



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN DİL
DOKUSUNDA OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE
PROPOLİS VE KAFEİK ASİT FENETİL ESTERİNİN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Halis ALTAY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Seyithan TAYSI
GAZİANTEP

2017



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN DİL
DOKUSUNDA OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE
PROPOLİS VE KAFEİK ASİT FENETİL ESTERİNİN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Halis ALTAY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Seyithan TAYSI
GAZİANTEP

2017

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN DİL
DOKUSUNDA OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE
PROPOLİS VE KAFEİK ASİT FENETİL ESTERİNİN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Halis ALTAY

Tez Savunma Tarihi: 16.08.2017

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Seyithan TAYSI
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof.Dr. Seyithan TAYSI

Yrd.Doç.Dr. Elif DEMİR

Yrd.Doç.Dr. Elif İŞBİLEN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından TF.YLT.17.17 numaralı proje ile desteklenmiştir.



16.08.2017

Halis ALTAY

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca desteğini ve her türlü yardımını esirgemeyen başta tez danışman hocam Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim sürecimde deneyimlerini ve bilgi birikimlerini esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet TARAĞÇIOĞLU hocama ve tüm eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ 'ye teşekkür ederim.

Yüksek lisans tezimdiki deneysel çalışmaları, analizleri ve sonuçların değerlendirilmesinde gerekli yardımlarını benden esirgemeyen Yrd. Doç.Dr. Elif DEMİR'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmam boyunca ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen yüksek lisans arkadaşım Saleh MOUKET, Arş. Gör. Hasan ULUSAL ve tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim süresince her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ellerinden gelen maddi ve manevi fedakârlığı karşılıksız gösteren, beni şekillendiren, bugünlere gelmeme vesile olan rahmetli babam Reşit ALTAY, annem Hüsnümelek ALTAY ve kardeşlerime minnettarım.

Ayrıca çok kıymetli eşim, Hediye hanımefendi ve biricik kızım Meryem Erva'ya müteşekkirim.

Halis ALTAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE ve KISALTMALAR.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
GRAFİK LİSTESİ.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Radyasyon.....	5
2.1.1. Radyasyon hasarını değiştiren faktörler	7
2.1.2. Radyasyonun normal dokular üzerine olan etkileri	7
2.1.3. Radyasyona bağlı normal doku hasarı	8
2.2. Oksidatif Stres.....	8
2.3. Serbest Radikaller	8
2.3.1. Süperoksit radikali	9
2.3.2. Hidrojen peroksit	11
2.3.3. Hidroksil radikali	12
2.3.4. Singlet oksijen.....	13
2.3.5. Reaktif nitrojen türleri	13
2.3.5.1. Nitrik oksitin biyosentezi	14
2.3.5.2. Nitrik oksit sentaz enzimleri	14
2.3.6. Peroksinitrit.....	15
2.3.7. Serbest radikallerin vücuttaki etkileri	16
2.3.7.1. Lipitlere etkileri	16
2.3.7.2. Proteinlere etkileri.....	17
2.3.7.3. DNA üzerine etkileri.....	17
2.3.7.4. Karbohidratlara etkileri.....	18
2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	18
2.4.1. Enzim olan antioksidanlar	19

2.4.1.1. Süperoksit dismutaz	19
2.4.1.2. Katalaz	19
2.4.1.3. Glutasyon peroksidaz	19
2.4.1.4. Glutasyon-S-transferaz	20
2.4.1.5. Glutasyon redüktaz	20
2.4.2. Enzim olmayan antioksidanlar	21
2.4.2.1. Glutasyon	21
2.4.2.2. Vitamin C (Askorbik asit)	21
2.4.2.3. Vitamin E (Tokoferol)	22
2.4.2.4. β Karoten	22
2.4.2.5. Seruloplazmin	22
2.5. Radyoprotektörler	22
2.6. Propolis	28
2.6.1. Propolisin fiziksel özellikleri	29
2.6.2. Propolisin kimyasal yapısı ve bileşimi	29
2.7. Kafeik Asit Fenetil Ester	30
2.7.1. Kafeik asit fenetil esterin yapısı ve kimyasal özellikleri	30
2.7.2. Kafeik asit fenetil esterin fonksiyonel özellikleri	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Dizaynı	32
3.2. Antioksidan Parametrelerin Ölçümü	33
3.2.1. Total antioksidan status düzeyi	33
3.2.2. Total-SH tayini	34
3.2.3. Paraoksonaz enzim aktivitesi	34
3.2.4. Arilesteraz aktivitesi	34
3.2.5. Seruloplazmin düzeyi	34
3.3. Oksidan Parametrelerin Tayini	34
3.3.1. Lipit hidroperoksit düzeyi	34
3.3.2. Total oksidan status tayini	35
3.3.3. Oksidatif stres indeksi hesaplanması	35
3.3.4. Ksantin oksidaz aktivitesinin tayini	35
3.4. Protein Tayini	35
3.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36

4.1. Antioksidan Parametrelere İlişkin Bulgular	36
4.2. Oksidan Parametrelere İlişkin Bulgular.....	41
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
8. ÖZGEÇMİŞ	64
EKLER.....	65



SİMGE ve KISALTMALAR

Bq	: Becquerel
CAT	: Katalaz
Ca	: Kalsiyum
Ci	: Cruie
Cu	: Bakır
CuSO ₄	: Bakır Sülfat
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
Fe	: Demir
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
Gy	: Gray
HO ₂ [•]	: Hidroperoksil Radikali
HOCl	: Hipoklorik Asit
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
ICRU	: Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi
KAFE	: Kafeik Asit Fenil Ester
LOO ⁻	: Lipid Peroksil Radikali
LOOH	: Lipid Hioperoksit
MDA	: Malondialdehit
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NEDA	: N-Naftiletilen Diamin
NO [•]	: Nitrik Oksit

NO_2^-	: Nitrit
NO_3^-	: Nitrat
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
$^1\text{O}_2$: Singlet Oksijen
$\text{O}_2^{\cdot-}$: Süperoksit Radikali
OH^{\cdot}	: Hidroksil Radikali
ONOO^-	: Peroksinitrit
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
RCOO^{\cdot}	: Organik Peroksit Radikali
RNA	: Ribonükleik Asit
RO^{\cdot}	: Alkoksil Radikali
ROO^{\cdot}	: Peroksil Radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
SI	: Uluslararası Birimler Sistemi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAS	: Total Antioksidan Status
TOS	: Total Oksidan Status
Trx	: Tiyoredoksin
UV	: Ultraviyole
XO	: Ksantin Oksidaz

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kafeik asit fenetil esterinin kimyasal yapısı..... 31



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Radyoprotektif etkili ajanlar	23
Tablo 2. Gruplara göre ARE değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 3. Gruplara göre SER değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. Gruplara göre total SH değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 5. Total SH için Tukey LSD analizi sonuçları	39
Tablo 6. Gruplara göre PON değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 7. Paraoksanaz için Tukey LSD analizi sonuçları	40
Tablo 8. Gruplara göre TAS değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 9. Total oksidan status için Tukey LSD analizi sonuçları	41
Tablo 10. Gruplara göre LOOH değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 11. Lipid hidroperoksit için Tukey LSD analizi sonuçları.....	42
Tablo 12. Gruplara göre TOS değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 13. Total oksidan status için Tukey LSD analizi sonuçları	43
Tablo 14. Gruplara göre XO değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 15. Ksantin oksidaz için Tukey LSD analizi sonuçları	44
Tablo 16. Gruplara göre OSİ değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 17. Oksidatif stres indeksi için Tukey LSD analizi sonuçları	45

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Gruplara göre ARE değerleri	36
Grafik 2. Gruplara göre SER değerleri	37
Grafik 3. Gruplara göre total SH değerleri	38
Grafik 4. Gruplara göre PON değerleri	39
Grafik 5. Gruplara göre TAS değerleri	40
Grafik 6. Gruplara göre LOOH değerleri	41
Grafik 7. Gruplara göre TOS değerleri	42
Grafik 8. Gruplara göre XO değerleri.....	43
Grafik 9. Gruplara göre OSİ değerleri	44

ÖZET

TOTAL KAFA İŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN DİL DOKUSUNDA
OKSİDAN/ANTIÖKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE PROPOLİS VE KAFEİK ASİT FENETİL
ESTERİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Halis ALTAY

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof.Dr. Seyithan TAYSI

Ağustos 2017, 78 sayfa

Bu çalışmada, iyonize radyasyon sonucu oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemede propolis ve kafeik asit fenetil esterinin (KAFE) koruyucu etkilerinin olup olmadığını araştırmaya amaçladık. Çalışmada 54 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Çalışma grupları 3 tane kontrol, radyoterapi (R), propolis + R ve KAFE+R olmak üzere 6 alt gruptan oluştu. Kontrol grupları dışındaki grupların hepsine ilk gün 5 Gy'lik tek doz radyoterapi uygulandı. Propolis ve KAFE'nin koruyucu etkilerinin olup olmadığını tespit etmek için dil dokusunda biyokimyasal parametreler spektrofotometre yöntemiyle ölçüldü. Propolis + R grubundaki total SH değerleri diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. R grubunda PON değerleri anlamlı şekilde diğer tüm gruplardan daha düşük olduğu bulundu. Propolis + R grubundaki TAS değerleri normal kontrol grubu hariç diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek idi. Oksidan parametreler açısından yapılan analizler neticesinde R grubunda LOOH, TOS, XO ve OSİ değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca KAFE+R'nın kontrol grubundaki OSİ değerleri, propolis+R'nın kontrol grubu hariç diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Bu sonuçlar propolis ve KAFE iyonize radyasyonun oluşturduğu hasarına karşı antioksidan etki gösterdikleri ve iyonize radyasyonun zararlı etkilerine karşı bu maddelerin kullanılmasının yararlı sonuçlar sağlayacağı söylenebilir.

