostin ve Radyoproteksiyon

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. Ancak bu maddeleri gerçek koruyucular olarak kabul etmek mümkün değildir. Radyoprotektörlerin en iyi bilinen grubu sülfhidril (-SH) bileşikleridir ve bu maddelerin koruyucu etkisini SH yapısı sağlar. Radyoprotektörler içinde kimyasal olarak en basit yapılı olan sistein (SH-CH₂-CH(NH₂)-COOH) aminoasitidir. Sistein ile çok yakın benzerlik gösterip sisteinin dekarboksilasyonu ile oluşan sisteamin (SH-CH₂-CH₂-NH₂) ve sisteaminin bir disülfüt türevi olan sistamin de radyoprotektör özelliğindedir. Bu maddelerin koruyucu etkilerinin yanında toksik etkilerinin de olması, yeni radyoprotektörlerin geliştirilmesi çabalarını hızlandırmıştır. Bu çerçevede yapılan çalışmalarda, SH grubunun bir fosfat grubu ile kaplanması durumunda, toksisitesinin büyük ölçüde azaldığı saptanmıştır. İlaç hücreye girdikten sonra fosfat grubu ayrılmakta ve SH grubu serbest radikalleri yakalamaktadır. Yeni radyoprotektörlerin geliştirilmesi amacıyla yapılan araştırmalarda özellikle amifostinin en yüksek koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır (43). Amifostin, antitümöral etkinliği düşürmeksizin normal dokularda oluşan toksisitenin azaltılmasını,

dolayısıyla tümöre verilen dozun arttırılabilmesini ve daha iyi tümör kontrol oranlarının elde edilmesini sağlayabilecek radyoprotektif bir ajandır (48,51).

Amifostin optimal radyoprotektif etkisini radyoterapidenden 15 dakika önce uygulandığında göstermektedir (1,2,49). Radyoterapiden bir saat önce ya da radyoterapiden hemen sonra uygulanması sitoproteksiyon ile sonuçlanmamaktadır. Bu arada amifostinin farmakokinetiğinden başka biyolojik sistemlerdeki radyasyon hasarı mekanizmalarının da rolü vardır. Hücre hasarından sorumlu kimyasal reaksiyonlar, radyasyona maruziyetten hemen sonra milisaniyeler içerisinde gerçekleşmektedir. Amifostinin aktif formu olan WR-1065'in herhangi bir koruyucu etki gösterebilmesi için radyasyon uygulaması esnasında hücre içinde bulunması zorunludur (49,51).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilen, 3 aylık, ağırlıkları 200-300 gr arasında değişen 40 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip deneklerimizden, vücut ağırlıkları birbirine yakın olanlar, aynı grupta olacak şekilde; her biri 8 sıçan içeren, biri kontrol, biri sham üçü deney grubu olmak üzere toplam 5 grup oluşturuldu. Deney süresi boyunca, tüm deneklerimiz optimum laboratuvar koşulları altında, (22 ± 1 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) günlük içme suyu ile beraber %21 ham protein içeren pelet yemlerle (Purina) beslendi.

Radyasyon hasarı oluşturmak amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, kontrol grubu dışındaki her bir denek, intraperitoneal (ip) yoldan 90 mg/kg ketamin (Ketalar-Eczacıbaşı/Türkiye), 10 mg/kg xylazine (Rompun-Bayer/Türkiye) verilerek uyutulduktan sonra supin (sırtüstü) pozisyonunda sabitlendi. Mecaserto marka Simics (Fransa) model simülatör kullanılarak, toraks ve ekstremiteleri korunarak, 8,5x9,5 cm ebadında tüm batın bölgesi simüle edildi. Simüle edilen ilk hayvanın ışın alanı görüntülemesi için röntgen filmi çekildi (Resim 1). Sıçanların gövde kalınlığı cetvelle ölçülerek 2,5 cm yarı kalınlık saptandı. Kaynak-cilt mesafesi 65 cm olmak üzere 2,5 cm derinlikte doz hesaplanarak, belirlenen alana Kobalt-60 teleterapi cihazı (Cirus, Cis-Bio-Fransa) ile tek fraksiyonda 105,67 cGy/dk doz hızında 15 Gy'lik ışın uygulandı. Sham grubundaki denekler ise uyutulduktan sonra Kobalt-60 teleterapi cihazı altına yerleştirilip ışınlama yapılmaksızın ışınlama ile aynı sürede bekletildi.

Radyasyon hasarını azaltmak amacı ile, IV. grup deneklere; ışınlamadan 10 gün önce başlayıp, ışınlamanın ardından kesime kadar olan 4 gün boyunca 100 mg/kg curcumin (Sigma) dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözülerek, intragastrik (ig) yoldan, V. grup deneklere de, ışınlamadan 30 dakika önceden 200 mg/kg amifostin (Redoxon-Roche) intravenöz (i.v.) yoldan verildi (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm deney grupları.

I. Grup	Kontrol grubu
II. Grup	Sham grubu
III. Grup	Radyasyon grubu
IV. Grup	Radyasyon + Curcumin grubu
V. Grup	Radyasyon + Amifostin grubu

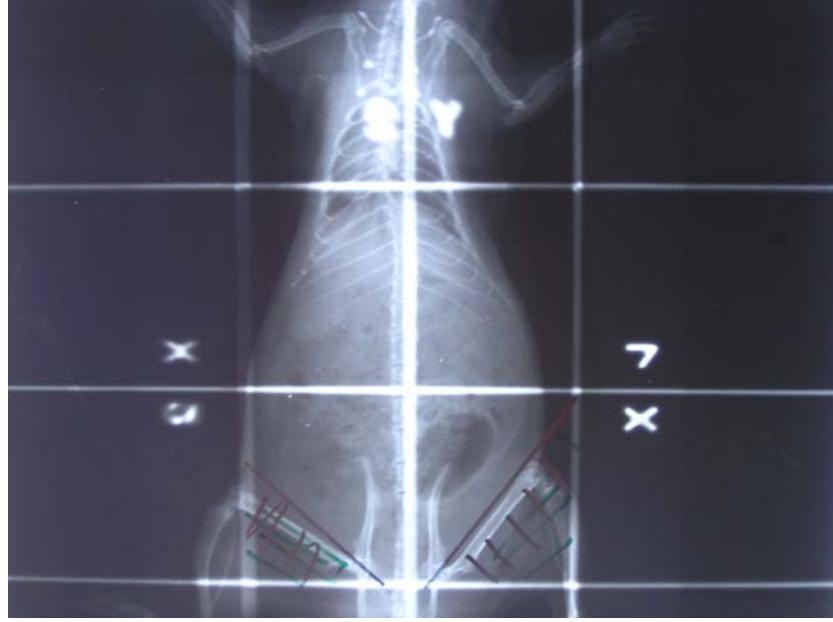
Deneyin başlangıcından itibaren sakrifikasyon gününe kadar tüm deneklerin ağırlıkları ölçüldü ve dışkı takipleri yapıldı.

Tüm (I., II., III, IV. ve V.) gruplardaki deneklerin, ışınlamadan sonraki 4. günde, ketamin-xylozine anestezisi altında, mide total olarak çıkarılıp ve ağırlıkları ölçüldükten sonra mide biyopsi materyalleri alındı ve bu materyaller ışık ve elektron mikroskopik gözlemler için işlemlendirildi.

Işık mikroskopik incelemeler için; mide biyopsi materyalleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Işık Mikroskopi Laboratuvar'ında, Bouin fiksatoründe fikse edilip, parafin inklüzyonu yapılarak, bloklandı. Bu bloklardan alınan 5µm kalınlığındaki kesitlere, midenin histolojik yapı özelliklerini ortaya koyacak Hemotoksilen+Eozin (H+E), histokimyasal PAS+HL boyaları uygulandı. Işık mikroskopunda (Olympus CX51-Japonya) bulguların fotoğrafları Olympus DP20 fotoğraf makinesi ile çekildi (56, 57).

Elektron mikroskopik incelemeler için ise; parçalara pH'sı 7,3 olan, %2,5 glutaraldehit içeren fosfat tamponunda 1,5 saatlik prefiksasyon, daha sonra da aynı tamponun %1'lik OsO₄'li solüsyonunda 1 saatlik postfiksasyon uygulandı. Parçalar tamponda çalkalanıp, yükselen alkol derecelerinden geçirilerek dehidrate edildi, propilen oksitte saydamlaştırılıp, araldit inklüzyonu uygulanarak, bloklar hazırlandı. Blokların kesim bölgelerini belirlemek amacıyla, yarı ince kesitler alınarak (RMC-MTX Ultramikrotom-Amerika Birleşik Devletleri), azur mavisıyla boyandı. Belirlenen bölgelerden 30-40 nm kalınlığında ince kesitler alınıp, kesitler uranil asetat ve kontrastı artırmak amacı ile Reynold'un kurşun sitrat

boyaları ile boyandı. Bu kesitler elektron mikroskopunda (Jeol 1010- Japonya) incelenerek, bulgular fotoğraflandırdı (Kodak 4048)(58).



Resim 1. Supin pozisyonda simülasyon grafisi.

MORFOLOJİK BULGULAR

Kontrol Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubuna ait deneklerin midelerinden alınan kesitlerde tunika mukozası normal histolojik yapı özellikleri sergilediği izlendi (Resim 2-6). Mide mukozasının lamina epitelialis tabakasının tek katlı kapalı müköz kutuplu hücrelerden oluştuğu, lamina propriyanın mide bezleri ile dolu olduğu, mukoza tabakasının ince bir lamina muskularis mukoza tabakasıyla sonlandığı görüldü (Resim 2-4). Tek katlı prizmatik kapalı müköz kutuplu örtü epiteli hücrelerinde bulunan salgı granüllerinin PAS pozitif reaksiyon verdiği gözlemlendi (Resim 5,6) .

Lamina propriyadaki mide bezlerinin müköz, esas ve pariyetal hücrelerden oluştuğu, kesintisiz bir bazal lamina üzerine oturduğu gözlemlendi (Resim 3,4,6). Müköz boyun hücrelerinin piramidal veya yuvarlak şekle sahip olduğu, yuvarlak görünümdeki nükleuslarının sitoplazmanın bazaline yakın yerleştiği izlendi (Resim 4-6). Yuvarlak veya piramidal şekle sahip olan pariyetal hücrelerin, mide bezlerinin daha çok boyun kısımlarında konumlandığı, nükleuslarının yuvarlak ve merkezi yerleşimli olduğu, sitoplazmalarının ise eozinofilik boyandığı gözlemlendi (Resim 4). Esas hücrelerin nükleuslarının yuvarlak olduğu ve bazofilik yapıdaki sitoplazmanın bazaline doğru yerleştiği izlendi (Resim 4-6).

Kontrol Grubuna Ait Elektron Mikroskopik Bulgular

Müköz boyun hücrelerinde, nükleusların sitoplazmanın bazal kısmında yerleşmiş olduğu görüldü. Çok miktardaki salgı granüllerinin hücrenin apikal yüzeyine yakın konumlanmış olduğu ve elektron yoğun olarak gözlemlendiği dikkati çekti. Müköz boyun

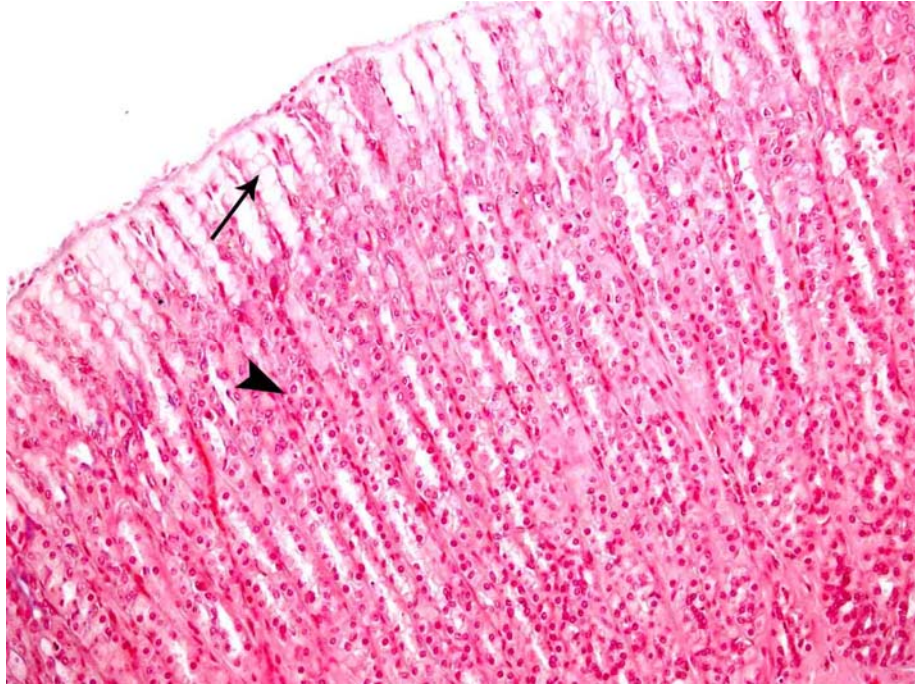
hücrelerinin apikalinde mikrovilluslar olduğu izlendi. Sitoplazmada iyi gelişmiş Golgi kompleksi, granüllü endoplazmik retikulum sisternaları ve çok sayıda ribozom olduğu görüldü (Resim 7).

Pariyetal hücrelerin nükleuslarının yuvarlak yapıda olduğu, çok sayıda yuvarlak veya oval şekilli mitokondrionlar içerdiği gözlemlendi. Sitoplazmada HCI üretiminden sorumlu intrasellüler kanaliküller izlendi. Bu kanaliküllerin tubuloveziküller ve mikrovilluslarla kaplı olduğu görüldü. Çok sayıda uzun mikrovilluslara sahip intrasellüler kanaliküllerin salgı kesecikleri içerdiği ve aktif olduğu izlendi. (Resim 8).

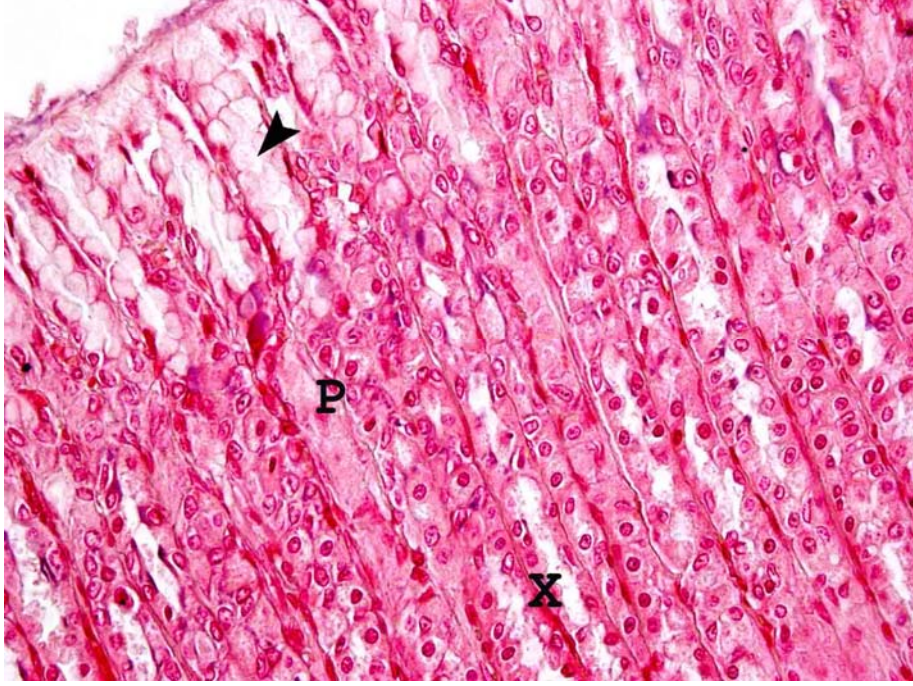
Esas hücrelerin yuvarlak yapıdaki nükleuslarının sitoplazmanın bazaline yakın olarak yerleştiği görüldü. Sitoplazmada bol miktarda yuvarlak veya oval şekilli şeffaf görünümlü salgı granülleri gözlemlendi. Ayrıca bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum sisternalarına rastlandı (Resim 9).