Anahtar sözcükler: Radyasyon, Kafeik asit fenetil esteri, Propolis, Total antioksidan status, Total oksidan status

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PROPOLIS AND CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER ON THE SYSTEM OF OXIDAN/ANTIOXIDAN IN THE TONGUE TISSUE OF RATS EXPOSED TO TOTAL CRANIAL IRRADIATION

Halis ALTAY

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Biochemistry

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Seyithan TAYSI

August 2017, 78 pages

In this study, we aimed to investigate the protective effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in preventing harmful effects of free radicals resulting from ionizing radiation. In this study, 54 male Wistar-Albino rats were used. The study groups consisted of 6 subgroups consisting of 3 control, radiotherapy (R), propolis + R and CAPE + R. All of the groups except the control groups received a single dose of 5 Gy of radiotherapy on the first day. Biochemical parameters of the tongue were measured by spectrophotometry method in order to determine whether propolis and CAPE have protective effects or not. The total SH values in the propolis + R group were found to be statistically significantly higher than in all other groups. In group R, PON values were found to be significantly lower than in all other groups. The TAS values in the propolis + R group were statistically significantly higher when compared to all other groups except the normal control group. As a result of the analyses in terms of oxidant parameters, it was determined that LOOH, TOS, XO and OSI values in group R were significantly higher than the other groups. In addition, the OSI values in the control group of CAPE + R were found to be statistically significantly higher when compared to all other groups except the control group of propolis + R. These results suggest that propolis and CAPE have antioxidant effects against the damage caused by ionized radiation and the use of these substances against the harmful effects of ionized radiation will provide beneficial results.

Key words: Radiation, Caffeic acid phenethyl ester, Propolis, Total antioxidant status, Total oxidant status

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Radyoterapi, kanserin tedavi edilmesinde vazgeçilmez tedavi yöntem şekillerinden birisidir ve kanser hastalığına yakalanan insanların hemen hemen yaklaşık 2/3'ü radyoterapi tedavisi almaktadır. Radyoterapi yöntemi ile etkili lokal kontrol sağlanması açısından gerekli olan toplam doza çıkılmakta iken ışınlanma alanındaki sağlıklı dokularda da hasar ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı dokularda ortaya çıkan bu hasar dokunun radyasyona duyarlılığıyla ilişkilidir. Çoğu kanser türünde erken evrede cerrahi müdahalede bulunulmakla beraber büyük bölümünde cerrahi müdahale ya tek başına yeterli olmamakta veya ileri evrede olduğundan tedavi etme konusunda yetersiz kalmaktadır. Mevcut bilgilerimize göre kanser tedavisindeki en etkili yöntemler hali hazırda radyoterapi ve kemoterapi olup bu iki yöntem hemen hemen tüm kanser türlerinde uygulanmaktadır. Radyoterapi çoğalma aşamasında olan kanser hücrelerine etki edip onların reproduktif ölümlerine yol açmasına karşın kanser hücrelerine karşı seçici davranmamaktadır. Bu durum da radyoterapi uygulanan bölgedeki sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Bu nedenle de bilim adamları bir taraftan kanserli hücreleri temizleme çabası içerisinde iken bir taraftan da kanser hücrelerini temizlemede kullandıkları yöntemler ile mücadele etmenin gerekliliği ile de mücadele içerisindeyler (1,2).

Radyoterapi tedavi yönteminin pozitif etkisinin yanı sıra erken ve geç dönem safhalarında riskli yan etkileri de bilinmektedir. Radyoterapinin başlangıcından itibaren akut etkileri görülmektedir. Ancak subakut ve kronik etkileri zamana bağlı olarak ayırmak oldukça zordur. Medikal tedaviyle veya spontan olarak akut dönem etkileri iyileşebilirken subakut etkileri kısmen iyileşebilmekte ve kronik etkileri ise kalıcı olmaktadır. Reaktif nitrojen türleri (RNT) ve oksijen türleri (ROT) pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadıkları literatürlerde ifade edildiği de bilinmektedir (3,4,5).

Propolis, bal arılarının bitkilerden topladığı reçine maddesinin adıdır ve çok eski yıllardan beri halk hekimleri tarafından antibakteriyal, antiinflamatuvar, antifungal amaçlarla çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Propolis, flavanoid aglikonlar, polifenoller, fenolik asit ve esterleri, fenolik aldehitler ve ketonlar, terpenler, steroller, vitaminler, şeker, mineral elementlerden ve amino asitlerin karışımından meydana gelen

zengin biyokimyasal ögelerden oluşur. En fazla flavanoidler, kafeik asit ve esterleri bulunur ve propolisin biyolojik aktif bileşenleridir. KAFE propolisin aktif antiinflamatuvar komponenti olan fenolik bir antioksidandır. Propolisin oksijen radikallerini temizleyerek etki ettiği, KAFE'nin lipid peroksidasyonunu önleyerek antioksidan aktivite gösterdiği ve ornitin dekarboksilaz, protein tirozin kinaz ve lipooksijenaz aktivitelerini inhibe ettiği rapor edilmiştir (6,7).

Propolis ve KAFE'nin, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitümöral ajan olarak pek çok çalışmaya araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmada, on günlük bir sürede, lokal olarak uygulanan radyoterapinin oksidan/antioksidan sistem üzerine olan etkisinin önlenmesinde antiinflamatuvar, antitümör, antioksidan etkileri bulunan propolis ve KAFE'in koruyucu etkilere sahip olup olmadığının tespit edilmesi için dil dokusunda ksantin oksidaz (XO), lipid hidroperoksit (LOOH), total oksidan status (TOS), paraoksonaz (PON), total antioksidan status (TAS), seruloplazmin (SER), total SH, arilesteraz (ARE) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) parametrelerinin ölçülüp araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyon

Radyasyon bir kaynaktan çevreye enerji taşınımıdır. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri büyük miktarda deoksiribonükleik asit (DNA) hasarıyla sonuçlanır. Bu etkiler, ya direk olarak DNA molekülünde iyonizasyonla veya indirek olarak ortamdaki suyun iyonizasyonu ile oluşan kimyasal radikallerle meydana gelir (8,9,10).

Radyasyonun direk etkilerinde, hedef dokudaki DNA molekülleri radyasyon tarafından direk etkilenir. Fotoelektrik ve Compton etkileşimleri ile enerjinin absorpsiyonu sonucu DNA molekülündeki atomlar direk iyonize olurlar. Moleküldeki elektronu uzaklaştırmak için yeterli miktarda enerji absorbe edilmişse bağ kırıkları oluşur. Tek veya çift bağ kırığı olmak üzere iki tür bağ kırığı oluşabilir. Tek bağ kırıkları genellikle hücre tarafından tamir edilebilir, ancak çift bağ kırıkları çoğunlukla hücrenin ölümüne neden olur (11).

İndirek etkide ise radyasyona bağlı enerji transferi sonucu serbest radikallerin oluşması ve bu serbest radikallerin DNA'yı etkilemesi sonucu hasar meydana gelir. Bu etki büyük ihtimalle su molekülleri üzerinden olmaktadır (11).

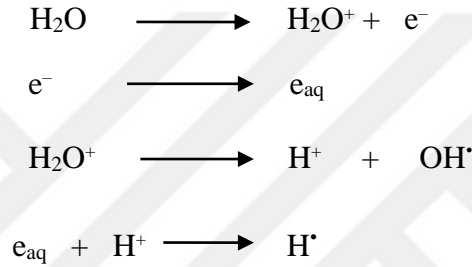
Radyasyon aşağıdaki gibi başlıca 3 kademeyle etki göstermektedir (12):

- Fiziksel kademe
- Kimyasal kademe
- Biyolojik kademe

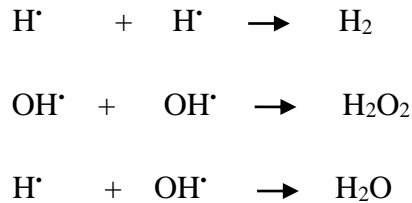
Fiziksel kademe: Fiziksel aşama canlı dokulardaki atom ve moleküllerle iyonize radyasyon arasındaki ilk etkileşim basamağıdır. Radyasyon enerjisiyle maddenin moleküllerinde uyarılma veya iyonlaşma gerçekleşir. İyonlaşmayla meydana gelen serbest elektronlar diğer komşu atomların da iyonlaşmasına sebebiyet vermektedir. Böylece zincirleme bir reaksiyon oluşur. Fakat bu ilk reaksiyonlarla meydana gelen ürünler oldukça kararsız olduğundan kısa bir süre içerisinde sekonder reaksiyonlara yol açarlar (12,13).

Kimyasal kademe: Hasar gören atom ve moleküller reaksiyona girerek serbest radikalleri ortaya çıkarırlar ki bu radikaller son derece reaktifdirler ve bu nedenle de hem kendileri hem de diğer moleküller ile kolayca reaksiyona girerler (12,13).

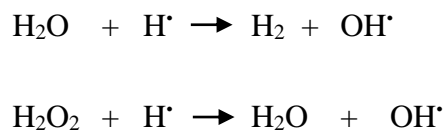
Vücutta su oranı fazla olduğundan, iyonize radyasyondan en çok su molekülleri etkilenir. Radyasyon etkisi ile su moleküllerinin uyarılması sonucunda pozitif yüklü olan bir iyon ile birlikte bir serbest elektron da oluşur (14,15,16). Serbest elektron kısa sürede çok sayıda sekonder iyonlaşma olayına neden olmak suretiyle enerjisini kaybeder ve sonunda ortamda bulunan su moleküllerine sarılarak hidrat elektrona dönüşür. Pozitif yüklü iyon da hidroksil (OH[•]) ve hidrojen radikali (H[•])' ni oluşturur.



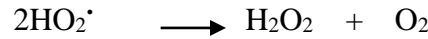
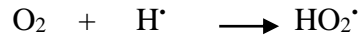
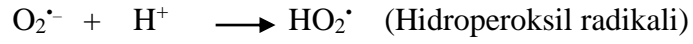
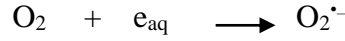
OH[•] ve H[•] radikalleri yalnızca suyun iyonlaşmasıyla gerçekleşen reaksiyonlar neticesinde değil su moleküllerinin uyarılması ve uyarılmış olan molekülün ayrılmasıyla da oluşabilmektedirler. Çok reaktif olan OH[•] ve H[•] radikallerinin aralarında radikal-radikal reaksiyonları meydana gelir. Sonuçta hidrojen peroksit (H₂O₂) molekülleri oluşur.



Oluşan serbest radikaller diğer su molekülleri ile de reaksiyona girebilirler. Bunun yanı sıra kendi aralarındaki reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkan ürünlerle de tekrar reaksiyona girebilirler.



Radyasyonun canlıdaki etkinlik derecesi ışınlama sırasındaki ortamdaki oksijen ile de artar ve bunun nedeni ise serbest radikallerin oksijen molekülleri ile reaksiyona girerek H₂O₂ oluşturmasıdır (15,16,17).



Biyolojik kademe: Bu kademedeki oluşan enzim reaksiyonları DNA'da hasarlara neden olurlar ki bu hasarların bazıları onarılabılır iken bazıları ise onarılamaz türden olup hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Işınlanmış hücrelerdeki asıl hedef DNA'dır ve hücre, özellikle bölünme sırasında radyasyona en duyarlı evrededir (15,16,18,19).

2.1.1. Radyasyon hasarını değiştiren faktörler

Radyasyonun biyolojik etkisi ve yaptığı hasar, radyasyonun türüne, fraksiyon dozuna, hücre ve biyolojik sistemin türüne, ısıya, pH değişikliğine, oksijen konsantrasyonuna ve hedef molekül konsantrasyonuna göre değişir. Bunların yanı sıra radyoprotektif ve radyoduyarlılaştırıcı ilaçlar da radyasyon hasarını etkileyebilirler (20).

2.1.2. Radyasyonun normal dokular üzerine olan etkileri

Dokular kendini yenileyebilme yeteneklerine göre ikiye ayrılır:

Hızlı turnovera sahip (Tip-H) dokular: Bu tür dokularda radyasyon sonrası olgun hücre kaybı hızlı olur, bundan dolayı radyasyona erken cevap verirler. Bu da radyasyonun akut yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu tip dokulara örnek olarak hematopoetik hücreler, derinin epidermisi, gastrointestinal sistem mukozası ve testis epiteli verilebilir (21).

Yavaş turnovera sahip (Tip-F) dokular: Bu tür dokularda radyasyonun geç yan etkileri görülür. Örnek olarak karaciğer, böbrek, akciğer, bağ doku, vasküler endotel, mezotel, glial doku, kalp ve endokrin bezler örnek olarak verilebilir (21).

2.1.3. Radyasyona bağlı normal doku hasarı

Radyasyona bağlı ROT üretimindeki artışın yaygın doku hasarına yol açabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte radyasyona bağlı geç etkilerin oluşmasında ve ilerlemesinde akut ve kronik oksidatif stresin kısmen de olsa etkili olduğunu gösteren deliller gittikçe artmaktadır (22,23). Radyasyona bağlı normal doku hasarı üç grupta ele alınır; akut, subakut ve geç etkiler (24).

2.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, serbest radikal üretimiyle vücudun antioksidan savunma sistemi arasında dengenin serbest radikal üretimi tarafına kayması olarak tanımlanabilir (25). ROT, oksijenli solunum sonucu sürekli oluşturulduğu gibi radyasyon ışınları, ozon, sigara, bazı ilaçlar, pestisitler gibi kimyasal ajanlara maruz kalınmasından dolayı hücre ve dokularda oluşur (26). ROT hücrenel bileşenlerde oksidatif zararlara neden olmaktadır (27-29).

2.3. Serbest Radikaller

Dış orbitalinde paylaşılmamış elektrona sahip olan moleküller serbest radikal olarak adlandırılmaktadır (30,31). Herhangi bir atom/molekülün dış orbitalinde bir ya da daha çok sayıda paylaşılmamış elektron olması kimyasal türün daha yüksek reaktiviteye sahip olmasına neden olur. Bunlar hedef moleküllerden elektron alma kabiliyetlerinden dolayı bu hedef molekülün yapısında ve fonksiyonlarında değişikliğe neden olup hücre zararını, DNA, RNA'yı ve çeşitli enzimatik olayları etkileyip hücrede hasara neden olmaktadır (32).

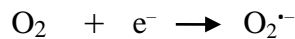
Hücreler normal intrasellüler metabolizma neticesinde ortaya çıkan ve ekstrasellüler olarak da ultraviyole radyasyon (UV), iyonize radyasyon diğer bir ifadeyle ksenobiyotik etkiler neticesinde devamlı bir şekilde serbest radikallere maruz kalmaktadır. Oksijenden oluşan serbest radikaller ROT olarak adlandırılır. Başlıca hidroksil (OH[•]), süperoksit radikali (O₂^{•-}) ve hidrojen peroksiti (H₂O₂) içermektedir. Nitrojenden meydana gelen radikaller ise reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak adlandırılmakta olup başlıca nitrik oksit (NO[•]), nitrit (NO₂⁻), nitratı (NO₃⁻), peroksinitrit (ONOO⁻) içermektedir. Hem ROT hem de RNT'nin intrasellüler oksidatif modikasyona neden olacakları hedefler arasında DNA, lipid ve proteinler yer almaktadır. Bunlara

ilaveten bu modifikasyonları sırasıyla ROT'nin üretim yeri, oksitlenecek olan molekülün bağıl yeteneği ve metal iyonlarının varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu belirtilmektedir. ROT ve diğer serbest radikal saldırılarına karşı önlem amacıyla hücrelerde çok sayıda savunma mekanizması söz konusu olup bunlardan en basiti vitamin C ve E gibi düşük molekül ağırlığındaki antioksidan maddelerdir. Bunlar kendi kendine reaktif hale gelmiş olan daha düşük reaktiviteye sahip radikaller olsalar da hücrel biyomoleküllere karşı zarara mani olurlar. Diğer taraftan da daha kompleks yapıları içermekte olan katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimler ROT'nin miktarını sınırlandırmaktadır (33,34).

Oksijen atomu dış orbitalinde iki adet paylaşılmamış elektrona sahip olduğundan biyolojik sistemlerdeki en önemli radikal kaynağıdır. Bu özelliği diğer serbest radikaller ile kolay bir şekilde reaksiyona girmesine neden olurken radikal olmayan maddelerle daha yavaş bir şekilde reaksiyona girmesine neden olur. Oksijen atomu orbitallerindeki elektronların farklı dizilimiyle de peroksit, $O_2^{\cdot-}$ ve 1O_2 gibi radikallerin oluşumuna da yol açmaktadır. Aynı zamanda serbest oksijen radikallerinin oluşumundaki temel maddeler arasında oksijenin kendisi, H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, geçiş metal iyonları ve hidroksil radikalleri de bulunmaktadır. Aerobik solunum yapmakta olan canlılar dışarıdan almış oldukları besinleri oksijen yardımıyla enerjiye dönüştürmektedirler. Dolayısıyla serbest radikalleri en yoğun olarak oluşturmaktadırlar. Bu sebepten ötürü de serbest radikallerin etkilerine diğer canlılara göre çok daha fazla maruz kalmaktadırlar (35,36).

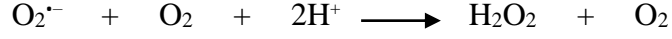
2.3.1. Süperoksit radikali

Neredeyse bütün aerobik hücrelerde enerji metabolizmasında oksidasyon esnasında veya oksidazlar gibi çeşitli enzimatik aktiviteler neticesinde oksijenin bir elektron alması sonucunda serbest $O_2^{\cdot-}$ oluşur.

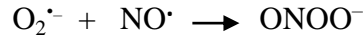


Her ne kadar $O_2^{\cdot-}$ bir radikal olsa da kendisi direkt olarak zarar vermemektedir. $O_2^{\cdot-}$ 'nin zararlı etkileri çok fazla anlaşılmasına karşın yüksek düzeyde toksik olduğuna ilişkin pek çok delil söz konusudur (37,38). Oksidatif hasarda nadiren rol almalarının nedeni hızlı bir şekilde SOD enzimi tarafından H_2O_2 'e dönüştürülmeleridir. Buna

ilaveten asidik durumlarda H₂O₂ ve hidroperoksil (HO₂'[•]) radikalleri üreten spontan protonasyona da uğrarlar (39). O₂'^{•-}'nin asıl zararları, yukarıda da bahsedildiği gibi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmalarıdır.



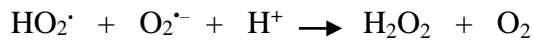
Süperoksit, fizyolojik serbest radikal olan NO' ile birleşip bir RNT olan (ONOO⁻)'i oluşturur.



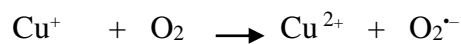
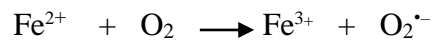
Böylelikle NO' aktifliğini kaybetmiş olur. Bununla beraber, ONOO⁻'lerin reaktive edilmiş olur. Bununla beraber, ONOO⁻'lerin direkt olarak proteinlere zararlı etkilerinin yanı sıra NO₂⁻, OH' ve nitronyum iyonu (NO⁺) gibi diğer başka toksik ürünlerin oluşumunu da katalizler.

Süperoksit anyonu oksitleyici yani yükseltgeyici özelliğinin yanı sıra indirgeyici özelliğe de sahiptir. Adrenalin, dopamin, askorbat ve hidroksil iyonu amini oksitlemekte iken nitrobluetetrazolium ve sitokrom C'yi ise indirger. İndirgeyici olarak görev yaptığı zaman ferrisitokrom C'nin indirgenmesinde bir elektron kaybedip oksijene okside olmakta iken oksidan (yükseltgeyici) olarak görev yaptığında da epinefrinin oksidasyonunda bir elektron alarak H₂O₂'ye indirgenir (40).

Süperoksitle perhidroksil radikalleri birbiriyle reaksiyona girdikleri zaman bunlardan birisi yükseltgenirken diğeri ise indirgenmekte olup bu dismutasyon reaksiyon neticesinde de oksijen ve H₂O₂ oluşur (41).



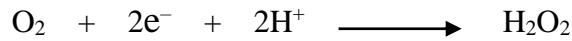
Diğer taraftan indirgenmiş geçiş metallerinin oto oksidasyonu da O₂'^{•-} meydana getirebilmektedir (42).



Bu reaksiyonlar geriye dönüşlü redoks reaksiyonları olarak kabul edilmektedir ve serbest radikal reaksiyonlarının hızlanmasında çok büyük öneme sahiptir (37).

2.3.2. Hidrojen peroksit

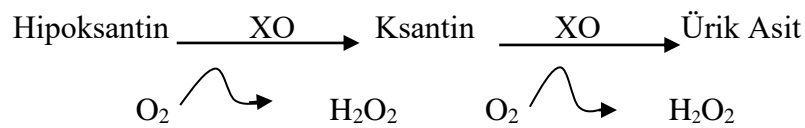
Hidrojen peroksit (H_2O_2), $O_2^{\cdot-}$ anyonunun çevresindeki molekül ya da bileşiklerden bir elektron alması ya da moleküler oksijenin çevresindeki molekül ya da bileşiklerden iki elektron alması sonucunda meydana gelen peroksitin iki proton ile birleşmesi neticesinde oluşur.