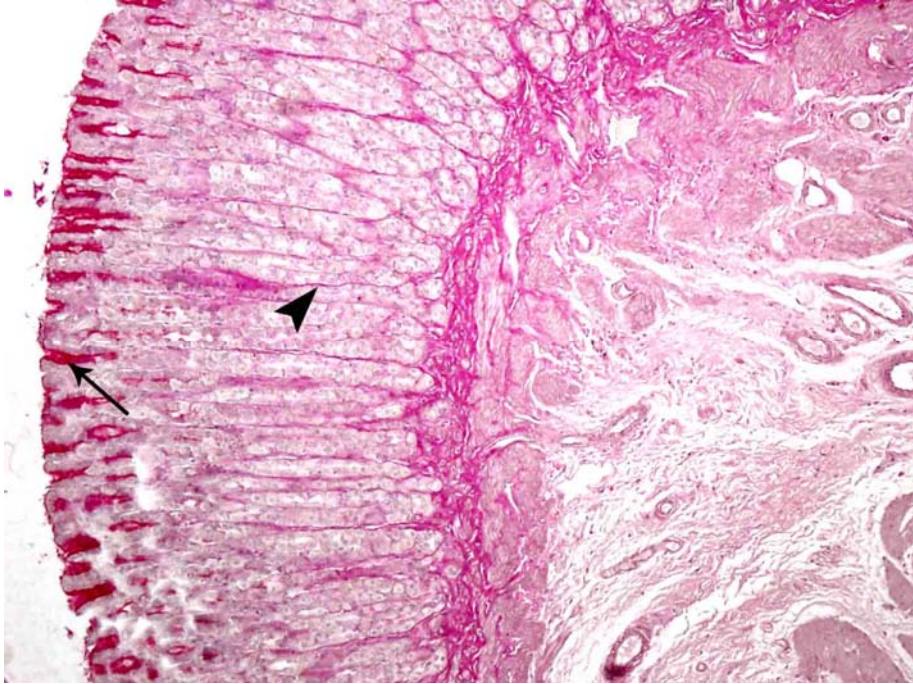
Resim 2. Mide mukozasının (Tm) normal histolojik yapı sergilediği izlenmekte. H+E, X100.



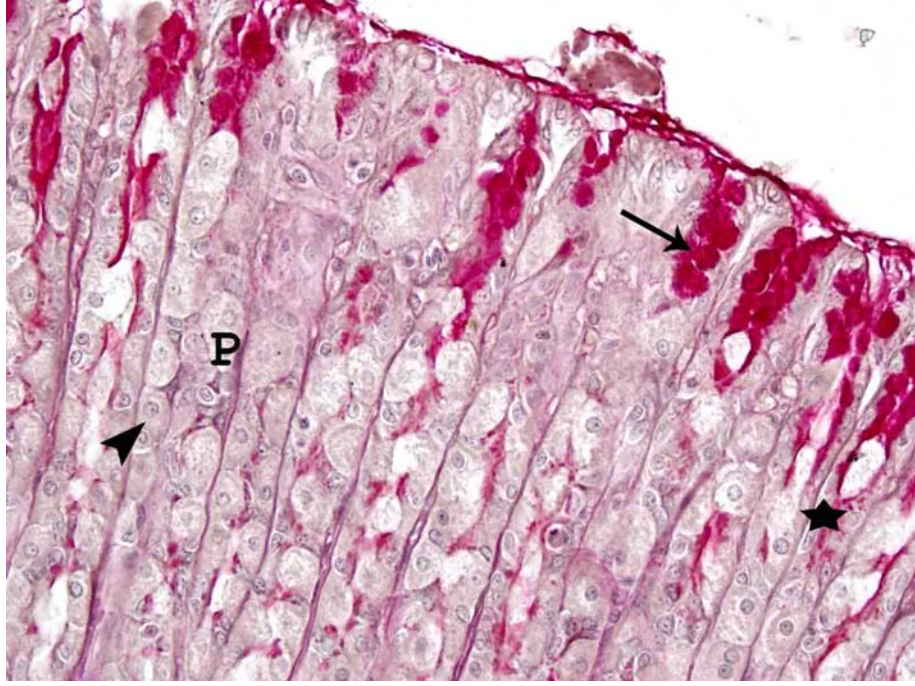
Resim 3. Tek katlı prizmatik kapalı müköz kutuplu epitelial hücrelerin mukoza yüzeyinde ve faveola gastrikalardaki (→) düzenli yerleşimi izlenmekte. Lamina propriyadaki düz tübüler mide bezlerinin (►) normal histolojik yapı sergilediği dikkati çekmekte. H+E, X200.



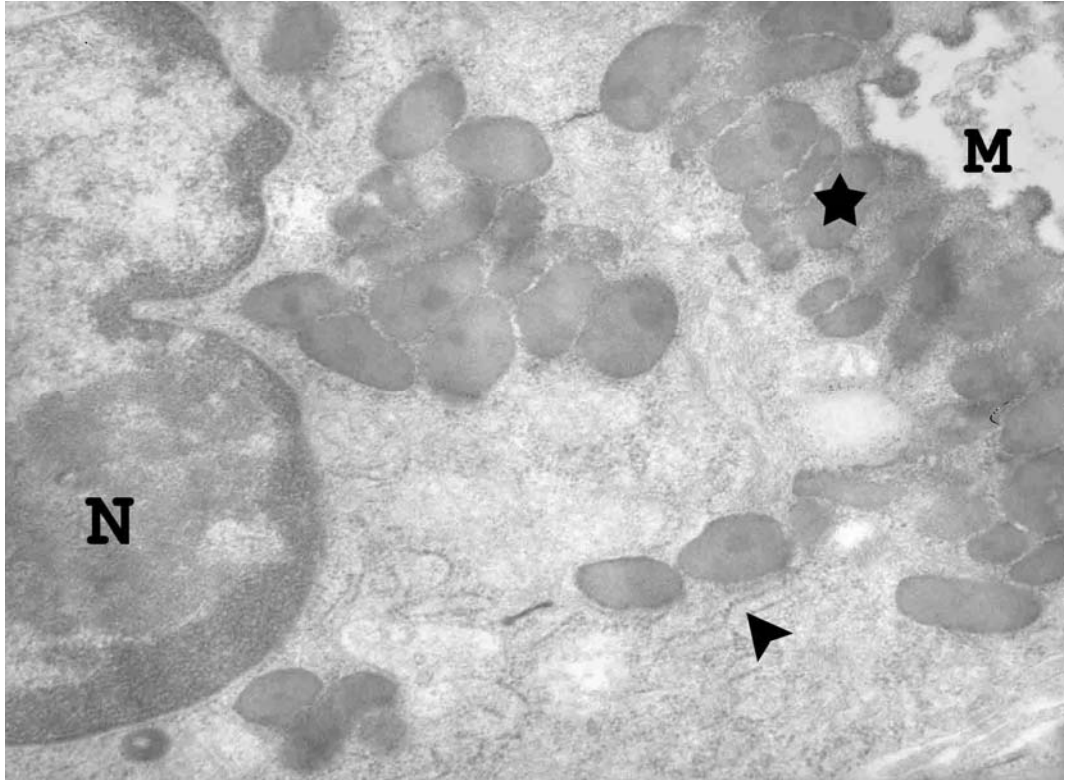
Resim 4. Lamina epitelialisi oluşturan kapalı müköz kutuplu hücrelerin (►) salgı granülleri şeffaf olarak izlenmekte. Düz tübüler yapıdaki mide bezlerinde eozinofilik sitoplazmalı pariyetal hücreler (P) ve bazofilik sitoplazmalı esas hücreler görülmekte. (X) (→)H+E, X400.



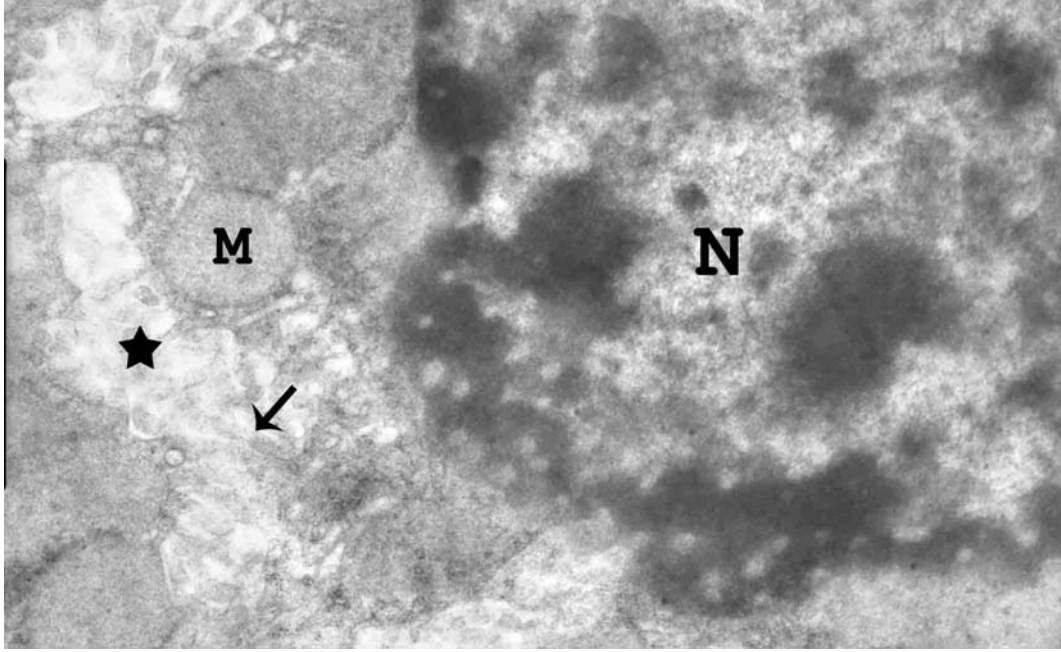
Resim 5. Epitelial hücrelerin müköz salgı granüllerinin (→) PAS pozitif reaksiyon verdiği görülmekte. Düz tübüler mide bezlerinde hücrelerin PAS pozitif reaksiyon veren bazal lamina (►) üzerinde konumlandığı izlenmekte. (*)PAS+HL, X100.



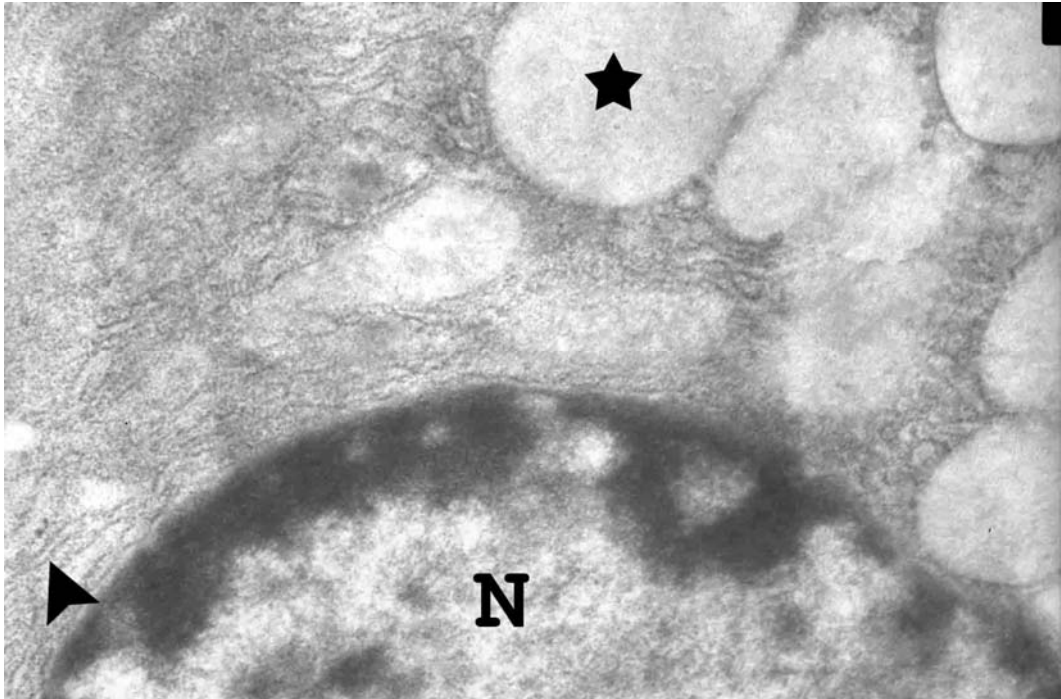
Resim 6. Epitelyal hücrelerin müköz salgı granüllerinin (→) PAS pozitif reaksiyon verdiği görülmekte. Düz tübüler mide bezlerinde; faveola gastrikalının dip kısımlarında yerleşmiş müköz boyun hücreleri (*), bezlerin boyun kısmında daha yoğun gözlenen pariyetal hücreler (P) ve onların aralarında yerleşen esas hücreler (▶) dikkati çekmekte. PAS+HL, X400.



Resim 7. Müköz boyun hücresinin apikal sitoplazmasında salgı granülleri (*) ve mikrovilluslar (M) izlenmekte. Granüllü endoplazmik retikulum (▶) , Nükleus (N). Uranil asetat-Kurşun sitrat, X20000.



Resim 8. Pariyetal hücrede intraselüler kanaliküler alan (*) ve mikrovilluslar (→) görülmekte. Sitoplazmada yuvarlak şekilli mitokondrionlar (M) izlenmekte. Nükleus (N). Uranil asetat-Kurşun sitrat, X12000.



Resim 9. Esas hücrenin sitoplazmasında yoğun olarak granüllü endoplazmik retikulum sisternaları (▶) ve salgı granülleri (*) izlenmekte. Nükleus (N). Uranil asetat-Kurşun sitrat, X15000.

Sham Grubuna Ait Işık ve Elektron Mikroskopik Bulgular

Sham grubuna ait ışık ve elektron mikroskopik bulguların kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü.

Radyasyon Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Gamma radyasyon uygulanan (15 Gy) deneklerin mide mukozaları ışınlamadan sonraki 4. günde incelendiğinde; tek katlı prizmatik kapalı müköz kutuplu epiteliyal hücrelerin büyük bir kısmının dejenerasyonu sonucu lamina epiteliyalisin bütünlüğünde bozulmaların meydana geldiği, hücrelerin ciddi boyutta sitoplazmik kayıba uğradıkları, nükleuslarının piknotik bir hal aldığı görüldü (Resim 10). Bu hasarlara bağlı olarak, hücrelere ve bazal membranlarına ait kalıntıların lümeneye doğru paralel uzanan ondülasyonlar oluşturduğu izlendi. Yüzey örtü epitel hücrelerinin kaybına bağlı olarak, ülseratif alanların açığa çıktığı görüldü. Özellikle mukozanın apikal kısmına yakın yerleşimli olan düz tübüler mide bezlerinin müköz boyun hücrelerindeki kaybın çok ciddi boyutta olduğu dikkat çekici idi. Mide bezlerinin lümenlerinde genişlemeler olduğu, bez hücrelerinin düzensiz yerleşim gösterdikleri, aralarında kapiler konjesyon odaklarının bulunduğu ve bazal laminalarının bütünlüğünün bozulduğu saptandı. (Resim 10-11). Pariyetal hücrelerin sınırlarının belirgin olmadığı, şekillerinde ve nükleus yapılarında değişikliklerin meydana geldiği dikkati çekmekte idi. Ayrıca esas hücrelerin dağılımında düzensizlik, şekillerinde bozukluk ve nükleuslarda yassılaşıma olduğu gözlemlendi. (Resim 11,12,14).