Hidrojen peroksitin biyolojik sistemlerde esas üretimi $O_2^{\cdot-}$ dismutasyonu ile olmaktadır. İki $O_2^{\cdot-}$ molekülü süperoksitin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alıp H_2O_2 ve moleküler oksijen oluşturur.



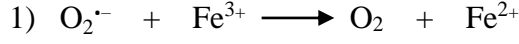
Radikal olmayan ürünler ortaya çıktığı için bu reaksiyon “dismutasyon reaksiyonu” olduğu bilinmektedir. Ya spontan olarak meydana gelir veya SOD enzimi tarafından katalizlenir. Aynı zamanda amino asit oksidaz ve XO gibi enzimlerin faaliyetleri neticesinde *invivo* olarak H_2O_2 üretimi gerçekleşir (43).



Hidrojen peroksit serbest radikal olmamasına karşın ROT kapsamında olup serbet radikal biyokimyasında önemli bir yere sahiptir. Zira Fe^{2+} ya da diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu neticesinde $O_2^{\cdot-}$ radikali ile Haber-Weiss reaksiyonu sonucunda en reaktif ve dolayısıyla da en zararlı serbes bir oksijen radikali olarak bilinen hidroksil (OH^{\cdot}) radikali netice verir (44).

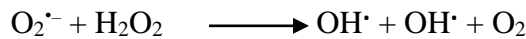
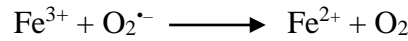
Haber-Weiss reaksiyonu $O_2^{\cdot-}$ 'in doğrudan H_2O_2 ile reaksiyonu olup katalizörsüz olan bu reaksiyon son derece yavaş ilerlemektedir. Demir ile katalizlenen ikin şekli ise daha

hızlıdır. Daha sonra Fenton reaksiyonuyla H₂O₂'den OH[•] ve OH⁻ üretilmektedir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir;



2.3.3. Hidroksil radikali

Oksijen radikalleri arasında en reaktif ve toksik etkili olanı OH[•] iyonudur. OH[•]'in yüksek reaktivitesi nedeniyle istenmeyen toksik etkileri yanı sıra, üretilmeleri normal biyolojik fonksiyonlar için de gereklidir. OH[•] İle oluşan en iyi tanımlanmış hasar, lipid peroksidasyonunda serbest radikal bir zincir reaksiyonudur. Hücre membranı su içermediği için hedefi yağ asididir. Hücre zarı lipidlerinin peroksidasyonu membranın yapısını bozarak geçirgenliği artırıp hücre ölümüne neden olur. Bu radikal fagositoz ve daha pek çok enzimatik reaksiyonun bir parçası olarak ortaya çıkar ve kataliz olayına direk katılır. H₂O'nun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz bırakılması sonucunda meydana gelebilir (45, 46). H₂O₂'nin UV ışığına maruz kalması ile OH[•] oluşabilir. OH[•], H₂O₂'nin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile (Fenton Reaksiyonu), H₂O₂'nin O₂^{•-} ile reaksiyonu (Haber-Weiss Reaksiyonu) ile de oluşur. H₂O₂'nin Fe²⁺ ve diğer geçiş elementleri olan (Cr, Cu, Zn, Mn, Mo, Co, Ni) metallerin varlığında indirgenmesi (Fenton Reaksiyonu) ile veya O₂^{•-} ile kimyasal tepkime sonucunda (Haber-Weiss Reaksiyonu) OH[•] meydana gelir (47,48).



2.3.4. Singlet oksijen

Oksijenin paylaşılmamış elektronlarından birinin bulunduğu orbitalden başka bir orbitale ya da kendini dönüş yönünü tersine yön değiştirmesiyle oluşur (49). Sigma ve delta şeklinde iki formu mevcuttur. Oksijenin enerjetik bir şekilde uyarılan bu formunda spin kısıtlaması ortadan kalktığından reaktivite son derece yüksektir. Almış olduğu enerjiyi dalga enerjisi olarak çevreye vererek yeniden oksijene geri dönebilir. Diğer moleküller ile eşleştiği zaman taşımış olduğu enerjiyi nakleder veya kovalent tepkimelere girer. Bilhassa karbon çift bağları 1O_2 'nin tepkimesine girdiği bağlardır (50)

2.3.5. Reaktif nitrojen türleri

Nitrik oksit, yüksek konsantrasyonlarda oksijenin olmadığı ortamda oldukça düşük enerjili olup, düşük yoğunluklarda ise oksijen varlığında bile karardır. NO^* , biyolojik olarak aktif olan memeli hücrelerinin bilinen en küçük molekül ağırlığına sahip ürünüdür (51-54). NO^* , düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik görevleri vardır (51,54). NO^* , moleküler oksijenle bağlanarak nitrojen dioksit (NO_2) oluşturup metabolize olur. NO^* 'in bir başka önemli etkisi de güçlü bir oksidan olarak bilinen $ONOO^*$ 'i meydana getirir. $ONOO^*$ da biyolojik olarak oksidan kabiliyet kazanarak önemli patolojik süreçlerde görev alabilmektedir (53). Neticede NO^* , endotel hücre disfonksiyonu ve bununla bağlantı olan birçok önemli hastalıklarda etkili olmaktadır (50).

Nitrik oksit, canlıların savunma mekanizmalarında ve hemostatik olaylarda otokrin ve parakrin etkiye sahiptir. Nötrofiller, makrofajlar, hepatositler ve endotel hücrelerince üretilir. En önemli işlevi vücudun bazı dokularında interlösin-1 ve sitokinlerin etkilerine paralel işlev görmesidir (55). NO^* aynı zamanda parazitleri, bakterileri, mantar hücrelerini ve tümör hücrelerini öldürmede de görev almakla beraber yüksek konsantrasyonlarda ise normal hücrelere toksik etki yapar. Spontan olarak parçalanarak nitrojen dioksit oluşturur (56,57).

2.3.5.1. Nitrik oksitin biyosentezi

Nitrik oksit, arjinin amino asitinden üretilir. Memelilerde arjinin amino asiti yarı esansiyel bir amino asittir (58). NO^{*}, endotelden ortaya çıkan, suda çözüldüğü bilinen, çeşitli renal ve ekstrarenal etkilere sahip olan, vasküler düz kas tonusunu azaltıp damar genişlemesine neden olan ve yarı ömrü birkaç saniyelik olduğu bir bileşiktir. Ayrıca NO^{*} lipofilik olduğu için hücre zarından kolay bir şekilde geçebilir. NO^{*} sentezleyen enzimlerin nitrik oksit sentaz (NOS) katalizi ile L-arjininden L-sitrullin ve NO^{*} sentezlenir. Bu reaksiyonun ilk evresinde N-Hidroksi Arjinin (N-OH-Arjinin) ortaya çıkar. Reaksiyonda oluşan bu ara madde oldukça kararludur. Enzime sıkı bir şekilde bağlı olan ara ürün ise ikinci aşamada sitrullin ve NO^{*}'e çevirildiği bilinir (59,60).

2.3.5.2. Nitrik oksit sentaz enzimleri

Nitrik oksit sentezini, NOS enzimleri katalizler ve NOS enzimleri iki temel izoformda bulunur. Bunlar; konstitütif veya yapısal (cNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olarak adlandırılır. Yapısal NOS enzimlerinin endotelial NOS, (eNOS) ve nöronal NOS, (nNOS) olarak iki izoformu vardır. eNOS, membranda bulunur ve endotel kaynaklı gevşeme faktörünün sentezini; nNOS ise, nöronlar ve merkezi sinir sisteminde haberci molekül olan NO₂'nin üretimini gerçekleştirir. Yapısal NOS kofaktör olarak Ca²⁺/kalmodülin bağımlı olup, düşük aktivite ile aralıklarla küçük miktarlarda NO üretirler. Endotelial tipi mast hücreleri, plateletler, pankreasın beta adacıklarında, vasküler düz kas hücrelerinde bulunan enzimlerin aktiviteleri glikokortikoidlerden etkilenmez. Sinir sistemi, adrenal bez (medulla ve korteks) ve astrositlerde ise nNOS izoformu bulunur. iNOS ise Ca²⁺'dan bağımsız olup, alt birim olarak kalmodüline ihtiyaç duyar. iNOS sitoplazmik, aktivitesi yüksek bir enzimdir ve indüklendiğinde uzun süreli, büyük miktarlarda NO üretebilir. İlk olarak makrofajlardan saflaştırılan iNOS izoformu endotoksin ve inflamatuvar sitokinler (interferon gama, IL1, IL2, TNF- α gibi) tarafından indüklenir. iNOS enziminin sentezi sadece fagositik lökositlerde değil, uygun indüksiyon sağlandığında bütün çekirdekli hücrelerde de gerçekleşebilir (53).

2.3.6. Peroksinitrit

Nitrik oksit ile $O_2^{\cdot-}$ hızlı bir reaksiyon neticesinde $ONOO^-$ 'i oluştururlar. Bu reaksiyonunun hızı $O_2^{\cdot-}$ 'in SOD'la olan reaksiyon hızına göre 3 kat daha fazladır. Cu-Zn SOD'un intraselüler miktarı (2-40 μM) $O_2^{\cdot-}$ 'nin intraselüler miktarından (10-100 pM) yaklaşık 1 milyon kat fazla olduğu için normal şartlarda çok az $ONOO^-$ oluşabilir (61). NO'unun fizyolojik konsantrasyonu *in vivo* koşullarda 10-100 nM kadar olup SOD konsantrasyonuna göre daha düşüktür. İnflamasyon gibi çoğu patolojik olayda intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonu artarak NO ve $O_2^{\cdot-}$ 'nin simultane bir şekilde salınmasına neden olur. Nötrofiller ve makrofajlar stimüle edildikleri zaman NO \cdot ve $O_2^{\cdot-}$ 'yi salmak suretiyle $ONOO^-$ 'yi oluşturabildikleri gibi NO \cdot ve $O_2^{\cdot-}$ farklı hücrelerden salınarak da $ONOO^-$ 'i oluşturabilirler (62). $ONOO^-$ proteinlerdeki ya da serbest tirozinin fenolik halkasına nitro grubu ekleyerek 3-nitrotirozini oluştururlar. Bu reaksiyon spontane gerçekleşebileceği gibi geçiş metalleri, SOD, CO_2 ve myeloperoksidaz tarafından katalizlenir (61,63,64).