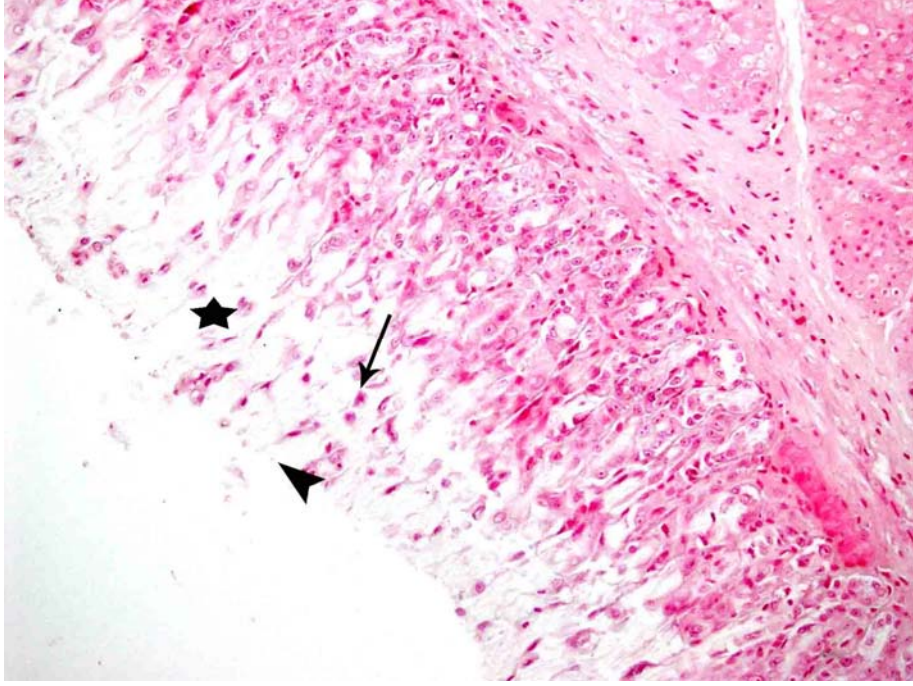
Radyasyon Grubuna Ait Elektron Mikroskopik Bulgular

Radyasyon grubundaki deneklerin mide mukozası elektron mikroskopik düzeyde incelendiğinde, müköz boyun hücrelerinde, sitoplazmada azalma olduğu, içeriği yoğunlaşmış salgı granüllerinin şeklinde bozulmalar ve sayılarında artma olduğu, mikrovilluslardaki kopmalar sonucu azalma meydana geldiği ve kopan parçaların lümeneye döküldükleri izlendi. Genel olarak bu hücrelerin nükleuslarının atipik bir yapı sergilediği görüldü (Resim 15).

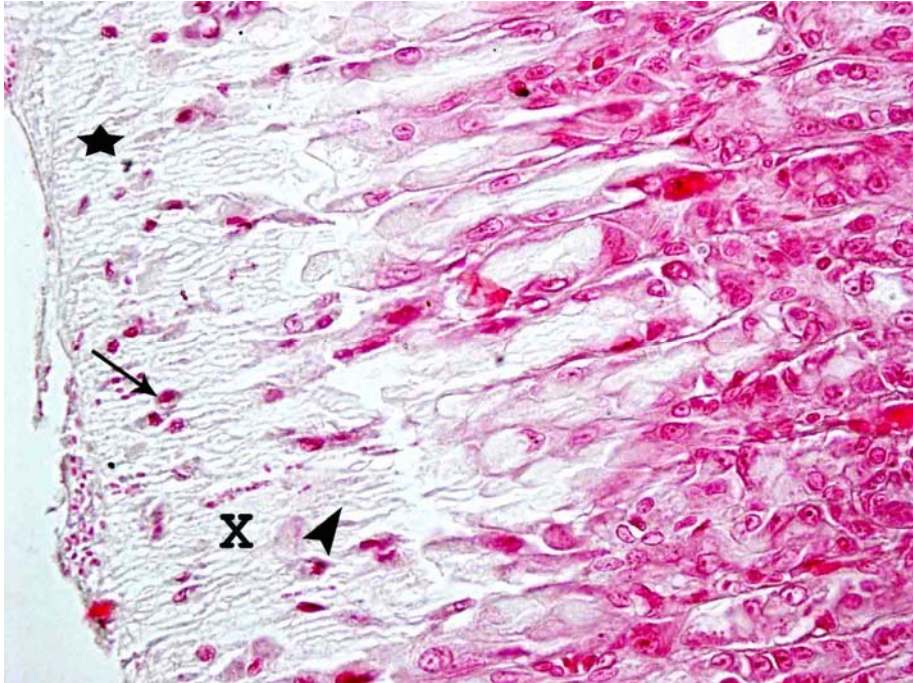
Pariyetal hücrelerin nükleuslarının büzüşmesi sonucu sitoplazmadan yer yer ayrıldığı, salgı granüllerinin azalarak içeriklerini kaybettikleri, mitokondriplarda azalma ve kristalarında fragmantasyonların meydana geldiği gözlemlendi. Sitoplazmadaki intrasellüler kanaliküllerde dilatasyonların olduğu görüldü. Bu hücrelerde mikrovillusa çok az sayıda

rastlanmış olup, intrasellüler kanaliküllerde kopmaların oluştuğu dikkat çekmekte idi (Resim 16).

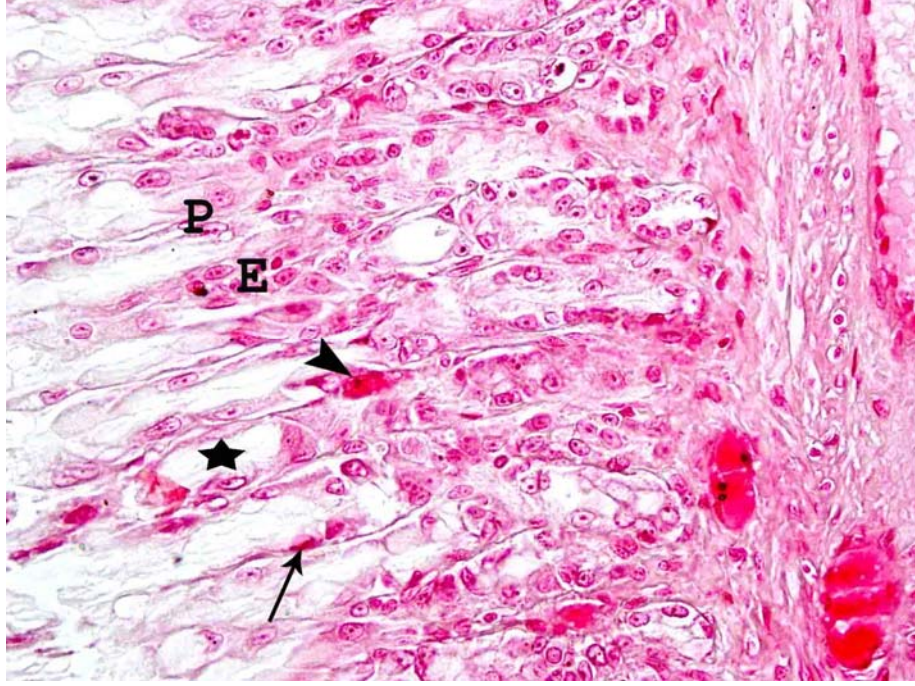
Esas hücrelerde ise sitoplazmadaki salgı granüllerinin arasında vakuolizasyonlara rastlandı. Sitoplazmanın salgı granülleriyle dolu olduğu ve bazı salgı granüllerinde bozulmalar tespit edildi. Ayrıca düzensiz yapıda nükleusların varlığı ve heterokromatinin düzensiz dağılımı dikkati çekti (Resim 17).



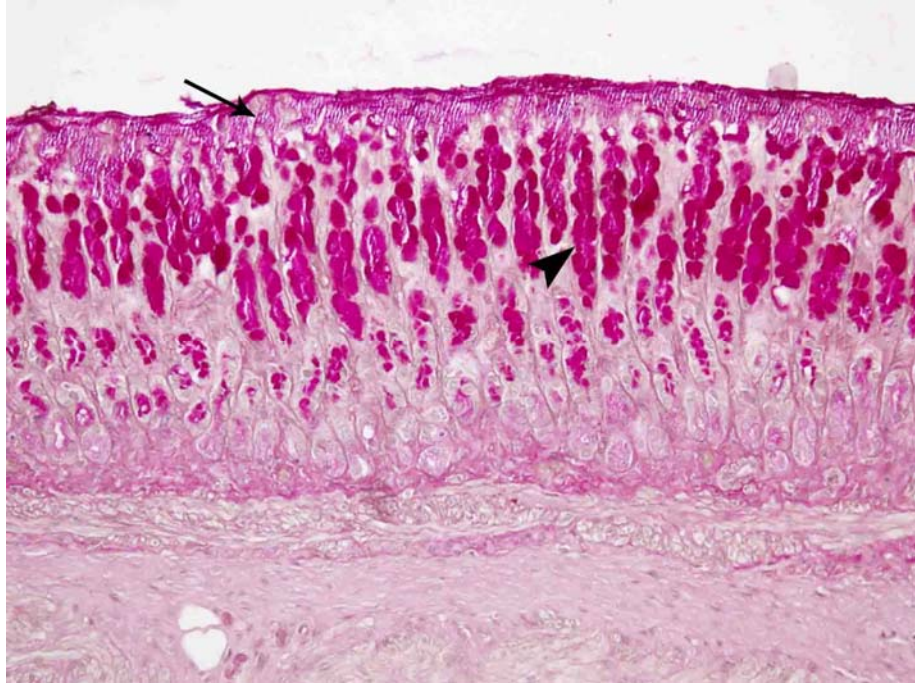
Resim 10. Lamina epiteliyalisin bütünlüğünde bozulmalar olduğu, hücrelerin ciddi boyutta sitoplazmik kayba uğradıkları (*) ve nükleuslarının piknotik (→) bir hal aldığı, mukozada erozyon (▶) oluştuğu görülmekte. Düz tübüler bezlerin (X) genel olarak düzensiz yerleşime sahip olduğu dikkati çekmekte. H+E, X100.



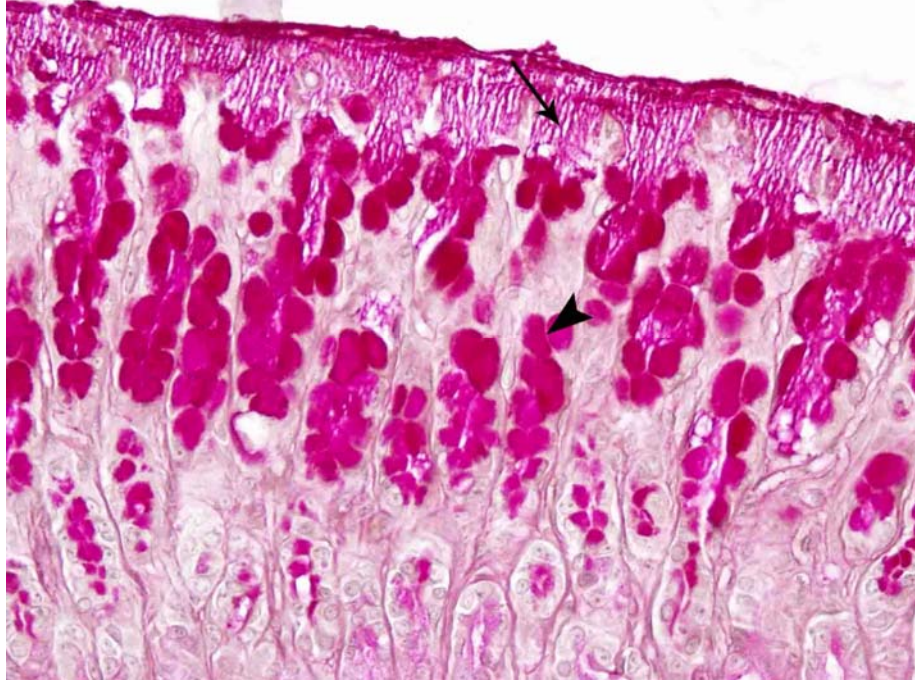
Resim 11. Mide mukozasının apikal kısmında yerleşen hücrelerdeki ciddi sitoplazmik kayıplar (*) ve bu hücrelerin piknotik (→) yapıdaki nükleusları dikkati çekmekte. Hasara bağlı gelişen hücre ve bazal lamina kalıntıları oluşturduğu ondülasyonlar (X) gözlenmekte. Müköz boyun (▶) hücrelerindeki kaybın dikkat çekici boyutta olduğu görülmekte. H+E, X400



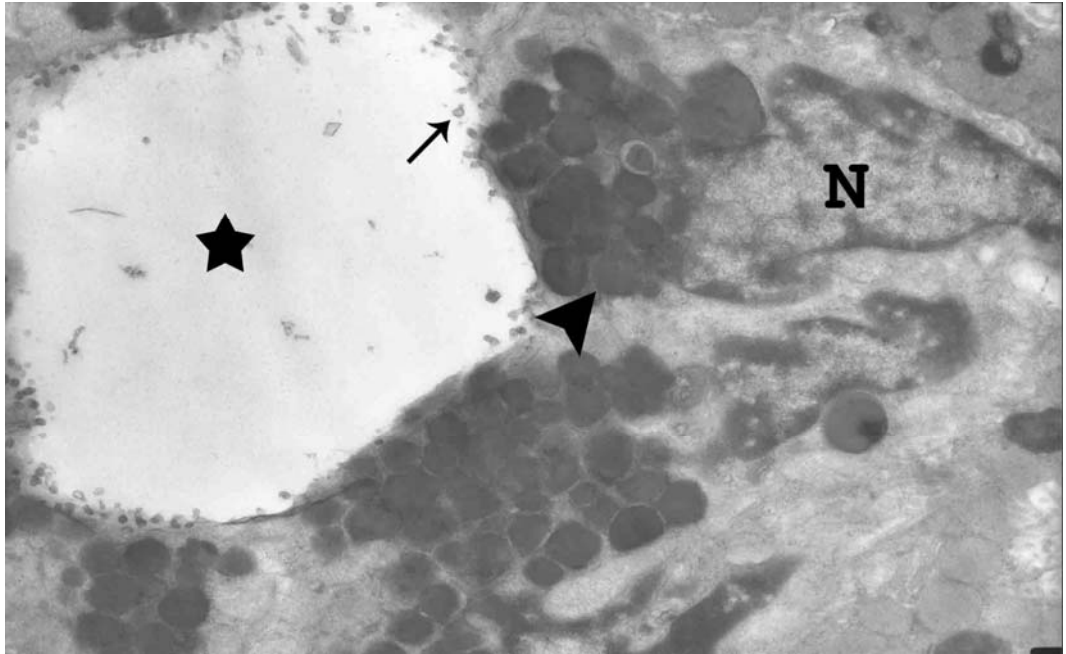
Resim 12. Mide bezlerinin lümenlerinde genişlemeler (*) ile bez hücrelerinin düzensiz yerleşime sahip olduğu gözlenmektedir. Bez hücreleri arasında kapiler konjesyon odakları (►) dikkati çekmektedir. Pariyetal (P) ve esas hücrelerin (E) sınırlarında belirginsizleşme ile birlikte nükleus (→) yapılarında da değişiklikler olduğu izlenmektedir. H+E, X400.



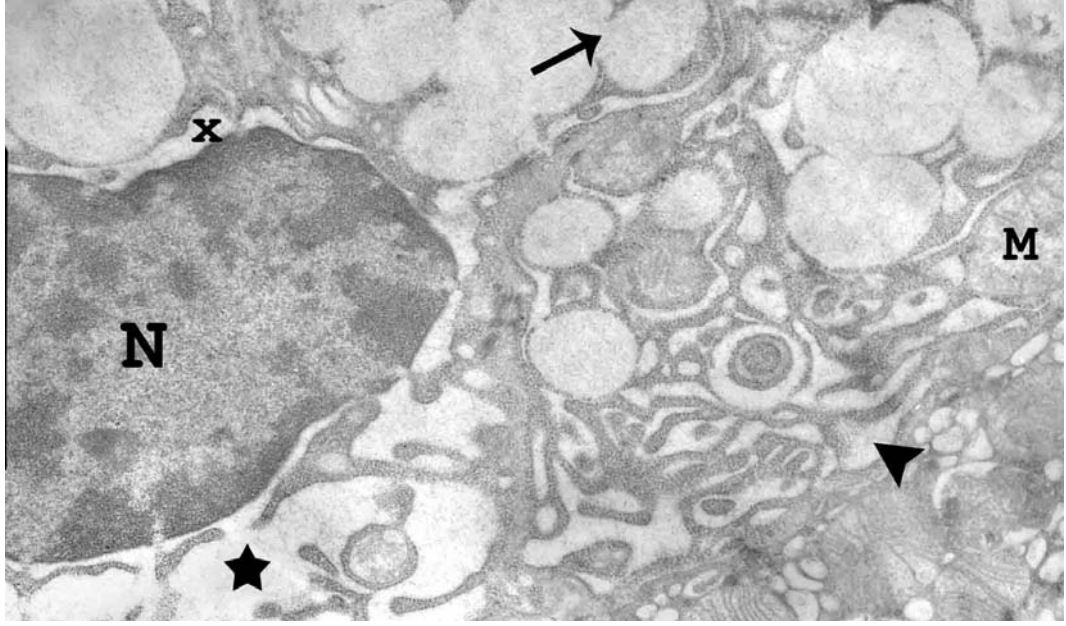
Resim 13. Kapalı müköz kutuplu epitelial hücrelerin salgı granüllerinin (►) kuvvetli PAS (+) reaksiyon verdiği görülmektedir. Özellikle mukozanın lümeneye bakan kısmında ondülasyon (→) gösteren bölgenin de PAS (+) reaksiyon verdiği izlenmektedir. PAS+HL, X200.



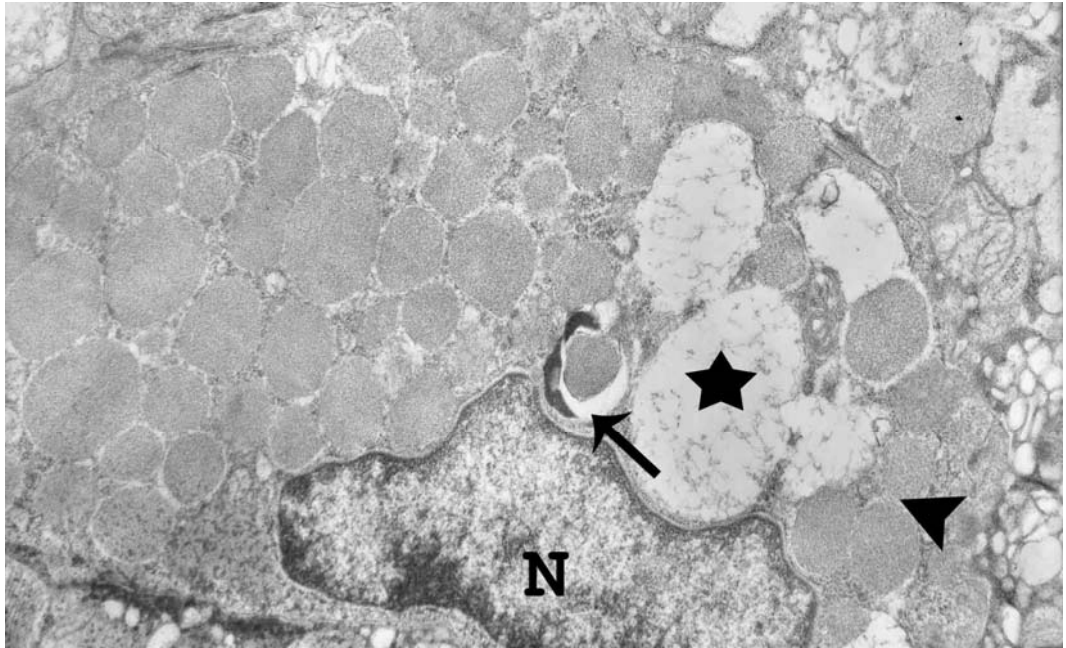
Resim 14. Epitelyal hücrelerin salgı granüllerinin (►) ve mukozanın apikal kısmında ondülasyon (→) gösteren hasarlı bölgenin kuvvetli PAS (+) reaksiyon verdiği izlenmekte. PAS+HL, X400.



Resim 15. Muköz boyun hücresinin apikal sitoplazmasında içeriği yoğunlaşmış salgı granülleri (►) görülmekte. Mikrovilluslardan kopan parçaların lümeneye dökülmüş olduğu (→) izlenmekte. Atipik nükleus (N). Lümen (*) Uranil asetat-Kurşun sitrat, X6000.



Resim 16. Parietal hücrede intraselüler kanaliküler alanda dilastasyonlar (*) görülmekte. Salgı granülleri arasında birleşmeler (→) ve içeriklerinin yoğunluğunda azalma olduğu görülmekte. Sitoplazmada endoplazmik retikulum sisternalarındaki genişlemeler (▶), mitokondri (M) kristalarındaki fragmantasyonlar dikkati çekmekte. Nükleus (N) ve sitoplazma (X) arasında ayrılma olduğu izlenmekte. Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.



Resim 17. Esas hücrenin sitoplazmasında çok sayıdaki salgı granülleri arasında vakuolizasyon (*) görülmekte. Yer yer bazı salgı granüllerinde (→) bozulmalar olduğu dikkati çekmekte. Düzensiz yapıda nükleus (N) izlemekte. Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.

Radyasyon ve Curcumin Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Curcumin tedavisinin, 15 Gy gamma radyasyon uygulamasından sonraki 4. günde mide mukozasında oluşan hasarları önlemedeki etkisi değerlendirildi (Resim 18,19).

Radyasyon grubuna kıyasla bu grupta da mide mukozasının özellikle apikal kısmında meydana gelen hasarların kısmen azaldığı, ancak amifostin ile kıyaslandığında korunmanın daha düşük seviyede olduğu tespit edildi. Radyasyon grubunda belirgin olarak gözlenen ondülasyon yapısının, hasarın indirgenmesi sonucu daha az olduğu görüldü (Resim 18,19).

Tek katlı prizmatik kapalı müköz kutuplu epiteliyal hücrelerdeki kayıpların azalmasına bağlı olarak, mukozal ülserasyonların şiddetinin oldukça hafiflediği, ancak hücrelerde yer yer sitoplazmik kayıpların ve nükleus yapı değişikliklerinin sürdüğü görüldü (Resim 18,19).

Amifostin grubuna benzer şekilde, bu grupta da düz tübüler mide bezlerinin müköz boyun hücrelerindeki kayıpların, curcumin tarafından belirgin düzeyde önlenmiş olmasına rağmen, bazı hücrelerde sitoplazmik kayıpların ve nükleus yapı bozukluklarının varlığını sürdürdüğü gözlemlendi. Mide bezlerinin kısmen düzenli yerleşime sahip olduğu, ancak pariyetal ve esas hücrelerin bir kısmının sınırlarının belirgin olmadığı ve nükleuslarının piknotik bir yapı sergilediği, aralarında hafif kapiler konjesyon odaklarının bulunduğu görüldü. Özellikle PAS boyası uygulanan kesitlerde kapalı müköz kutuplu epiteliyal hücrelerin salgı granüllerinin ve mide bezlerinin kesintisiz bazal laminalarının PAS (+) reaksiyon verdiği izlendi (Resim 19).

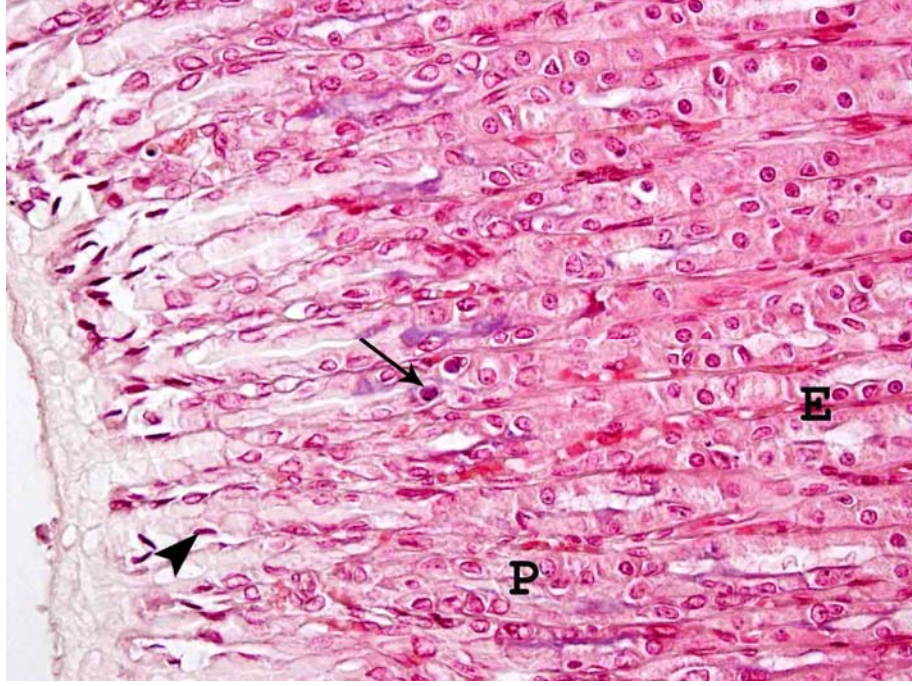
Radyasyon ve Curcumin Grubuna Ait Elektron Mikroskopik Bulgular

Bu grup deneklerin mide mukozası elektron mikroskopik düzeyde incelendiğinde, müköz boyun hücrelerine ait nükleusların bazılarının atipik yapıda olduğu, ancak genel olarak normale yakın bir görüntü sergiledikleri fark edildi. İçeriği yoğunlaşmış ve yer yer aralarında kaynaşmalar olan salgı granüllerinin hücrenin apikalinde konumlandığı gözlemlendi. Radyasyon grubuna kıyasla bu grupta ciddi bir sitoplazma kaybı ve vakuolizasyonun olmadığı gözlemlendi. Sitoplazmada normal yapıdaki granüllü endoplazmik retikulum ve serbest ribozomlar izlendi (Resim 20).

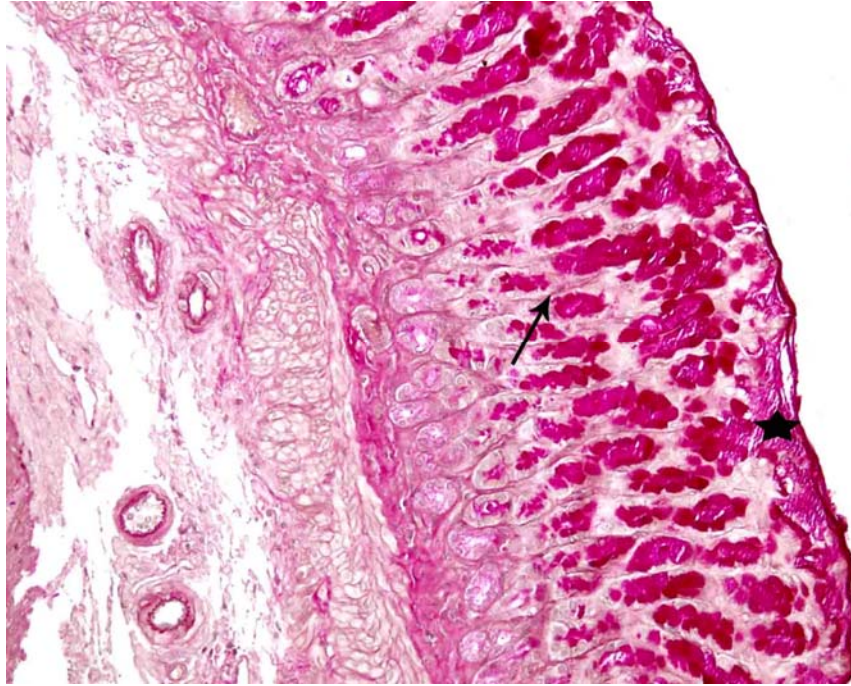
Pariyetal hücrelerin nükleuslarının normal yapıda olduğu, yuvarlak veya oval şekilli çok sayıda mitokondri içerdikleri görüldü. Radyasyon grubunun aksine bu tedavi grubunda intrasellüler kanaliküllerde dilastasyonların olmadığı ve çok sayıda, uzun mikrovilluslarla

kaplı oldukları izlendi. Endoplazmik retikulum sisternalarında, radyasyon grubuna kıyasla dilatasyonların daha az oluştuğu görüldü (Resim 21).

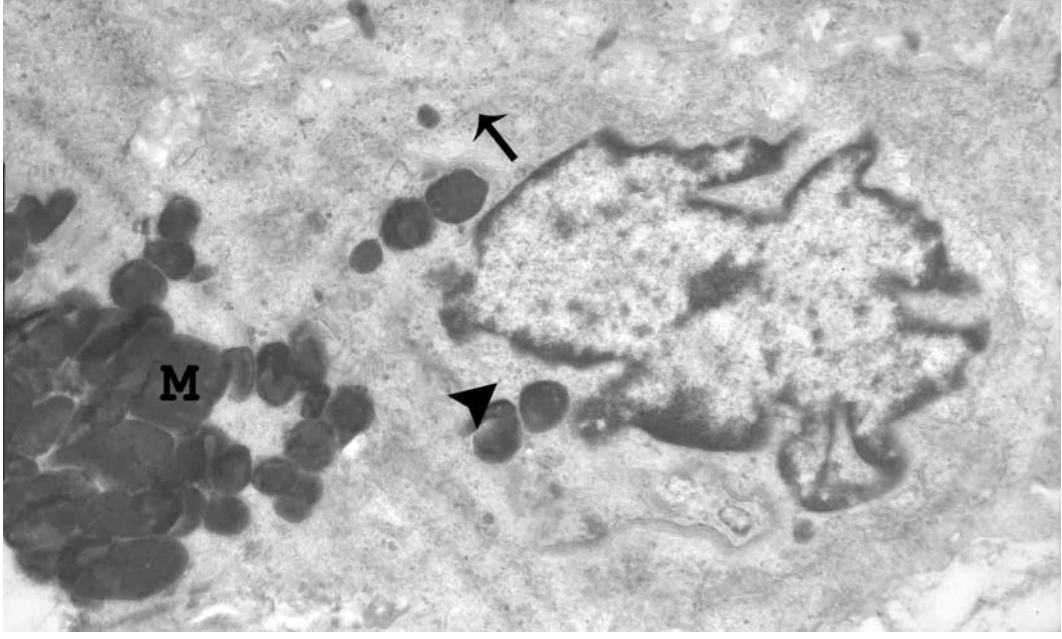
Esas hücrelerin nükleuslarında radyasyon grubuna kıyasla daha az miktarda büzüşme olduğu gözlemlendi. Salgı granüllerinin normal yapıda ve miktarda olduğu dikkati çekmekte idi. Bu hücrelerin de granüllü endoplazmik retikulum sisternalarında, dilatasyonların daha hafif düzeyde olduğu saptandı (Resim 22).