Nitrat ve HOCl reaksiyon ürünleri gibi ajanların $ONOO^-$ 'ten bağımsız bir şekilde nitrotirozin oluşturabildikleri bilinmekle beraber (65) biyolojik sistemlerde meydana gelen nitrotirozinin yaygın olarak oluşabilen $ONOO^-$ 'ten kaynaklı olması ve $ONOO^-$ oluşumunu yansıtması daha olası bir durumdur (64). Hem NO hem de $ONOO^-$ konsantrasyonunun arttığı ve bilhassa SOD aktivitesinin düşük olduğu patolojik olaylarda $ONOO^-$ oluşumu bariz bir şekilde artış kaydeder (64).

Sitokin grubunda yer alan interlökin-1'in pulmoner düz kas hücrelerinden $ONOO^-$ oluşumunu stimüle edip lipid peroksidasyonuna ve nitrozin oluşumuna yol açtığı (66), pulmoner epitel hücrelerinde doz bağımlı bir şekilde lipid peroksidasyonunu indükleyebildiği (67), sürfaktan proteinlerde hasara yol açarak pulmoner sürfaktan fonksiyonunu inhibe ettiği (68), sığır pulmoner arter endotel hücre kültürünün karbon monoksit (CO) maruz kalması durumunda da $ONOO^-$ oluşabildiği (69), düşük düzeyde L-arjinin durumunda NOS, NO \cdot yanında $O_2^{\cdot-}$ de oluşturduğu, salınan bu radikallerin reaksiyonu ile oluşan $ONOO^-$ hücre hasarına neden olabildiği (70) ve yüksek konsantrasyonlardaki $ONOO^-$ 'nin kültür yapılan domuz pulmoner arter endotel hücresinde bariyer disfonksiyonuna yol açabileceği yapılan çalışmalarda ifade

edilmektedir (71). Fizyolojik konsantrasyonlardaki ONOO⁻ alveolar tip-II hücrelerinde Na⁺ kanalı hasarına neden olarak aktif sodyum (Na⁺) taşınımını azaltır (72). ONOO⁻ dekompozisyonu ile NO₂ ve OH[•] oluşur (73). Bu ürünler potent oksidan özellikli ürünler olup lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Miyeloperoksidaz ve eozinofil peroksidaz H₂O₂ ve NO₂⁻'in substrat olarak kullanıldığı reaksiyonları katalizlemek suretiyle NO₂ oluşumuna neden olabilir (74). Solunan NO₂ epitel hücre arasını da içine alan akciğerlerde biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri, astımın şiddetlenmesi, solunum enfeksiyonlarının artmasına yol açabilir (74). NO₂, lipidler, proteinler ve nükleik asitler ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonua ve aminlerin nitrasyona yol açabilir (75).

2.3.7. Serbest radikallerin vücuttaki etkileri

2.3.7.1. Lipitlere etkileri

Hücre membranında bulunmakta olan çoklu doymamış yağ asitleri okside edici özellikteki serbest radikallerce kolay bir şekilde etkilenebilmektedir. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasarı olarak adlandırılmakta olup, LPO neticesinde hücrede kendiliğinden devam etmekte olan zincir reaksiyonlar başlar. Oksidasyon neticesinde oluşan LPO'lar bir sonraki doymamış yağ asidini okside edip yeni zincir reaksiyonlarını başlatmaktadırlar. Bu reaksiyonlar neticesinde de LOOH'ler oluşur. LOOH da daha zararlı radikal özellikteki türlere ve bilhassa da aldehitlere dönüşürler (30).

Aldehitlerin büyük bölümü biyolojik açıdan aktif olup lipid hidroperoksitler parçalandığı zaman oluşurlar. Aldehitler içerisinde en fazla bilineni hidroksialkenoller olup bu da 4-hidroksinonenal (HNE) üyesidir. Bu bileşikler oluştukları bölgeden difüze olarak diğer hücre bölümlerine gitmekte ve hasara yol açabilmektedirler (76).

Lipit peroksidasyonunu hızlandırarak hücre membranının akışkanlığını ve geçirgenliğini bozan Fe ve Cu tuzları, bu şekilde membran bütünlünün bozmuş olurlar. Bu hasar lizozomal membranlarda da olur ve hidrolitik enzimler salınarak hücre içi sindirime yol açarlar. Hidroperoksitlerin toksik etkilerinin yanı sıra, birikimleri ile sistein, histidin, metyonin, lizin gibi amino asit kalıntılarına da etkiyerek okside edebilir ve zincir polimerizasyon reaksiyonları ile enzimlerin inaktivasyonunu sağlayabilir (76).

2.3.7.2. Proteinlere etkileri

Reaktif oksijen türleri özellikle de OH^{*} olmak üzere hücre içi proteinlerde geri-dönüşümsüz oksidatif modifikasyonlara ve sonuçta oksidatif hasara neden olurlar (77,78). Okside olan hücre içi protein yapılar yan zincirleri (prolin, arjinin, lizin ve treonin) üzerinde karbonil gruplar oluşur. α-amidasyon yolağı ve glutamil yan zincirlerin oksidasyonu sonucunda proteinlerin parçalanması ile de protein karbonil yapılar ortaya çıkabilir.

Proteinler üzerinde karbonil gruplar, protein yan zincirleri üzerindeki sistein, histidin ve lizin kalıntılarının LPO sonucu oluşan aldehitler malondialdehit (MDA) ve HNE, indirgeyici şekerler tarafından oluşturulan karbonil türevleri (ketoaminler ve ketoaldehitler) ve proteinlerin lizin kalıntılarının oksidasyon ürünleri (glukasyon, glukoksidasyon) ile sekonder reaksiyonları sonucunda da oluşabilir (79). Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif modifikasyonlar, hücre iskeletini oluşturan proteinler ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana getirir. Geri-dönüşümsüz oksidatif modifikasyonlar olarak, protein karbonilasyonu ve tirozin nitasyonu iken; geri dönüşümlü oksidatif modifikasyon ise sistein modifikasyonları olarak kabul edilir (77,78). Birçok hastalığın patogenezinde bu modifikasyonlar sorumludur (77,78).

2.3.7.3. DNA üzerine etkileri

Başta karsinogenezis olmak üzere, birçok hastalığın patogenezinde oksidatif DNA hasarı önemli bir rol oynar. Reaktif OH^{*}lerini DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu ekleyerek veya 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkararak DNA molekülü ile reaksiyona girer (80). Oluşan timin peroksil radikallerinin indirgenmesi sonucunda hidroksihidroperoksit, timin glukol, 5-hidroksimetilurasil, 5-formilurasil ve 5-hidroksi 5-metilhidantoin gibi oksidasyon ürünlerine dönüşürler (81).

Deoksiribonükleik asit üzerine oksidatif hasarın diğer bir etkisi de oluşan baz radikallerin proteinlerin aromatik amino asitleri ile birleşerek “DNA-protein” çapraz bağları meydana getirmesidir (82). Bunun yanı sıra DNA üzerindeki şeker kalıntılarında, OH^{*} radikalleri H atomunu koparır ve şeker modifikasyonları ile zincir kırılmalarına sebep olur. Sonuç olarak hücreler H₂O₂ veya diğer oksidan maddelere

maruz kalarak replikasyon ve transkripsiyon üzerine etki eder. Bununla birlikte DNA tamir mekanizmalarını da baskılayarak DNA hasarını artırır (83,84).

2.3.7.4. Karbohidratlara etkileri

Serbest Radikallerin etkisiyle, fizyolojik pH ve sıcaklıkta hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehid yapısında ürünler glukoz gibi monosakkaritlerin ootoksidasyonu sonucu oluşur. DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağ oluşturabilme özelliklerinden dolayı okzoaldehidler, antimitotik etki gösterirler (85,86).

2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Yükseltenebilir bir substratla (protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitler) karşılaştırıldığında daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu zaman o substratın oksidasyonunu belirgin biçimde geciktiren/önleyen maddeye antioksidan denir (87). İkinci bir tanıma göre diyetel antioksidan normal fizyolojik fonksiyonların varlığında ROT ve RNT gibi reaktif türlerin yan etkilerini belirgin biçimde azaltan ve yiyeceklerde var olan maddeler olarak tanımlanır (88). Ancak bu tanım yeniden gözden geçirilmiş ve genişletilerek membran stabilitesini devam ettirme özelliğinin de antioksidanların fonksiyonlarından biri olduğu belirtilmiştir (89).

Antioksidan savunma mekanizmaları etkilerini aşağıdaki yollarla gösterebilirler:

1. Hasarlı hedef moleküllerin yerini alarak,
2. ROT oluşumunu minimumda tutarak,
3. Hasarlı hedef molekülleri onararak,
4. Yüksek derecede reaktif türlerin oluşumunda görev alan metal iyonlarını bağlayarak,
5. Reaktif türleri enzim kullanarak yahut bizzat kendisinin yer aldığı reaksiyonlarla temizleyerek fonksiyon görürler (90).

Aerobik hücrelerde çok sayıda antioksidan sistem mevcut olup bunlar endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Endojen antioksidanlar, enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. SOD, GSH-Px, CAT, glutatyon-

S- transferaz (GST), GR gibi enzimatik olanlar ve bilirubin, albümin, ürik asit, α - tokoferol, askorbik asit, SER, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi non enzimatik antioksidanlar olmak üzere vücudun savunma sistemini oluşturmakta ve ROT ve RNT'ne karşı önemli mekanizmalardır (91,92). Allopurinol, folik asit, vitamini C, E, N-asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve Fe şelatörleride eksojen antioksidanlar olarak da sayılabilir (93).

2.4.1. Enzim olan antioksidanlar

2.4.1.1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutazlardan, Cu-Zn-SOD sitoplazmada, Mn içeren Mn-SOD mitokondride aktivite gösterir. Cu-Zn-SOD ve Mn-SOD aynı mekanizma üzerinden etki gösterirler ancak Mn-SOD pH=7'nin üzerinde aktivitesini kaybederken Cu-Zn-SOD'un aktivitesi pH 5.5-10 aralığında değişmez.

Süperoksit dismutaz, substrat olarak serbest oksijen radikallerinden $O_2^{\cdot-}$ 'i H_2O_2 çeviren bir metalloenzim tipidir. Bu tepkime "oksidatif strese karşı birinci savunma" olarak da adlandırılır. Çünkü $O_2^{\cdot-}$ zincirleme radikal tepkimelerinin güçlü bir başlatıcısı olarak bilinir. Bu sistem yardımıyla hücrel kompartmanlardaki $O_2^{\cdot-}$ seviyeleri kontrol altında tutulmaktadır (50).

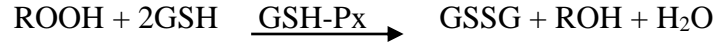
2.4.1.2. Katalaz

Katalaz enzimi SOD tarafından veya diğer sistemlerde oluşan H_2O_2 'i su ve moleküler oksijene dönüştürmekte önemli bir görev üstlenmektedir. Enzim tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunur, dört hem grubu ihtiva eden bir hemoproteindir. Büyük molekül ağırlıklı LOOH'lerine etki etmez. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır. Fe^{3+} , CAT enziminin aktif bölgesine bağlanması gereken bir kofaktördür (89).

2.4.1.3. Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz, pek çok hücrenin sitozollerinde bulunan bir enzimdir ve hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan H_2O_2 ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır.

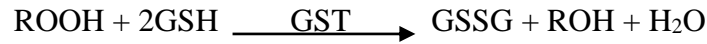
Düşük H₂O₂ konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır.



Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon (GSH), glutatyon redüktaz (GR) enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (50). GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli görevler üstlenmektedir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyon olayı sonucunda fagositik hücrelerin hasar görmesini engel olur. Aynı zamanda eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese oluşumuna karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki düşürme, H₂O₂'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına sebebiyet verir. Bilimsel çalışmalarda kord kanı total antioksidan ve GSH-Px düzeyinin düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin ortaya çıkmasının arttığı ifade edilmiştir (94).

2.4.1.4. Glutatyon-S-transferaz

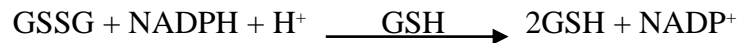
Lipid peroksitlerine karşı selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi göstermektedir.



Antioksidan aktivitesine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadır (50).

2.4.1.5. Glutatyon redüktaz

Hidrojen peroksidin indirgenmesi esnasında GSH oksitlenir. GSH-Px'in fonksiyonunun devamlılığı için okside GSH tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon glutatyon redüktaz (GR) tarafından katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı bir flavoproteindir (50).



2.4.2. Enzim olmayan antioksidanlar

2.4.2.1. Glutatyon

Glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinden sentezlenen ve hücrede en fazla tiyol içeren bileşiktir. Glutatyon sentezinde kullanılan sisteinin kaynağı N-asetil sisteindir. Glutaminin glutaminaz ile hidrolizi ve α -ketoglutarat ile dallı zincirli amino asitlerin transaminasyonu GSH sentezinde kullanılan glutamatın temel kaynaklarıdır. GSH'dan kaynaklanan glutatyon radikali (GS⁻) bir prooksidandır. Ancak iki GS⁻ birleşerek okside glutatyonu (GSSG) oluştururlar bu da GSH redüktaz tarafından GSH'ya indirgenir. Doğrudan veya dolaylı yollarla ROT'ni temizler. Hücrel oksidasyon-redüksiyon dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan tiyol proteinleriyle etkileşime girer (95).

2.4.2.2. Vitamin C (Askorbik asit)

Vitamin C pek çok biyolojik fonksiyon için gerekli suda çözünebilir bir mikronutrienttir. Birçok enzimin kofaktörü olarak görev yapar. Bunlar, kollajenin post-translasyonel hidroksilasyonu, karnitin biyosentezi, dopaminin norepinefrine dönmesi, peptid amidasyonu ve tirozin metabolizmasında görev alan enzimlerdir. Anti-skorbutik fonksiyonu yanında C vitamini potent bir indirgeyici ajan ve biyolojik sistemlerde serbest radikal toplayıcısıdır (96). Biyolojik sıvılarda en çok bulunan ve suda çözünen bir antioksidandır. O₂⁻ hidroperoksit radikalleri ve ¹O₂ ile ONOO⁻, nitrojen dioksit ve nitroksit radikallerini toplayabilme özelliğine sahiptir. Paradoksik olarak C vitamini in vitro koşullarda bir pro-oksidan gibi davranabilir (87).

C vitamini oksidatif strese ferrik demiri ferroz demire indirgeyerek ve sonrasında H₂O₂'in OH[•]'ne dönüşümünü sağlayarak neden olabilir. Ancak genel olarak bu C vitamini aracılı Fenton reaksiyonları insanda ferritin ve transferin gibi metal bağlayıcı proteinlerin etkin demir sekestrasyonu sayesinde kontrol edilir. Pro-oksidan etkinin in vivo koşullarda gerçekleşip gerçekleşmediği net değildir (87). İnsan plazmasının in vitro inkübasyonu yöntemiyle yapılan çalışmalar C vitamininin geçiş metalleri ve H₂O₂ eklenmesi durumunda bile lipid peroksidasyonunu engellediğini göstermiştir (97). Çalışmalarda, sigara içenlerde içmeyenlere göre plazma/serum/lökosit C vitamini konsantrasyonlarının yaklaşık %40 oranında daha düşük olarak rapor etmiştir. Son

çalışmalarda sigara içen erkek ve kadınlarda plazma, lokositler ve idrarda gözlenen düşük askorbik asit konsantrasyonlarının nötrofillerin aktivite ve sayılarında artışla ilişkili olduğu bunun da C vitamininin artmış kullanımı, düşük alımı veya azalmış biyoyararlılığıyla açıklanabileceği söylenmiştir (96).

2.4.2.3. Vitamin E (Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda oznen lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi hücre zarının zengin hücre kısımlarında tokoferol yoğunluğu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit, E vitamininin etkisini arttırır. E vitamini ve GSH-Px serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GSH-Px, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (98).

2.4.2.4. ̢ Karoten

Beta karoten, vitamin A'nın metabolik bir n maddesi olup yağda znebilir bir antioksidandır ve oldukça güçlü bir oksijen temizleyicisidir. Serbest radikalleri direkt olarak tutabilir ve bir de zinciri birbirinden ayıran antioksidan bir bileşik olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunun durdurmasına katkı sağlar (99).

2.4.2.5. Seruloplazmin

Seruloplazmin sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki toplam bakırın yaklaşık %90-95'i taşımakta ve plazmada bakırın başlıca taşıyıcı proteindir. Karaciğerde sentezlenir inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda pozitif bir akut faz proteindir. Ferroksidaz aktivitesiyle ferröz demirin ferrik demire oksidasyonunu katalizleyerek demirin transferrine bağlanmasını ve daha sonra depo proteini olan ferritine yüklenmesini kolaylaştırır. Seruloplazmin antioksidan aktivitesiyle Fenton reaksiyonunda önler (100,101).

2.5. Radyoprotektörler

Radyoprotektif ajan ve etki tanımlamaları ilk kez Dale tarafından 1942’de ortaya atılmıştır (102). Dale, deney hayvanları üzerinde gerçekleştirmiş olduğu çalışmalarında belirleyici moleküller olarak enzimleri kullandığı bilinmektedir. Patt ve ark. 1949 ise insanlarda kullanılabilecek radyoprotektif özelliğe sahip ilaçlara yönelik ilk bilimsel çalışmalar gerçekleştirmiş olduğu bilinir. Sıçanlar üzerinde yapılan bu bilimsel çalışmalarda letal dozda ışınlamadan 15 dakika önce intravenöz olarak sülfür içeren sistein amino asit kullanılmasının sıçanların yaşam sürelerinde açık bir artışa neden olduğu görülmüştür (103, 104).

Tablo 1. Radyoprotektif etkili ajanlar (104)

Tiyol bileşikleri	-SH içeren diğer bileşikler	Farmakolojik ajanlar	Diğer radyoprotektif ajanlar
<ul style="list-style-type: none">• Sistein• Sistamin• Sisteamin• 2-aminoetilizotiyüronyum bromür/hidrobromür (AET)• 2-merkaptetilguanidin (MEG)	<ul style="list-style-type: none">• Tiourasil• Sülfoksidler• Tiazolinler• Tioüreler• Ditiokarbamat• Sülfonlar	<ul style="list-style-type: none">• Alkol• Trankilizanlar• Analjezikler• Kolinomimetrikler• Sempatomimetrikler• Dopamin• Serotonin• Histamin• Kolşisin• Probukol (5)• Ca²⁺ kanal blokörleri	<ul style="list-style-type: none">• Siyanid• Melitin ve diğer arı zehiri bileşenleri• Nükleik asit türevleri• Endotoksinler• Antibiyotikler• Lipidler• Eritroprotein• CO• Bestatin• Polisakariler• cAMP• Adenozin• WR-638• WR-2721

1. Tiyol bileşikleri

Tiyol bileşikleri grubunda sistein, sisteamin, sistamin, 2-merkaptoetilguanidin (MEG) ve 2-aminoetilzotiyouronyum bromür/hidrobromür (AET) yer almaktadır. Sülfhidrilaminler vücut ısısını ve fizyoloji pH'yı düşürebilen potent radyoprotektörlerdir. Memeli hücrelerinin radyasyon harabiyetine karşı duyarlı hale gelmesine neden olan oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında, amino tiyol bileşiklerinin koruyucu etkilerine katkı sağlamak üzere bazı endojen maddeler de görev alabilir. Glutatyon (GSH), bu maddelerden biri olup ve vücutta normal koşullarda yüksek seviyelerde bulunur. GSH, sistein ve sisteamine benzer şekilde serbest radikalleri bağlayıp etkisiz hale getirebilir ki bu şekilde radyoprotektif bir etki gösterebilir (104). Bu gruptaki bileşikler sülfhidril bileşikleri ve amin bileşikleri (NH) şeklinde 2 alt gruba ayrılır.

2. SH Radikali içeren diğer bileşikler

Yapısında SH radikali olan çok sayıda bileşik test edilmiş olmasına karşın bunlardan yalnızca tiourasil, tiyoüre, tiazolin, sülfon, ditiyokarbamat ve sülfoksit'lerin radioprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (104).