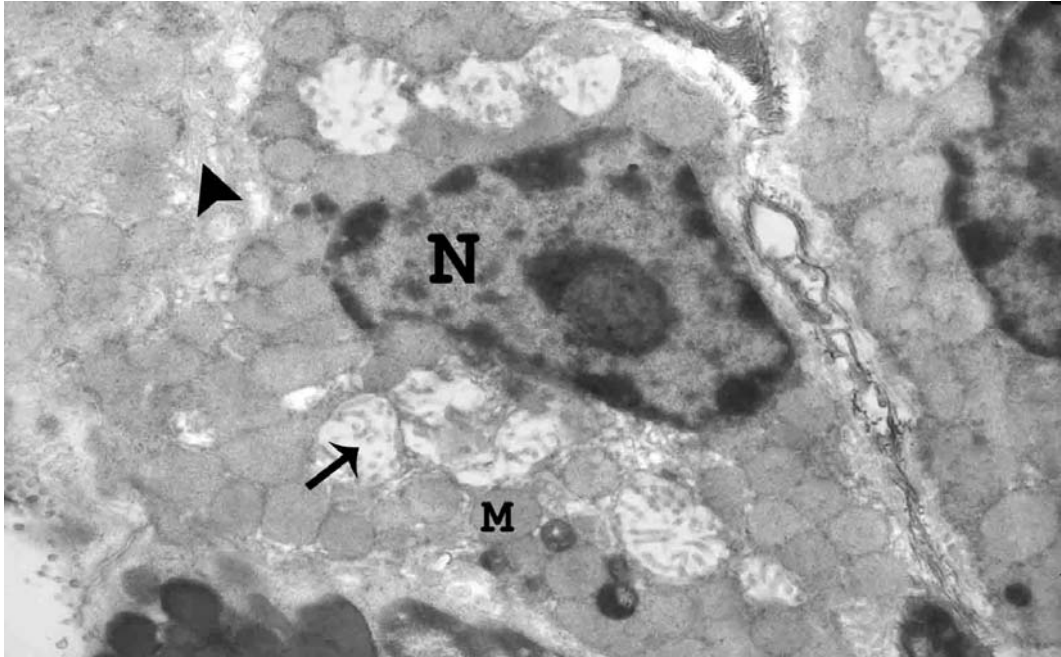
Resim 18. Mukozanın apikalinde hücre kayıplarının daha az seviyede olduğu ancak hasarlanmış hücrelerin nükleuslarının piknotik (►) bir hal aldığı dikkati çekmekte. Müköz boyun hücrelerinin varlığını sürdürdüğü, pariyetal (P) ve esas hücrelerde (E) yer yer sitoplazmik kayıpların olduğu ve nükleuslarında kromatin yoğunlaşmaları (→) olduğu görülmekte. Ancak düz tübüler yapıdaki bezlerin genel olarak şekillerini korudukları izlenmekte. H+E, X400.



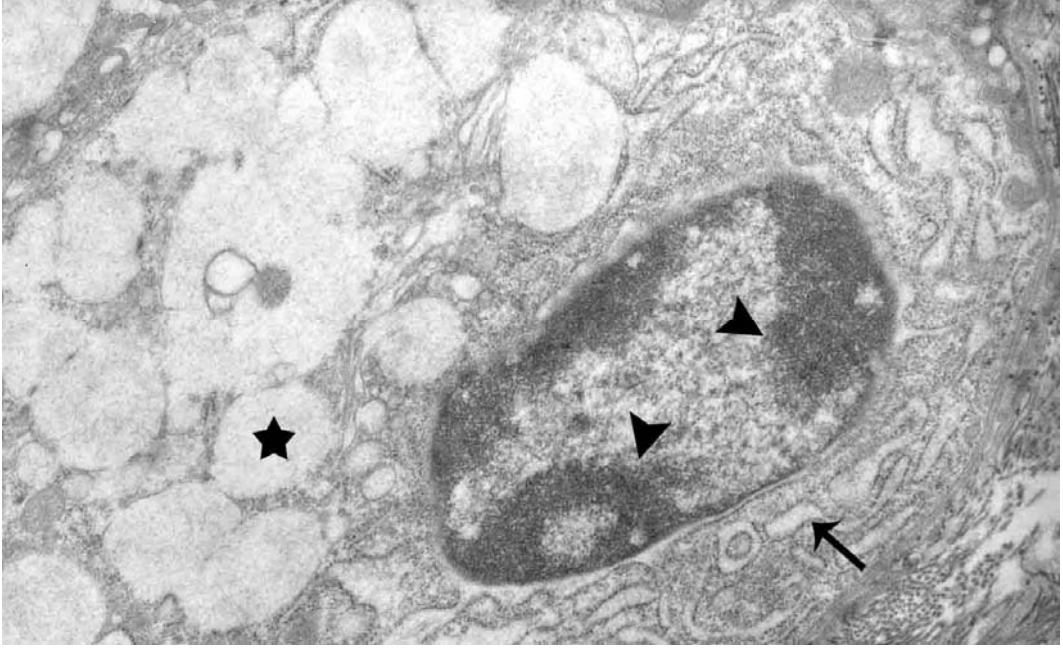
Resim 19. Epitelial hücrelerin müköz salgı granüllerinin ve bez hücrelerinin bazal laminalarının (→) PAS (+) reaksiyon verdiği izlenmekte. Ayrıca mukozanın apikalinde epitelial hücre kalıntılarından oluşan ondülasyon yapısında (*) PAS (+) reaksiyon verdiği dikkati çekmekte. PAS+HL, X200



Resim 20. Müköz boyun hücresinin apikal sitoplazmasında kondanse olmuş salgı granülleri (M) izlenmekte. Nükleus (N). Ribozom (►). Granüllü endoplazmik retikulum (→) Uranil asetat-Kurşun sitrat, X8000.



Resim 21. Parietal hücrenin sitoplazmasında intraselüler kanaliküllerin normale yakın yapıda olduğu (→) dikkat çekmekte. Yuvarlak ve oval şeklindeki mitokondri (M) izlenmekte. Hafif dilate olmuş granüllü endoplazmik retikulumlar (►) görülmekte. Nükleus (N). Uranil asetat-Kurşun sitrat, X6000.



Resim 22. Esas hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri (*) görülmekte. Granüllü endoplazmik retikulum sisternalarında hafif dilatasyonlar (→) izlenmekte. Nükleusta kromatin (►) yoğunlaşmaları izlenmekte. Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.

Radyasyon ve Amifostin Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Amifostin tedavisinin, 15 Gy gamma radyasyon uygulamasından sonraki 4. günde mide mukozasında oluşan hasarları önlemedeki etkisi değerlendirildi.

Radyasyon grubuna kıyasla bu grupta; mide mukozasının özellikle apikal kısmında meydana gelen hasarlar sonucu, hücrelere ve bazal membranlarına ait kalıntıların oluşturduğu ondülasyonların, amifostin tedavisine bağlı olarak büyük ölçüde azalmış olduğu gözlemlendi (Resim 23,24).

Tek katlı prizmatik kapalı müköz kutuplu epitelial hücrelerde hasarlara bağlı olarak gelişen sitoplazmik kayıpların ve nükleus yapı değişikliklerinin de belirgin düzeyde azalmış olduğu dikkat çekmekte idi. Yüzey örtü epitelinde yer yer piknotik nükleuslu hücrelerin bulunduğu görüldü. Ayrıca mukozada ülseratif lezyonların daha az olduğu tespit edildi (Resim 23,24).

Radyasyona bağlı olarak, özellikle mukozanın apikal kısmına yakın yerleşimli olan düz tübüler mide bezlerinin müköz boyun hücrelerindeki kayıpların belirgin düzeyde azalmış olduğu, sitoplazmik kayıpların ve nükleus yapı bozukluklarının **kısmen** önlenmiş olduğu gözlemlendi. Mide bezi hücrelerinin **kısmen** düzenli yerleşime sahip oldukları görüldü. Özellikle PAS boyası uygulanan kesitlerde bazal laminanın kesintisiz olarak devam ettiği izlendi (Resim 24). Yer yer pariyetal ve esas hücrelerin sınırlarında düzensizlikler görülsede genel olarak tedaviye bağlı düzenli yerleşime sahip düz tübüler mide bezlerinin yapılarını korudukları tespit edildi (Resim 23,24).

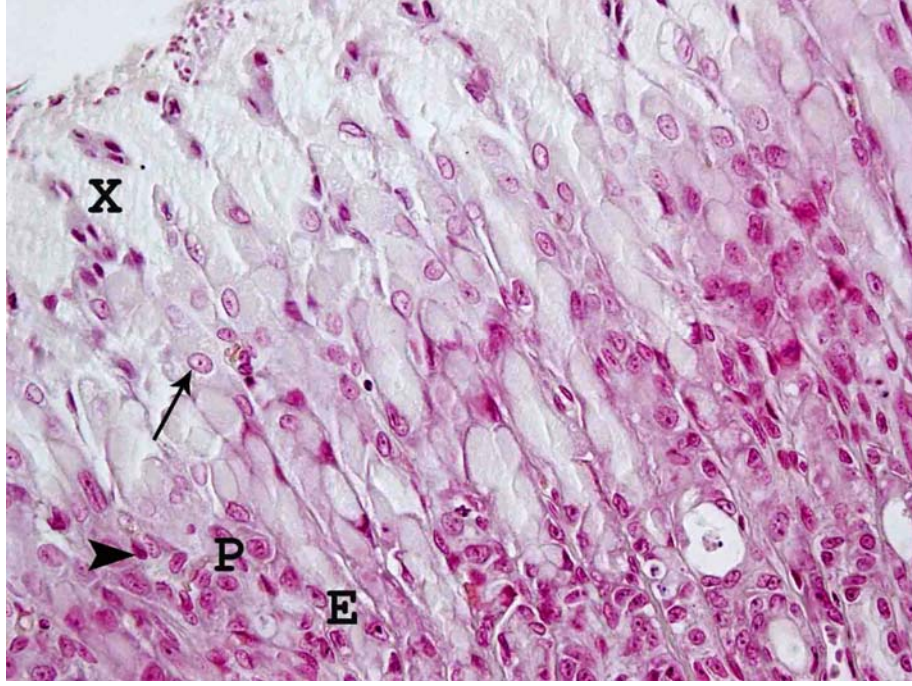
Radyasyon ve Amifostin Grubuna Ait Elektron Mikroskopik Bulgular

Bu grup deneklerin mide mukozası elektron mikroskopik düzeyde incelendiğinde, müköz boyun hücrelerine ait nükleuslarda yer yer kromatin yoğunlaşmaları olduğu görüldü. Kondanse olmuş salgı granüllerinin hücrenin apikalinde konumlandığı ve bir kısmının lümeneye açıldığı gözlemlendi. Radyasyon grubuna kıyasla bu grupta sitoplazmada ciddi bir kaybın ve vakuolizasyonun olmaması dikkat çekici idi. Normal yapıdaki granüllü endoplazmik retikulum sisternaları izlendi (Resim 25).

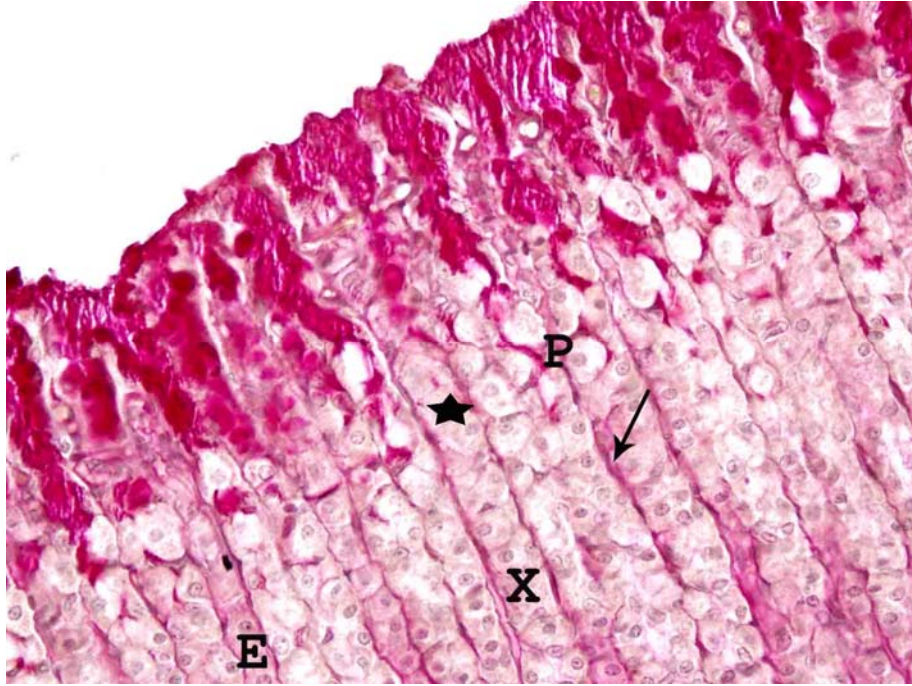
Pariyetal hücrelerin nükleuslarının normale yakın olduğu, çok sayıda yuvarlak veya oval şekilli mitokondrilerin kristallarının belirgin şekilde görüldüğü dikkati çekmekte idi.

Radyasyon grubuna kıyasla bu grupta, intrasellüler kanaliküllerin daha iyi korunduğu ve çok sayıda, uzun mikrovilluslarla kaplı olduğu izlendi. Sitoplazmada, intrakanaliküler alanda tubuloveziküllerin artığı gözlemlendi. (Resim 26).

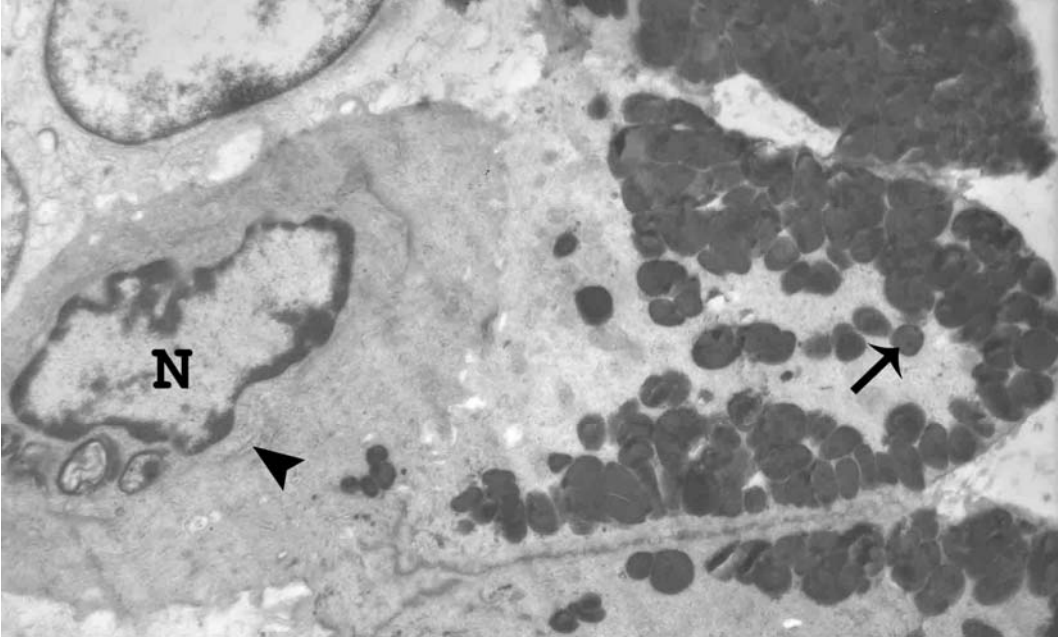
Esas hücrelerin yuvarlak yapıdaki nükleuslarının sitoplazmanın bazaline yakın olarak yerleştiği görüldü. Sitoplazmada bol miktarda yuvarlak veya oval şekilli şeffaf görünümlü salgı granülleri olduğu gözlemlendi. Ayrıca bol miktarda normal yapı özellikleri sergileyen granüllü endoplazmik retikulum sisternalarına rastlandı (Resim 27).



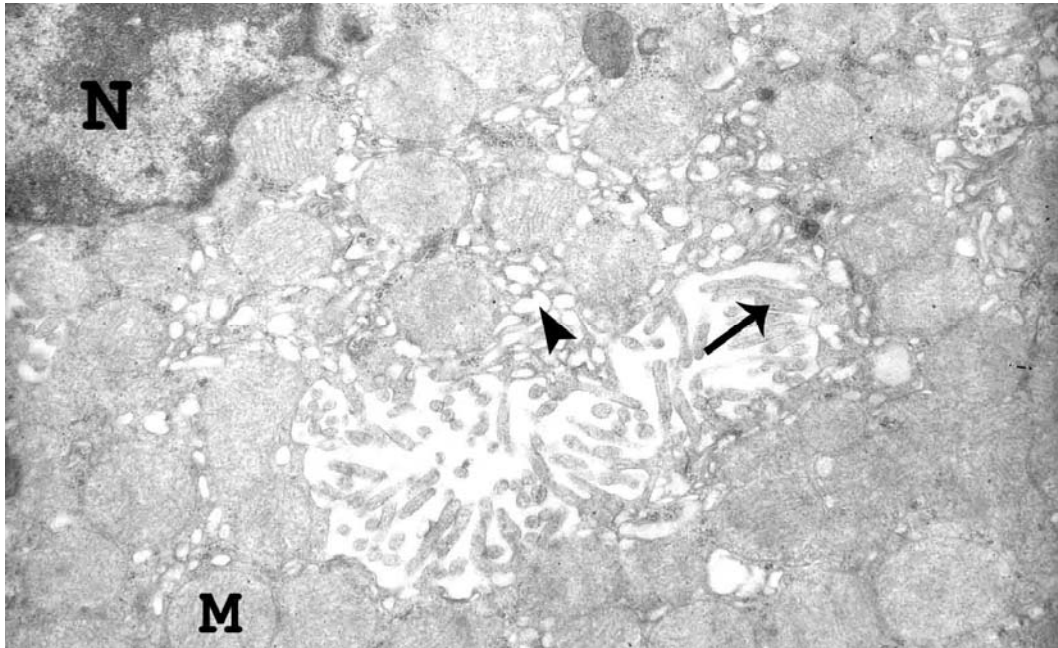
Resim 23. Özellikle lamina epiteliyaliste hücre kayıplarına bağlı gelişen ondülasyon (X) yapısında azalma olduğu dikkati çekmekte. Müköz boyun hücrelerinin (→) varlığını sürdürdüğü gözlenmekte. Pariyetal (P) ve esas (E) hücrelerin sınırlarında hafif belirginlik olduğu ve yer yer piknotik (▶) nükleuslu hücrelere rastlandığı görülmekte. Ancak düz tübüler yapıdaki bezlerin genel olarak şekillerini korudukları izlenmekte. H+E, X400.



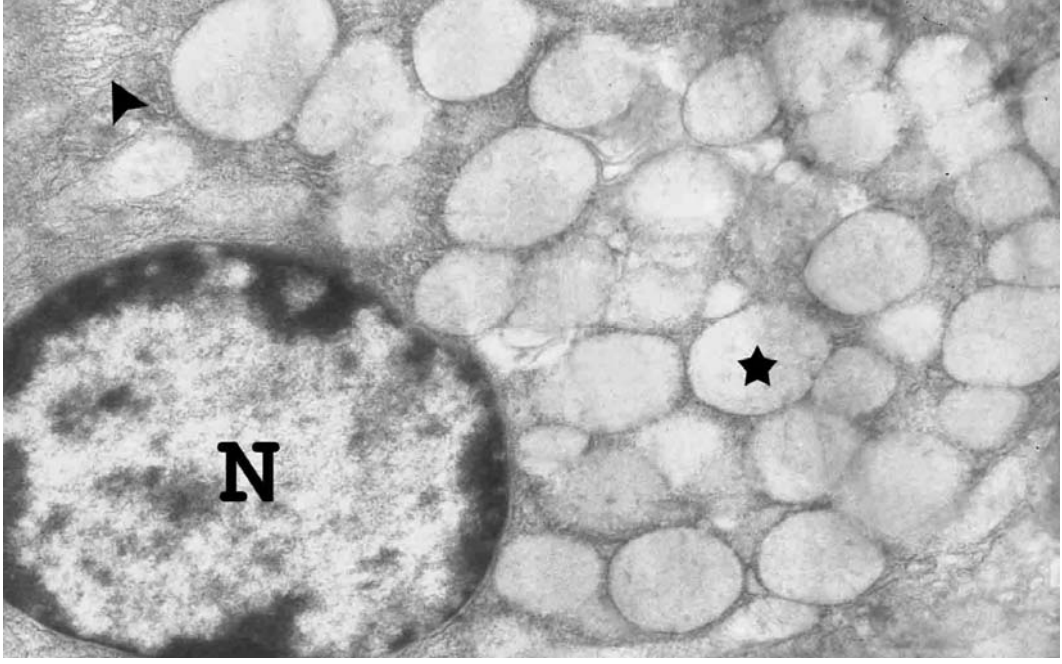
Resim 24. Epiteliyal hücrelerin müköz salgı granüllerinin ve bez hücrelerinin bazal laminalarının (→) PAS (+) reaksiyon verdiği izlenmekte. Düz tübüler mide bezlerinin (X) düzenli yerleşimi, faveola gastrikaların dip kısımlarında yerleşmiş müköz boyun hücrelerinin (*) varlığı, pariyetal (P) ve esas (E) hücrelerin belirgin sınırlara sahip olduğu görülmekte. (▶) PAS+HL, X400



Resim 25. Müköz boyun hücresinin apikal sitoplazmasında kondanse olmuş salgı granülleri (M) izlenmekte. Granüllü endoplazmik retikulum sisternaları (►) görülmekte. Nükleus (N) Uranil asetat-Kurşun sitrat, X6000.



Resim 26. Pariyetal hücrenin sitoplazmasında intraselüler kanalda mikrovilluslarda ve intrakanaliküler alanda da tubuloveziküllerde artış (→) olduğu dikkat çekmekte. Mitokondiri kristallarının (►) belirgin olduğu izlenmekte. Nükleus (N).Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.



Resim 27. Esas hücrenin sitoplazmasında şeffaf görünümlü salgı granülleri (*) izlenmekte. Granüllü endoplazmik retikulum sisternalarının (▴) yoğun ve tipik yapıda olduğu izlenmekte. Yuvarlak şekildeki normal nükleus (N) görülmekte. Uranil asetat-Kurşun sitrat, X8000.

TARTIŞMA

İyonizan radyasyonun terapötik ve tanısal amaçlı kullanımının başta kemik iliği ve gastrointestinal sistem olmak üzere birçok doku ve sistem üzerinde zararlı etkiler meydana getirdiği bilinmektedir.

Radyoterapide kullanılan iyonizan radyasyonun normal hücre ve sistemlerde oluşturduğu olumsuz etkiler başta barsaklar olmak üzere birçok doku ve sistemlerde incelenmiştir. Ancak iyonizan radyasyonun mide mukozası üzerindeki olumsuz etkilerini ele alan çalışmalar çok az sayıda olup, tedavisine değinilmemiştir. Her ne kadar mide radyasyona karşı direnç olsa da yüksek dozlardaki maruziyetlerde özellikle mide mukozasında çok büyük hasarlar olduğu bilinmektedir. Mide, sindirimin gerçekleştirilmesi ve bakterilere karşı fiziksel bir engel oluşturmasının yanında, özellikle kök hücre çalışmalarının önem kazandığı günümüzde, gerekli olduğunda ince bağırsaklara gönderebildiği birçok embriyonal pregenitör hücreler içermesi bakımından önemli bir organdır. Bilindiği gibi özellikle *Helicobacter pylori* bakterileri başlıca etkeni olmak üzere herhangi bir semptom vermeden gelişen mide kanseri çok ağır seyirli ve yüz güldürücü sonuçlar içermeyen bir kanser tipidir. Kanser tedavisinden sonra oluşan hasarların önlenmesi için koruyucu metodların geliştirilmesi oldukça önemlidir. Radyasyona bağlı oluşan hasarların patogenezinde oksidatif stresin önemi kanıtlandıktan sonra, antioksidanların bu alanda koruyucu amaçlı kullanımını cesaretlendirici çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda, serbest radikal süpürücü kapasiteyi arttırmaya yönelik antioksidan desteği yapılmış ve birçok sistem üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara rağmen, iyonizan radyasyonun tedavisinde

antioksidanların klinik kullanımı, çalışmalarda çok fazla değişkenlik gösterdiğinden tartışmalı bir konu olarak kalmıştır.

Amifostin, kanser tedavisi sonucu oluşan hasarı önlemeye yönelik radyoterapide kullanılan tek radyoprotektör ajandır. Bir organik tiyofosfat olan amifostin normal dokularda alkalin fosfataz ile defosforile olarak aktif metaboliti olan tiyole dönüşür. Radyasyon ve sisplatinin etkilerine karşı normal dokuları koruma yeteneğine sahiptir. Amifostinin bu etkisi normal dokularda kapiller fosfataz aktivitesinin yüksek olmasına, pH değerinin yüksekliğine ve tümör dokularının daha iyi damarlanmasına bağlıdır. Bu sebeple serbest tiyol metaboliti normal dokularda tümör dokularına göre daha hızlı oluşur ve normal hücreler tarafından hızla alınır. Son zamanlarda amifostinin radyoprotektör ajan olarak üzerinde sıkça hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Tüm bu çalışmalar amifostinin, radyoterapinin etkinliğini azaltmadan, normal dokuları radyasyonun zararlı etkilerine karşı koruduğunu göstermiştir (48-55).

Curcumin; Hindistan ve Güney Asya da inflamasyonda, cilt yaralarında, karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında, öksürük ve birçok tümörde tedavi amaçlı kullanılmakta olan bir β -diketon bileşiktir. Curcumin barsaklardan absorbe olurken hidrojenizasyon ile tetrahidrocurcumin (THC)' e dönüşür. Barsaklardan emilimi esnasında kana karışmakta ve tüm dokulara dağılmaktadır. En sonunda THC safra yoluyla atılmaktadır. Curcuminin oldukça güçlü antinflamatuar, antiproliferatif, antioksidan ve anti tümör etkilerinin olduğu bilinmektedir. Curcuminin yapısında azid, halopiroksil, Br_2 radikalleri ile birlikte birçok reaktif oksidasyonla reaksiyona giren fenolik OH grubu yer alır. Antioksidan etkisi fenolik yapısından ve β diketon türevinden ileri gelir. Lipid peroksidasyonunu ve oksidatif DNA hasarını inhibe eder, lipoksijenaz ve siklooksijenaz inhibisyonu sonucunda araşidonik asit salınımı azaltır. Ayrıca NF κ B aktivasyonunu inhibe edip antiinflamatuar etki oluşturur, TNF α , IL-1, granulosit koloni stimulan faktör miktarını artırır (39-43).

İyonizan radyasyona maruz kalan hastaların, iyonizan radyasyon sonucu oluşan serbest oksijen radikallerini temizlemede endojen radikal süpürücü sistemlerinin yetersiz kalması sonucu ekzojen antioksidan tedavisiyle organ ve sistemlerinin korunmasını amaçlayan çalışmalar temel alınarak, son zamanlarda kanser tedavisinde antioksidanlar ve türevlerinin kullanılma ihtimali araştırılmaktadır. Ancak mide üzerinde amifostin ve curcuminin radyoprotektör etkisini morfolojik açıdan inceleyen çalışmaların oldukça yetersiz olduğu göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın bu eksikliğin giderilmesine katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Günümüze dek yapılan çalışmalarda; iyonizan radyasyonun canlı doku ve sistemlerde oluşturduğu olumsuz etkilerin ışınlama süresi ve maruz kalınan doza bağlı olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir (1,16,17).

İyonizan radyasyon hasarları birçok çalışmada akut ve kronik olarak iki dönemde incelenmiştir. Akut dönemde midede; ülserasyon, perforasyon, atrofik gastritis, mide salgılarında azalma; prodromal sendrom, subakut sendrom, kemik iliği yetersizliği, şok ve ölüm gibi hasarlar bildirilmiştir (4-7).

Çalışmalarda mide mukozası duvarında erozyonlar ve ülserasyon alanları olduğu, lamina propriyada lökosit infiltrasyonları olduğu bildirilmiştir. Erozyonlar ve ülseratif alanlar, gerek yüzey örtü gerekse müköz boyun hücrelerinde meydana gelen bozulmalar ve kayıplardan kaynaklanır. İyonizan radyasyon özellikle pariyetal hücrelerin intraselüler kanaliküllerindeki mikrovilluslar ve tübulovezikülerde değişimlere yol açar. Pariyetal hücrelerdeki intraselüler kanaliküllerde oluşan HCl, sindirim ve esas hücreler tarafından salgılanan pepsinojenin pepsine çevrilmesi açısından çok önemlidir. İyonizan radyasyon ışınlaması sonrasında midedeki asit sekresyonunun azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4). İyonizan radyasyon sonucu pariyetal hücrelerdeki mitokondrionların kristalarında azalmalar meydana geldiği bildirilmiştir. Esas hücrelerin de iyonizan radyasyona maruziyeti sonucu dejenerasyona uğradığı bildirilmiştir. İyonizan radyasyonun DNA üzerindeki direkt etkisinden dolayı oluşan apoptozdan kaynaklanan piknotik nükleus oluşumları görülür. Tüm bunların yanında iyonizan radyasyon dolaylı etkileme yolu ile serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olarak doku ve hücrelerde hasarlara neden olur. Bazal laminalar bu serbest oksijen radikallerini süpürücü özelliklerine sahiptir. Ancak iyonizan radyasyonun bazal laminalar etkilemesiyle bazal lamina bu görevini yerine getiremez (1,8,9).

Dubois ve Walker tüm vücut ışınlamalarında iyonizan radyasyonun gastrointestinal kanalda oluşturduğu etkinin dozun miktarına ve ışınlama süresine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda 1,5 Gy gibi düşük dozlarda kısa bir prodromal sendrom, kusma ve gastrik supresyon olduğunu, 6 Gy'den daha yüksek dozlarda ise belirgin bir prodromal sendromu takiben 2-5 günlük periyotta diare ve hematopoetik sendrom ile karakterize olan subakut sendrom takip ettiğini ve yine 8-10 Gray gibi yüksek dozlarda ise kemik iliği ve gastrointestinal sistem kök hücrelerinde bozukluklar oluşturduğunu saptamışlardır (5).