3. Farmakolojik ajanlar

a) Anestetik ilaçlar ve alkol: Anestezide kullanılmakta olan ajanların yeterli bir protektif etki sağlamadığı görülmüş olmasına karşın alkol solunumu baskılayarak doku hipoksisine neden olmakta ve radyoprotektif etki oluşturmaktadır (104).

b) Analjezikler: Eroin ve morfin ışınlanma için LD50 değerini 609'dan 830R'ye (Röntgen) çıkarmaktadır. Sodyum salisilat ($C_7H_5NaO_3$) ise 700R ışınlanmanın ardından yaşam süresinin 1/2 oranında artırır (106). Non Steroid antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) indometazinin Broncho-Vaxom ve lipozomal muramil tripeptit fosfatidiletanolamin (MTP-PE) ile birlikte verilmesi halinde hematopoezi uyarmak suretiyle radyoprotektif etki oluşturabildiği gösterilmiştir (105,106).

c) **Trankilizanlar:** Işınlamanın 12 saat öncesinde rezepinin enjeksiyonu erkek fareler için LD50 değerinin 605'ten 825R'ye, dişilerde ise 635'ten 727R'ye çıkarır. Bununla beraber sıçanlarda bu yönde bir koruyucu etkinliğe sahip değildir (107).

d) **Kolinomimetikler:** Sıçanlarda metakolinin ve asetilkolin koruyucu etkiye sahip olabileceği ifade edilir (104).

e) **Adrenalin ve noradrenalin:** Deneydeki hayvanların radyasyondan kaynaklı ölümlere karşı adrenalin koruyucu etkiye sahip olabilmesine karşın noradrenalin ise benzer bir endikasyonda etkisidir. Metoksamin ise sıçanlarda ışınlanma için LD50 değerinin 825'ten 1100R'ye çıkarır (107).

f) **Dopamin:** Tüm vücut ışınlanmasından önce verilmesi durumunda, herhangi bir önlem alınmaması durumunda %100 ölümcül olarak kabul edilmiş olan 700R şiddetindeki ışınlamaya karşı farelerin %20'sinde protektif etkisinin olmadığı gösterilmiştir (104).

g) **Histamin:** Histamin uygulanmasının ardından dalakta oksijen basıncında düşüş olduğu görülmüştür. Histaminin etkisini esas itibariyle doku hipoksisine neden olarak gösterdiği belirtilmektedir (104,107).

h) **Serotonin:** Farelerde sistemin kadar etkili olmaktadır (104).

i) **Hormonlar:** Tiroid hormonları, adrenal bez hormonları ve östrojen radyoprotektif etkiye sahiptirler (107).

j) **Ca²⁺ kanal blokörleri:** Nimodipin, diltiazem ve nifedipin beraber kullanılması halinde daha güçlü bir radyoprotektif etki olmaktadır (108).

4. Diğer radyoprotektif ajanlar

Bu grupta adenozin, ATP, siyanür ve cAMP gibi nükleik asit türevlerinin yanı sıra eritropoetin, CO, hidroklorik merkaptotilamin (MEA), sodyum hidrojen S- (2-amino etil fosforotioik asit (WR-638), S-2- (3-aminopropilamino) etil fosforotioik asit

(WR-2721) ve S-2- (3-aminopropilamino) propilfosforotioik asit (WR-44923) gibi radyoprotektif etkili olan çok sayıda ajan yer almaktadır. Yine bu grupta incelenen fenilhidrazinin farelerde siklofosfamide bağılı gerçekleşen hasara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bestatin ve AM5 bileşiklerinin de hematopoetik sistemi sitümüle etmek suretiyle radyoprotektif etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir. Tiyol bileşiklerinden WR-2721 ve 2-merkaptopropiyonilglisin (MPG), keşfedildikleri andan itibaren insanlarda ve diğer memelilerde radyasyona bağılı ölümlere karşı protektif etkilerinden ötürü tedavi ve profilaksi prosedürlerinin en önemli ve vazgeçilmez bileşenlerinden birisi haline gelmişlerdir. Diğer bileşiklerden WR-1065 ve onun fosforile türevi olan WR-2721 de koruyucu etkilerini iyonize radyasyona maruziyet sırasında meydana gelen serbest radikalleri bağlamak suretiyle göstermektedirler. Etkilerinin malign dokular yerine belirgin bir şekilde normal sağlıklı dokularda görülmesi bu iki bileşiği kanser radyoterapisi gibi klinik uygulamalarda değerli yapmaktadır. Varanda (106), WR-2721'in etkisini WR-1065'e dönüştürerek gösterdiğini ifade etmiştir. WR-1065'in memeli hücrelerinde radyasyona bağılı genetik hasarı, DNA zincirindeki kırılmaları, kromozom anormalliklerini ve mutasyon gelişimini önleyebileceği belirtilmektedir. Daha önce WR-2721 gibi tiyol grubu ajanlarının koruyucu etkilerine katkı sağladığı gösterilen GSH'nin plazma seviyeleri batına yapılan ışınlanmanın ardından azalabilir. Işınlanma öncesinde ve sonrasında diyeteye GSH ilave edilmesi halinde intestinal mukozanın rejenerasyonu hızlanır ve aynı zamanda lümen içinde bakteriyel translokasyonu engelleyerek morbitide ve mortalitede azalma olduğu çalışmalarda ifade edilmektedir (104).

Konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ışınlanma öncesinde diyeteye glutamin etklenmesi durumunda da intestinal doku bütünlüğünün korunması ve mukoza rejenerasyonunun daha kısa sürede gerçekleşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (109,110). Antioksidan etkili besin öğelerinden C ve E vitaminlerinin de iyonize radyasyonun neden olduğu hasara karşı koruyucu etkilerinin olduğu ifade edilmektedir. Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda radyasyona maruziyet sırasında vücutta bulunmaları durumunda C ve E vitaminlerinin serbest radikalleri bağlayıp kromozom anomali gelişim sıklığını düşürdükleri gösterilmiştir (111-114).

Vitaminlerin yanı sıra sitokinler de organizmaların radyasyona karşı direncini artırabilir. Radyoprotektif etkinlik açısından üzerinde en fazla çalışılan sitokinler interleukin-1, (IL-1) TNF- α , G-CSF ve GM-CSF olup, bunların arasında IL-1'in radyasyona karşı kök hücreleri ve dolayısıyla da hematopoezi uyararak koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir (104).

Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda immünomodülatörlerin radyasyona maruziyet durumunda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. İmmünomodülatörler etkilerini muhtemelen hematopoetik kök hücrelerinin önemli bir bölümünü hücre siklusunun nispeten daha az radyorezistan fazına geçişini uyararak ve/veya radyasyona maruziyetin artından kök hücre popülasyonunu artırarak oluşturmaktadır. Broncho-Vaxom, endotoksinlerden arındırılmış bakteriyel ekstraktın liyofilize formu olup radyoprotektif aktiviteli immünomodülatörlerdendir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda Broncho-Vaxom'un WR-2721 ile birlikte verilmesi halinde gelişen radyoprotektif etkinin ajanların tek başlarına verilmeleri halinde elde edilenden daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir (104,107,115,116). Broncho-Vaxom gibi endotoksin bakteriyel ekstraktın yanı sıra endotoksinin kendisi de koruyucu etki gösterebilir. Endotoksinlerin bu tarz etkisi yaklaşık 30 yıldan daha uzun bir süredir bilinmektedir. Bu konu üzerine yapılan son çalışmalarda radyoprotektif etkinin endotoksinlerin detoksifiye edilmeleri durumunda da devam ettiği bildirilmiş olup bunun nedeninin koruyucu etkinlikten sorumlu olan bölge ile toksisiteden sorumlu olan bölgenin aynı endotoksin molekülünde farklı yerlerde bulunmasından ileri geldiği ifade edilmektedir. Endotoksinlerin etki mekanizması net olarak tanımlanamamış olmakla beraber hematopoetik sistem rejenerasyonunu uyararak radyoprotektif etkinlik gösteriyor olmaları muhtemeldir (104,107,115,116).

Diğer bir immünomodülatör olan amonyum trikloro (oksietilen-0-0 ') tellurat (AS101) ise koruyucu etkisini IL-1, IL-6, TNF- α ve c-kit ligand (mast hücresi büyüme faktörü) gibi çeşitli sitokinlerin üretimini uyararak gösterir (117). Sitokinler aracılığıyla radyoprotektif etkinlik gösterebilen diğer ajanlar asemannan, mannuronan ve glukan gibi polisakkarid bileşikleridir. Aloe veranın etken maddesi olan asemannanın, TNF- α ve IL-1 gibi bazı sitokinlerin salınımını uyarabildiği gösterilmiştir. Bunlar iyonize radyasyonun neden olduğu doku hasarının sınırlandırılmasında ve doku iyileşmesinde rol oynamaktadır. Asemannan sitokin aracılı dolaylı etkisinin yanı sıra hematopoezi

uyararak doğrudan radyoprotektif etkinlik de gösterebilmektedir (107). Glukan ve mannuronan (*Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı) tıpkı asemannan gibi makrofajlar tarafından IL-1 salınımını uyarabilirler. Belirtilen bu ajanlara bağlı olarak gelişen makrofaj uyarısı fırsatçı enfeksiyonlara karşı koruyucu etki sağlarken IL-1'in beraberinde salınmakta olan diğer sitokinler de glukan ve mannuronanın radyoprotektif etkilerine aracılık etmektedir. Bu açıdan polisakkaritlerin radyoprotektif amacıyla sitokinlerin yerine kullanılmasının daha güvenli ve ekonomik olacağı ifade edilmektedir (107).

Putresin, spermin ve spermidin normak koşullarda tüm memeli hücrelerinde bulunan doğal poliamin bileşikler olup radyoprotektif etki mekanizmalarının incelenmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmalarda poliamin bileşiklerinin serbest radikalleri bağlayarak DNA'da radyasyona bağlı zincir kırılmalarına karşı koruyucu etki gösterebildiği görülmüştür (104).

Biyostimülanlar arasında bulunan bestatinin ışınlamadan sonra verilmesi halinde hematopoezi uyararak farelerin yaşam sürelerini bariz şekilde uzattığı gösterilmiştir (118).

Nitroksid tempol (4-hidroksi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil), radyasyonun etkisiyle insanlarda bilhassa periferik dolaşımdaki lenfositlerin nükleer materyalinde meydana gelen çift zincir kırılmalarına karşı koruyucu tesiri kanıtlanmış ajanlardan bir diğeridir (119).

2.6. Propolis

En önemli arı ürünleri arasında yer alan propolis yapışkan bir maddedir. Bal arılarınca bitkilerden toplanan ve mum ile karıştırılarak kovanda pek çok amaç için kullanılan bir arı ürünüdür. Propolis arılar tarafından kovan ve diğer yaşam alanlarının iç duvarlarında delik ve çatlakların kapatılmasında, peteklerin tamirinde kullanılmanın yanı sıra savunmanın kolaylaştırılması ya da kovan girişinin daraltılması için de kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra kovan içine giren ve ölen, ancak arılar tarafından kovan dışına atılamayan maddelerin üzerinin örtülmesinde de propolis kullanılmaktadır. Güçlü dezanfektan etkiye sahip olan propolis bu etkisiyle kovan ve petek gözlerinin

dezenfeksiyonunda önemli rol oynar. Propolis antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar, antiviral ve anestetik etkilerinin yanı sıra çok sayıda faydalı biyolojik aktivitenin meydana gelmesine de katkıda bulunur. Bu sebepten ötürü de propolis apiterapi, kozmetik, sağlıklı beslenme gibi birbirinden farklı ve önem arz eden amaç için kullanılmaktadır (120-122).