Nobert ve ark. yüksek dozlarda (28.5 Gray) X radyasyon verildiğinde sıçanlarda midenin tüm yüzeyinde fibrin tabakanın oluştuğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında

submukozal ödem, aşırı keratinleşme, tek katlı kapalı müköz kutuplu epitelde erozyon, lamina propriyada inflamasyon, yüzey ve boyuna müköz hücrelerde bozulmalar, pariyetal ve esas hücrelerde dejenerasyon olduğunu göstermişlerdir. Midenin genelinde de ülseratif alanların yaygın olduğunu saptamışlardır (6).

Çalışmamızda; radyasyon hasarı oluşturmak amacıyla, kontrol grubu dışındaki her bir deneğin toraks ve ekstremiteleri korunacak şekilde tüm batına 15 Gy'lik gamma radyasyon uygulandı. Sham grubundaki denekler ise uyutulduktan sonra Kobalt-60 teleterapi cihazı altına yerleştirilip ışınlama yapılmaksızın ışınlama ile aynı süre olacak şekilde bekletildi.

Kontrol ve sham grubuna ait denekler ışınlamadan sonra normal beslenmelerine devam ettiler. Radyasyon grubundaki deneklerin ışınlamayı takiben beslenmeleri minimaldi ve ışınlamanın birinci gününden itibaren diyare ve kanlı dışkılama gözlemlendi. Amifostin ve curcumin grubuna ait deneklerin beslenmeleri kısmen bozulmakla ve ara ara diyareleri olmakla birlikte kanlı dışkılamaları olmadı.

Radyasyon grubu mide dokuları incelendiğinde; yüzey örtü epiteli ve müköz boyun hücrelerindeki dejenerasyonlar sonucu hücre kalıntıları ve bazal lamina artıkları, ondülasyonlar gözlemlendi. Araştırmalarda bahsedilen lamina propriadaki lökosit infiltrasyonuna bizim çalışmamızda seyrek rastlanmıştır. Müköz boyun hücrelerinde PAS (+) boyanan salgı granüllerinin sayılarında artma görülmüştür. PAS (+) boyanan bazal laminalar ile hücreler arasında ayrılma olduğunu saptadık.

Yanagihara ve ark. gamma radyasyonla insanlarda mide epiteli üzerinde yaptıkları çalışmada; apoptotik hücrelerin ışınlamadan 12 saat sonra artmaya başladığını, 72. ve 96. saatlerde ise maksimum düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Apoptozu ışınlamadan sonra hücrelerin mitotik bölünme siklusunda G₁ aşamasında geliştiğini saptamışlardır. İyonizan radyasyonun neden olduğu hücre ölümlerini apoptoz ve nekroz olmak üzere iki şekilde meydana geldiğini bildirmişlerdir (59).

Yapılan çalışmalarda, iyonizan radyasyonun neden olduğu hücre ölümleri, interfaz ve mitotik ölüm olarak sınıflandırılmıştır. İnterfaz hücre ölümlerinde mikrovilluslarda kaybolma, yüzey epitelinde ve salgı granüllerinde değişimler, membran geçirgenliğinde değişiklikler, hücre sayılarında azalma, sitoplazma ve kromatide kondansasyon, DNA'da internükleosomal kırıklar görülmüştür. Mitotik hücre ölümlerinde pek fazla bir şey bilinmesede proliferatif hücreler ile karakterize olduğu bilinmektedir (60-70).

Bu çalışmada, ışınlamadan sonraki 4. günde mide mukozasındaki hücrelerde piknotik nükleuslara rastlanması, bu hücrelerde apoptoz varlığını desteklemektedir. Bunun yanında,

ışınlama ile birlikte curcumin ve amifostin alan gruplarda, piknotik nükleusların radyasyon grubuna kıyasla çok az olduğunu saptadık. Radyasyon grubu deneklerinde, mide mukozasındaki piknotik nükleuslu şeffaf sitoplazmalı hücelere rastlanması, uygulanan dozda radyasyonun ışınlamadan sonraki 4. günde hüceler üzerindeki apoptozun devam ettiğini düşündürmektedir (63-65).

Gamma radyasyon uygulanan tedavisiz grup ile aynı doz radyasyona maruz kalıp curcumin tedavisi alan deneklerin elektron mikroskopik görüntülerinde, müköz ve epiteliyal hücelerin dejenerasyonları sonucu oluşan ondülasyonların mide mukozasının apikal kısmında radyasyon grubuna kıyasla daha az olacak şekilde sınırlı alanda kaldığını tespit ettik. Radyasyon ve amifostin grubu deneklerin elektron mikroskopik gözlemlerinde mide mukozasındaki ondülasyonların curcumin tedavi grubuna kıyasla daha az alan teşkil ettiklerini gözlemledik. Radyasyon ve amifostin tedavisi alan deneklerle curcumin tedavisi alan deneklerin elektron mikroskopik incelemelerinde ise müköz yüzey örtü epiteli ve boyun hücelerinde benzer korumayı sağladıkları görülsede, gerek pariyetal hücelerdeki intrasellüler kanaliküller ve granüllü endoplazmik retikulumlar gerekse esas hücelerdeki granüllü endoplazmik retikulumlardaki dilatasyonların amifostin tedavi grubunda curcumin tedavi grubuna oranla daha az olması, amifostinin curcumine kıyasla daha iyi koruma sağladığını göstermektedir.

Birçok çalışmada pariyetal hücelerdeki hasarların sınıflandırılmasında intrasellüler kanaliküllerdeki mikrovilluslerin ve tubuloveziküllerin morfolojisi ve miktarı göz önüne alınmıştır. Bu çerçevede mikrovilluslerin uzun ve belirgin sınırlı olması, tubuloveziküllerin sayısının fazla olması pariyetal hücrenin aktif salgı yapabildiğini gösterdiği bildirilmiştir (66-77).

Bizim çalışmamızda radyasyon grubundaki pariyetal hücelerde birkaç intrasellüler kanaliküler lümenine saçılmış mikrovillus yapısı görülürken tubuloveziküller çok az miktardaydı. Bu gözlemler radyasyon grubu pariyetal hücelerinin salgı üretimlerinin aktif olmadığını desteklemekteydi. Pariyetal hücelerin amifostin tedavili deneklerde curcumin tedavili deneklere oranla daha çok miktarda, sınırları belirgin ve daha uzun mikrovillus yapısı içerdiğini, tubuloveziküllerin ise daha fazla miktarda olduğunu saptadık. Bu nedenle tedavi gruplarında salgı granüllerinin amifostin grubunda az da olsa curcuminden daha fazla olduğu ve dolayısıyla az da olsa daha iyi koruduğunu görüşünderiz.

Abdal Salam ve ark. çalışmalarında ratlarda gamma radyasyonla oluşturulan mide mukozası hasarında mide salgılarının azaldığını bildirmesi bizim bu görüşümüzü desteklemektedir (4).

Çeşitli deneysel modellerle yapılan radyasyon dışında birçok çalışmalarda oluşturulan mide mukozası hasarları çeşitli antioksidanlar kullanılarak koruma amaçlanmıştır.

Morfolojik gözlemlerimizde; iyi bir antioksidan olmasının yanı sıra antiinflamatuvar özellikleri dolayısı ile, curcuminin radyasyona bağlı gelişen inflamatuvar yanıtı hafiflettiğini gözlemledik.

Pek çok araştırmacı tarafından farmakolojik etkileri araştırılmış olan curcuminin özellikle antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra belirgin bir yan etkisinin olmamasından dolayı radyasyon hasarındaki koruyucu etkileri, hem ışık hem de elektron mikroskopik seviyede yapmış olduğumuz incelemelerle gösterilmiştir (50-54).

Amifostin ile yapılan ışık ve elektron mikroskopik seviyede yapmış olduğumuz incelemelerle curcumine kıyasla radyasyon hasarında mide mukozasını daha iyi koruduğu düşünceseindeyiz. Ancak amifostinin gerek klinikte sadece parotis bezi kanserlerinde kullanımı gerekse henüz mekanizması tam bilinmeyen hipertansiyon ve hipokalsemi gibi yan etkilere sahip olduğu bilinmektedir.

Sonuç olarak; amifostinin bu üstün koruyuculuğuna rağmen yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda curcuminin de radyoterapi esnasında, mide mukozasını koruyarak, tedavi kazancını artırabileceği ve kliniğe fayda sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

SONUÇ

Radyoterapi esnasında normal hücreleri radyasyon hasarından koruyabilmeyi düşünerek planladığımız çalışmamızda, ışınlama öncesinde başlayıp ışınlama sonrasında sakrifikasyona kadar devam ettiğimiz curcumin ve amifostin uygulamalarının deneklerimizi radyasyonun olumsuz etkilerinden genel anlamda koruduğunu gözledik. Radyasyona bağlı olarak mukoza hücrelerindeki hücre kayıplarının sayısında kontrole göre anlamlı düzeydeki artma tüm deney gruplarında ortaya çıkmış olup, mide mukozasında ki hücre sayısında radyasyona verilen bifazik yanıt göz önünde bulundurulduğunda, özellikle amifostin tedavili gruplarımızın daha çabuk normale dönme sürecine girmiş olduğu tespit edilmiştir. Mide mukozası hücrelerinin mide mukus bariyerinin sürekliliğinin korunmasındaki rolleri göz önüne alındığında, radyasyon hasarından korunmada önemli bir yere sahip oldukları bu çalışma ile gösterilmeye çalışılmıştır. Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda; radyasyon hasarına karşı korunmada uygulanan antioksidanlardan amifostinin curcumine oranla daha iyi bir koruma sağladığı ışık ve elektron mikroskopik gözlemlerimiz ile ortaya konmuştur.

Sonuç olarak; amifostinin bu üstün koruyuculuğuna rağmen yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda curcuminin de radyoterapi esnasında, mide mukozasını koruyarak, tedavi kazancını artırabileceği ve kliniğe fayda sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

GAMMA RADYASYONUN NEDEN OLDUĞU MİDE MUKOZASI HASARINA KARŞI CURCUMİN VE AMİFOSTİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOPİK DÜZEYDE İNCELENMESİ

Tolga MERCANTEPE

Gamma radyasyonun metabolik ve yapısal olarak birçok sistem üzerinde etkili olduğu bilinmekle beraber mide üzerindeki etkilerine karşı yapılan araştırmalar sınırlıdır. Radyasyonun mide üzerine olan etkilerinin patogenezi hakkında çok az bilgi olmasına karşın, yapılan son çalışmalar bu etkide oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir. Antioksidan maddelerin, radyasyon hasarına karşı yararlı etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışmada; farklı dozlarda gamma radyasyona bağlı, mide mukozasında meydana gelen hasarlara karşı, curcumin ve amifostinin muhtemel koruyucu etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeylerde incelenmesi amaçlandı. Hayvanlar biri kontrol, biri sham 3'ü deney grubu olmak üzere toplam 5 gruba ayrıldı. Radyasyon hasarı oluşturmak amacıyla, kontrol grubu ve sham grubu dışındaki deneklerin bütün batin bölgelerine 15 Gy'lik gamma ışını verildi.

Radyasyon hasarını önleyebilmek amacı ile IV. grup deneklere, ışınlamadan 10 gün önce başlayıp sakrifikasyon zamanlarına kadar 100 mg/kg curcumin dimetilsülfoksit içinde

özölerek intragastrik yoldan; V. grup deneklere; ışınlamadan 30 dakika önce 200 mg/kg amifostin i.v. yoldan verildi. Tüm deneklerden, ışınlamadan sonraki 4. günde, anestezi altında alınan mide biyopsi materyalleri ışık ve elektron mikroskopik gözlemlerimiz için işlemlendirildi.

Çalışmamızda, 15 Gy gamma radyasyonun mide mukozasında hasara sebep olduğu, mide mukoza hücrelerinin şekil ve yerleşimlerinde bozukluklara yol açtığı gözlemlendi. Yüzey örtü epitel hücrelerinin kaybına bağlı olarak, mukozada ülseratif alanların açığa çıktığı görüldü. Özellikle düz tübüler mide bezlerinin müköz boyun hücrelerinde ki kayıpların ciddi boyutta olduğu gözlemlendi. Elektron mikroskopik düzeyde, hücrelerin salgı granüllerinde, mikrovilluslarında ve nükleuslarında bozulmalar olduğu, mitokondrilerin kristalarında silinmeler ve özellikle granüllü endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyonların meydana geldiği saptandı.

Yüksek gamma radyasyona bağlı mide mukozasında meydana gelen hasarların önlenmesinde, klinikte kullanılan tek radyoprotektif ajan olan amifostinin etkili bir koruma sağladığı görüldü. Curcuminin ise mukozal hasarı kısmen önlediği tespit edildi. Sonuç olarak; radyoterapi esnasında, antioksidan maddelerin normal dokuların korunmasında yararlı etki sağlayabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: gamma radyasyon, mide mukozası, amifostin, curcumin, sıçan.

SUMMARY

PROTECTIVE EFFECTS OF CURCUMIN AND AMIFOSTINE AGAINST GAMMA RADIATION-INDUCED GASTRIC MUCOSAL DAMAGE: A LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

Tolga MERCANTEPE

Although gamma radiation is known to have metabolic and structural effects on various systems, studies done to determine its effects on stomach are limited. There is limited information on the pathogenesis of the effects of radiation on stomach; however in the previous studies it was found that oxidative stress has a role on this effect. Antioxidant elements are claimed to have positive effects against radiation damage.

In this study, which was done on rats; it was aimed to examine the possible protective effects of curcumin and amifostine against damages formed on the stomach mucosa caused by gamma radiation at different doses, at light and electron microscopic levels. The rats were divided into 5 groups, one which was the control, one of which was the sham, and 3 of which were the experimental groups. All the rats except for the control and the sham group were exposed to 15 Gy of gamma rays on their abdominal areas.

In order to prevent radiation damage, the IVth experimental group was given 100 mg/kg of curcumin dissolved in dimethylsulfoxide via intragastric way starting 10 days before

the radiation until sacrifice; the Vth experimental group was given 200 mg/kg of amifostine i.v. 30 minutes before the radiation. Stomach biopsy materials taken from all subjects under anesthesia on the 4th day after radiation were prepared for light and electron microscopic examinations.

It was observed in our study that 15 Gy of gamma radiation caused damage on the stomach mucosa and it caused misformation and mislocation of the stomach mucosal cells. Ulcerative areas were observed to be formed on the mucosa because of the loss in the epithelial cells of the surface layer. Especially the loss in the flat tubular stomach glands on the mucous neck cells was observed to be serious. At the electron microscopic level, it was determined that there were damages on the secretion granules, microvilluses and nuclei of the cells, and erasements on the cristas of the mitochondrias, and also dilatations occurred particularly on the granular endoplasmic reticulum cisterns.

Amifostine, which was the only radioprotective agent used in clinic was observed to provide an efficient protection in preventing the damage on the stomach mucosa caused by high gamma radiation. On the other hand, curcumin was determined to partly prevent the mucosal damage. As a result; antioxidant elements were considered to have positive effects in protection of the normal tissues during radiotherapy.

Key Words: gamma radiation, stomach mucosa, amifostine, curcumin, rat

KAYNAKLAR

- 1- Özalpan A. Temel Radyobioloji. 1. Basım. İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları, 2001: 1-218.
- 2- Caroline M. Spencer and Karen L. Goa. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential as a Radioprotector and Cytotoxic Chemoprotector. *Drugs* 1995;50(6):1001-31.
- 3- Wasserman TH. The role of amifostine as a radioprotector. *Oncology (Williston Park)* 2001;15(10):1349-60.
- 4- Abdel Salam OM, Hadajat I, Bayomy AR, El-Shinawy S, Arbid MS. Acute effect of gamma irradiation on gastric acid secretion and gastric mucosal integrity in the rat. *Scientific World Journal* 2005; 5:195-204.
- 5- Dubois A, Walker RI. Prospects for management of gastrointestinal injury associated with the acute radiation syndrome. *Gastroenterology*. 1988; 95 Suppl 2:500-7.
- 6- Breiter N, Trott KR, Sassy T. Effect of X-irradiation on the stomach of the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 Suppl 4: 779-84.
- 7- Dubois A, Danquechin Dorval E, Wood LR, Rogers JE, O'Connell L, Durakovic A, Conklin JJ. Effect of gamma-irradiation on the healing of gastric biopsy sites in monkeys. An experimental model for peptic ulcer disease and gastric protection. *Gastroenterology*. 1985; 88(1 Pt 2):375-81.
- 8- Robbins MEC, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation late normal tissue injury: a review. *Int J Radiat Biol* 2004; 80(4): 251-9.

- 9- Murley JS, Kataoka Y, Weydert CJ, Oberley LW, Grdina DJ. Delayed radioprotection by nuclear transcription factor KB-mediated induction of manganese superoxide dismutase in human microvascular endothelial cells after exposure to the free radical scavenger WR1065. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1004-16.
- 10- Karakoyun Çelik Ö, Aras A, Tuğan D, Hekimgil M, Yalman D, Esassolak M et al. Sıçan germ hücrelerinde radyasyona bağlı apoptoz ve amifostin ile ilişkisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2004; 24: 142-6.
- 11- Agarwal A, Prabakaran SA. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian J Exp Biol* 2005; 43: 963-74.
- 12- Ezel U. Curcumin'in stres ülserine etkisi. *Cerrahpaşa J Med* 2002; 33: 93-6.
- 13- Branka JE, Vallette G, Jarry A, Laboisse CL. Stimulation of mucin exocytosis from human epithelial cells by nitric oxide: evidence for a cGMP-dependent and a cGMP-independent pathway. *Biochem J* 1997; 323: 521-4.
- 14- Uzal C, Durmus-Altun G, Caloglu M, Ergülen A, Altaner S, Yigitbasi NO. The protective effect of amifostine on radiation-induced acute pulmonary toxicity: detection by (99m)Tc-DTPA transalveolar clearances. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(2): 564-9.
- 15- Tokatli F, Uzal C, Doganay L, Kocak Z, Kaya M, Ture M, Kurum T, Alkaya F, Karadag H, Kutlu K. The potential cardioprotective effects of amifostine in irradiated rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 58(4):1228-34.
- 16- Yaren H, Karayılanoğlu T. Raditation and effects on human health. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2005:4(4).
- 17- Hall JE. *Radiobiology for the radiologist*. Third edition. J.B. Lippincott Company, 1988.
- 18- Tubiana M, Dutreix J. *Introduction to radiobiology*. Taylor&Francis, 1990.
- 19- Stell GG, Adams GE, Peckham MJ. *The Biological Basis of Radiotherapy*. Elsevier, 1983.
- 20- Uzal C, Çaloglu M. The role of ionizing radiation in the etiology of cancer. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 19 Suppl 3-4:177-182.
- 21- Koksall IT, Usta M, Orhan I, Abbasoglu S, Kadioglu A. Potential role of reactive oxygen species on testicular pathology associated with infertility. *Asian J Androl* 2003; 5: 95-9.
- 22- Bomford CK, Kunker IH, Sherrif SB: *Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy*, Churchill Livingstone, 1994.
- 23- Cox JD. (ed.) *Gastrointestinal Tract*. *Moos' Radiation Oncology* 1994; 7:428-440.
- 24- Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(1): 30-8.

- 25- Sashasura B, Kandasary E. Involvement of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in attenuation of radiation-induced hyperthermia by interleukin-1 α in rats. Elsevier Science Publishers B.U Brain Researc 1993; 606:106-110.
- 26- Robbins MEC, Zhao W. Chronic Oxidative Stress and Radiation-induced Late Normal Tissue Injury: A Review. Int J Radiat Biol 2004; 80(4): 251-9.
- 27- Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. Int J Radiat Biol. 1994; 65(1): 27-33.
- 28- Lyng FM, Seymour CB, Mothersill C. Oxidative stress in cells exposed to low levels of ionizing radiation. Biochem Soc Trans 2001; 29(Pt 2): 350-3.
- 29- Junqueira LC, Carneiro J (Çeviri: Y. AYTEKİN, S. SOLAKOĞLU). Temel Histoloji. İstanbul: Nobel matbaacılık; 2006:299-307.
- 30- Guyton CG, Hall JE (Çeviri: H. ÇAVUŞOĞLU, B.Ç. YEĞEN, Z. AYDIN, İ. ALICAN). Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 845-47.
- 31- Kumar V, Cotran R., Robbins SL (Çeviri: U. ÇEVİKBAŞ). Temel Patoloji: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 481-90.
- 32- Yalçın AS. Antioksidanlar. Klinik Gelişim 1998; 11: 342-6.
- 33- Sert C, Çelik MS Radioprotective agents. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996;16.
- 34- Uysal M. Serbest radikaller, Lipit Peroksidler ve Organizmada Prooksidan ve Antioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. Klinik Gelişim 1998; 11: 336-41.
- 35- Shaheen AA, Hassan SM. Radioprotection of whole-body gamma irradiation-induced alteration in some hematological parameters by cysteine, vitamin E and their combinations in rats. Strahlenther Oncol 1991; 167: 498-501.
- 36- Kaya A. The biological effects of ionizing radiation. Dicle Tıp Dergisi. 2002; 29:3.
- 37-Busch DB. Radiation and chemotherapy injury: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Crit Rev Oncol Hematol. 1993; 15(1): 49-89.
- 38- Shaheen AA, Hassan SM. Radioprotection of whole-body gamma irradiation-induced alteration in some hematological parameters by cysteine, vitamin E and their combinations in rats. Strahlenther Oncol 1991; 167: 498-501.
- 39- 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.
- 40- Choudhary D, Chandra D, Kale RK. Modulation of radioresponse of glyoxalase system by curcumin. J Ethnopharmacol 1999; 64: 1-7.
- 41- Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. Drug Metab Dispos 1999; 27: 486-94.

- 42- Devasena T, Rajasekaran KN, Menon VP. Bis-1,7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione (a curcumin analog) ameliorates DMH-induced hepatic oxidative stress during colon carcinogenesis. *Pharmacol Res* 2002; 46: 39-45.
- 43- Priyadarsini KI. Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 838-43.
- 44- Sreejayan N, Rao MNA, Priyadarsini KI, Devasagayam TPA. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by curcumin. *Int J Pharm* 1997; 151: 127-130.
- 45- 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.
- 46- Bhaumik S, Jyothi MD, Khar A. Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells. *FEBS Lett* 2000; 483: 78-82.
- 47- Nieder C, Andratschke nh, Wiedenmann N, Molls M. Prevention of radiation-induced central nervous system toxicity: a role for amifostine?. *Semin Oncol* 2004; 6(18): 62-6.
- 48- Cassatt DR, Fazenbacker CA, Kifle G, Bachy CM. EffectS of dose and Schedule on the efficacy of ethylol: preclinical studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61(3): 901-7.
- 49- Caroline M. Spencer and Karen L. Goa. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential as a Radioprotector and Cytotoxic Chemoprotector. *Drugs* 1995;50(6):1001-31.
- 50- Capizzi RL. Clinical status and optimal use of amifostine. *Oncology (Williston Park).* 1999; 13(1): 47-59.
- 51- Peters GJ, van der Vijgh WJ. Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation by amifostine (WR-2721): preclinical aspects. *Eur J Cancer.* 1995; 31A (1): 1-7.
- 52- Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003; 79: 829-43.
- 53- Shaw LM, Bonner H, Lieberman R. Pharmacokinetic profile of amifostine. *Haematologica* 1999; 84(11): 1035-42.
- 54- Yuhas JM. Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective protection of normal tissues by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid. *Cancer Res.* 1980; 40(5):1519-24.

- 55- van der Vijgh WJ, Korst AE. Amifostine (Ethyol): pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in vivo. *Semin Oncol* 1996; 4(8): 18-22.
- 56- Bancroft JD, Alan S. *Theory and practice of histological techniques*. Third Edition, New York: Churchill Livingstone Inc. 1990.
- 57- Gabe M. *Les Principes Généraux de la technique histologique*. Masson and Cie: Paris: 1968; 10-130.
- 58- Hayat MA. *Principles and techniques of electron microscopy*. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1970.
- 59- Yanagihara K, Nii M, Numoto M, Kamiya K, Tauchi H, Sawada S, Seito T. Radiation-induced apoptotic cell death in human gastric epithelial tumour cells; correlation between mitotic death and apoptosis. *Int J Radiat Biol* 1995; 67(6):677-85.
- 60- Müller-Höcker J, Rellecke P. Chief cell proliferation of the gastric mucosa mimicking early gastric cancer: an unusual variant of fundic gland polyp. *Virchows Arch* 2003; 442(5):496-500.
- 61- Buell MG, Harding RK. Proinflammatory effects of local abdominal irradiation on rat gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1989; 34(3):390-9.
- 62- Karam SM, Straiton T, Hassan WM, Leblond CP. Defining epithelial cell progenitors in the human oxyntic mucosa. *Stem Cells*. 2003; 21(3):322-36.
- 63- Fan TY, Feng QQ, Jia CR, Fan Q, Li CA, Bai XL. Protective effect of Weikang decoction and partial ingredients on model rat with gastric mucosa ulcer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(8):1204-9.
- 64- Sawaguchi A, Aoyama F, Ide S, Suganuma T. The cryofixation of isolated rat gastric mucosa provides new insights into the functional transformation of gastric parietal cells: an in vitro experimental model study. *Arch Histol Cytol* 2005; 68(3):151-60.
- 65- Przemeck SM, Varro A, Berry D, Steele I, Wang TC, Dockray GJ, Pritchard DM. Hypergastrinemia increases gastric epithelial susceptibility to apoptosis. *Regul Pept* 2008; 146(1-3):147-56.
- 66- Przemeck SM, Duckworth CA, Pritchard DM. Radiation-induced gastric epithelial apoptosis occurs in the proliferative zone and is regulated by p53, bak, bax, and bcl-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(2):620-7.
- 67- Miller ML, Judd LM, Van Driel IR, Andringa A, Flagella M, Bell SM, Schultheis PJ, Spicer Z, Shull GE. The unique ultrastructure of secretory membranes in gastric parietal cells depends upon the presence of H⁺, K⁺ -ATPase. *Cell Tissue Res* 2002; 309(3):369-80.

- 68- Türkoğlu Ü, Erbil Y, Öztezcan S, Olgaç V, Toker G, Uysal M. The effect of selenium and/or vitamin E treatments on radiation-induced intestinal injury in rats. *Life sciences* 2000; 66(20):1905-13.
- 69- Fraser R, Frisby C, Schirmer M, Blackshaw LA, Langman J, Howarth G, Yeoh EK. Divergence of mucosal and motor effects of insulin-like growth factor (IGF)-I and LR3IGF-I on rat isolated ileum following abdominal irradiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(10):1132-7.
- 70- Merritt AJ, Allen TD, Potten CS, Hickman JA. Apoptosis in small intestinal epithelial from p53-null mice: evidence for a delayed, p53-independent G2/M-associated cell death after gamma-irradiation. *Oncogene* 1997; 14(23):2759-66
- 71- Kaszuba-Zwoińska J, Gil K, Ziomber A, Zaraska W, Pawlicki R, Królczyk G, Matyja A, Thor PJ. Loss of interstitial cells of Cajal after pulsating electromagnetic field (PEMF) in gastrointestinal tract of the rats. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56(3):421-32.
- 72- Shin M, Hirokawa K, Fujiwara K. Immunoelectron microscopic study of polyamines in the gastrointestinal tract of rat. *Histochem Cell Biol.* 2006; 125(4):369-75.
- 73- Konturek PC, Brzozowski T, Ptak A, Kania J, Kwiecień S, Hahn EG, Konturek SJ. Nitric oxide releasing aspirin protects the gastric mucosa against stress and promotes healing of stress-induced gastric mucosal damage: role of heat shock protein 70. *Digestion* 2002;66(3):160-72.
- 74- Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1213-36.
- 75- Li J, Shimizu T, Miyoshi N, Yasuda N. Rapid apoptotic changes in the gastric glandular epithelium of rats administered intraperitoneally with fusarenon-X. *J Vet Med Sci* 1997; 59(1):17-22.
- 76- Upton AC. Environmental standards for ionizing radiation: theoretical basis for dose-response curves. *Environ Health Perspect* 1983; 52:31-9.
- 77- Sawaguchi A, Ide S, Kawano J, Nagaike R, Oinuma T, Tojo H, Okamoto M, Suganuma T. Reappraisal of potassium permanganate oxidation applied to Lowicryl K4M embedded tissues processed by high pressure freezing/freeze substitution, with special reference to differential staining of the zymogen granules of rat gastric chief cells. *Arch Histol Cytol* 1999;62(5):447-58.

RESİMLEMELER LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1. Supin pozisyonda simülasyon grafisi.....	24
Resim 2. Kontrol grubu, H+E, X100.....	27
Resim 3. Kontrol grubu, H+E, X200.....	27
Resim 4. Kontrol grubu, H+E, X400.....	28
Resim 5. Kontrol grubu, PAS+HL, X100.....	28
Resim 6. Kontrol grubu PAS+HL, X400.....	29
Resim 7. Kontrol grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.....	29
Resim 8. Kontrol grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X12000.....	30
Resim 9. Kontrol grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X15000.....	30
Resim 10. Radyasyon grubu, H+E, X100.....	33
Resim 11. Radyasyon grubu, H+E, X400.....	33
Resim 12. Radyasyon grubu, H+E, X400.....	34
Resim 13. Radyasyon grubu, PAS+HL, X200.....	34
Resim 14. Radyasyon grubu, PAS+HL, X4000.....	35
Resim 15. Radyasyon grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X6000.....	35
Resim 16. Radyasyon grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.....	36
Resim 17. Radyasyon grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X 10000.....	36
Resim 18. Radyasyon Curcumin grubu, H+E, X400.....	39
Resim 19. Radyasyon Curcumin grubu. PAS+HL, X200.....	39
Resim 20. Radyasyon Curcumin grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X8000.....	40
Resim 27. Radyasyon Curcumin grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X6000.....	40

Resim 22. Radyasyon Curcumin grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.....	41
Resim 23. Radyasyon Amifostin grubu, H+E, X400.....	44
Resim 24. Radyasyon Amifostin grubu, PAS+HL, X400.....	44
Resim 25. Radyasyon Amifostin grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X6000.....	45
Resim 26. Radyasyon Amifostin grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X10000.....	45
Resim 27. Radyasyon Amifostin grubu, Uranil asetat-Kurşun sitrat, X12000.....	46

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında İsviçre’de doğdum. Orta öğrenimimi İbrahim Turhan Lisesi’nde tamamladıktan sonra, 2001 yılında Trakya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde lisans eğitimime başladım. 2005 yılında biyolog ünvanı alarak mezun oldum ve aynı yıl Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı, Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım ve eğitimimi sürdürmekteyim.