Bal arılarının koloni halinde yaşamaları kovan içi şartlarının sağlıklı olmasını, sıcaklık ve nemin ideal düzeyde ayarlanmasını gerektirir. Belirtilen bu koşulların sağlanamaması halinde ise bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar kovanda üreyebilmektedir. Bal arılar topladıkları polen, propolis; salgıladıkları balmumu, bazı enzimler ve sergiledikleri davranış modeliyle kovan içindeki biyolojik aktivitelerini milyonlarca yıl devam ettirerek insanoğlunun dikkatini üzerine çekmiştir. Arıların bireysel vücut ve kovan içi temizleme davranışları, kovan sıcaklığı ve nemini düzenlemeler, ana arıya özen göstermeleri kovan içi yaşamlarını sağlıklı ve hastalıklara karşı dayanıklı hale getirir. Sağlıklı bir koloni yaşamında arılar tarafından doğadan toplanan ve değişime uğratılan propolis son derece önemlidir (121,122).

2.6.1. Propolisin fiziksel özellikleri

Propolisin fiziksel özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (120-122):

1. Bitki türüne bağlı olarak renk sarıdan koyu kahverengiye kadar değişiklik arz eder.
2. 60-70°C arası sıcaklıklarda sıvı 25-45°C arası sıcaklıklarda yumuşak ve yapışkan, 15°C'nin altında ise katı-kırılğan yapıdadır.
3. Etanol, glikol ve suda belirli oranlarda çözünmektedir.
4. Anti-bakteriyel bileşenler genel olarak alkol ve suda çözünür.

2.6.2. Propolisin kimyasal yapısı ve bileşimi

Bitkisel kaynağa bağlı olarak propolis örneklerinde 150-200 arasında bileşik ya da kimyasal tespit edilmiş olup bunlardan en fazla bilinenleri aşağıdaki gibidir (120-122):

1. Flavonlar ve flavonoidler
2. Terpenler ve terpenoidler

3. Alifatik asit ve esterleri
4. Aromatik asit ve esterleri
5. Amino asitler
6. Aldehitler
7. Alkoller
8. Ketonlar
9. Kalkonlar
10. Hidrokarbonlar
11. KAFE

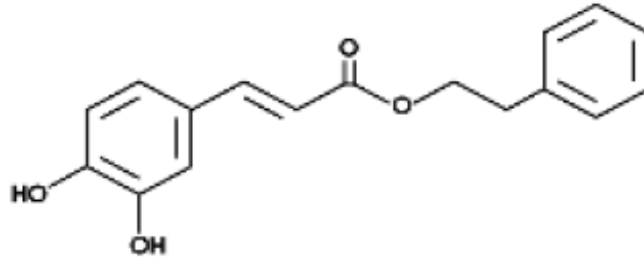
2.7. Kafeik Asit Fenetil Ester

Sud'ina ve ark. (123) ile Orsolice ve ark. (124) yaptıkları çalışmalarda, bal arılarının ürettiği propolisin aktif bir bileşeni olan KAFE'in antioksidan, antiinflamatuar, antiviral, immünomodülatör ve nöroprotektif olduğunu göstermişlerdir. Arı kovanlarının çatlak ve hasarlanmış yerlerinin tamirinde, dış ortandan izole edilmesinde, giriş deliklerinin daraltılmasında, kovanın içine giren zararlı maddeler, mikroorganizmalar ve böceklerin muflanarak etkisiz duruma getirilmesi işlemlerinde "propolis" kullanılmaktadır (124). Propoliste yaklaşık 100 çeşitten fazla bileşen bulunmuştur. Propolis, arıların bitkilerden topladığı maddelere göre değişmektedir. Flavonoidler, kafeik asit ve esterleri propoliste en fazla bulunan ve propolisin biyolojik olarak aktif bileşenleridir (125,126).

2.7.1. Kafeik asit fenetil esterinin yapısı ve kimyasal özellikleri

Yapıca flavonoidlere benzeyen KAFE'nin Şekil 4'de gösterildiği gibi iki halkasal yapısı vardır (127). Halkalardan bir tanesinde molekülün hemen hemen bütün kimyasal özelliklerini gösteren ve fonksiyonel olan iki "OH⁻" grubu vardır. OH⁻ grupları, aktif bir şekilde elektron alıp vererek oksitleyici ve redükleyici özellik gösterirler. Çok uzun aromatik ve alifatik yapıda karbon grupları taşıdığı için aynı zamanda lipofilik özelliktedir (125). Böylece molekülün kolayca hücre membran yapılarından geçmesi ve etki edeceği bölgeye ulaşması kolaylaşır. Hücre kültürü ve deney hayvanı

araştırmalarında KAFE her türlü yoldan rahatlıkla verilebilmekte ve ilgili vücut bölgesine ulaşımı kolay olmaktadır (128).



Şekil 1. Kafeik asit fenetil esterinin kimyasal yapısı (129).

2.7.2. Kafeik asit fenetil esterinin fonksiyonel özellikleri

Kafeik asit fenetil esterini, arıların bitkilerden topladığı maddeler içinde bulunan keskin ve güzel kokulu propolis maddesinin aktif bileşenlerinden biridir. Eskiden propolis ampirik olarak antiinflamatuar, immünomodülatör, antioksidan, antimikrobik gibi birçok sebeple tedavi amaçlı kullanılmış, iyileştirici etkisinin olduğu gösterilmiştir (125,127).

Kafeik asit fenetil esterinin mikromolar konsantrasyonlarının 5-lipooksijenaz enzimini inhibe ettiği ayrıca insan nötrofillerinde ve XO sisteminde ROT üretimini tam olarak bloke ederek antioksidan etki oluşturduğu gösterilmiştir (123). Sentetik bir madde olan KAFE ile ilgili çok çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar bulunmaktadır. Totan ve ark. (130), KAFE'nin düşük GSH düzeyiyle ilişkili olan korneal neovaskülerizasyonda ve lens epitel hücrelerinin transformasyonunun baskılanması gibi koruyucu bir etki sergilediğini rapor etmişlerdir. KAFE'nin, insan koroner arter endotel hücrelerinde NF-kB üzerine etki ederek, ox-LDL aracılı degradasyonunu inhibe ettiğini ve iskemiye bağlı hasarı önlediği düşünülmektedir (131,132). Mahmoud ve ark. (133), kemoterapide, KAFE'nin intestinal karsinogenezi baskıladığını, Lee ve ark. (134), KAFE türevli bileşiklerin oral kansere karşı potansiyel ajanlar olduklarını göstermişlerdir. İlhan ve ark. (135), pentilentetrazolün neden olduğu nöbete bağlı merkezi sinir sistemindeki hasara karşı KAFE'nin nöroprotektif ve antioksidan etkisini göstermişlerdir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmada, radyoterapi sonucu oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemede bazı antioksidan maddelerin (propolis ve KAFE) koruyucu etkilerini gözlemeye yönelik deneysel bir çalışmadır. Bu çalışmada total kafa ışınlaması ile oluşan hasarda bu antioksidan maddelerin muhtemel koruyucu etkilerini dil dokusunda XO, LOOH, TAS, TOS, OSİ, PON, ARE, SER ve total SH parametreleri ölçerek araştırmayı planlamaktayız.

3.1. Çalışma Dizaynı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında bu çalışma yapılmıştır.

Çalışmada, ağırlıkları ortalama 200 ± 20 gr arasında olabilecek şekilde ve cinsi Wistar-Albino olan 54 adet erkek sıçan kullanıldı. 8'er adet kontrol grupları ve diğer gruplarda 10'ar adet olmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu.

Kontrol gruplarındaki Wistar-Albino erkek sıçanlar hariç diğer gruptakiler 50 mg/kg/ip Ketamin ile anestezi uygulanıp sıçanlar yüzüstü pozisyonda radyoterapi düzeneği üzerine yerleştirildi. Bu sıçanlara radyoterapi, 5 Gy'lik tek dozla baş bölgesine Co 60 teleterapi cihazı ile 5x5 cm'lik bir alana SSD 80 cm olacak şekilde yapıldı. Kontrol gruplarındaki sıçanlara belli hacimde olacak şekilde izotonik serum verildi. Deney sonunda sıçanlara ilk olarak 50 mg/kg/ip ketamin ile anestezi yapıldı. Sıçanlar dekapitasyonla sakrifiye edildi. Dil dokusu fosfat tamponu ile homojenize edilerek supernatant 5 adet ependorf tüpe alınıp -80°C 'de biyokimyasal olarak değerlendirmelerin yapılacağı zamana kadar saklandı. Biyokimyasal analizler spektrofotometrik yöntemlerle yapıldı ve grup bilgileri aşağıdaki gibi idi.

1. Grup [Normal Kontrol (NK)]: Hiçbir uygulama yapılmadan bu kontrol grubuna normal olarak su ve yem ile beslendi. 11. günde dekapitasyonla sakrifiye edilerek dil dokusu alındı.

2. Grup [Propolis Kontrol (Propolis-K)]: Bu kontrol grubu propolis verilen grubun kontrol grubu olarak kullanıldı ve gavaj yolu ile 10 gün boyunca sıçanlara 0.25 ml

izotonik serum verildi ve on günlük süre ile normal yem ve su ile beslendi. Deney sonlandırılma protokolü Grup I ile aynı idi.

3. Grup [KAFE Kontrol (KAFE-K)]: Bu grup KAFE verilen kontrol grubu olarak kabul edilerek gruptaki sıçanlara 10 günlük süre boyunca dimetil sülfoksit (DMSO) 0.25 ml intraperitoneal (İP) olarak verildi ve 10 gün normal yem ve su verildi. Deney sonlandırılma protokolü Grup I ile aynı idi.

4. Grup [Radyoterapi (R)]: 1. Gün bu gruptaki sıçanlara 5 Gray (Gy) tek doz radyoterapi ile 10 gün süre boyunca ilk dozu radyoterapiden yarım saat (30 dk) önce olmak üzere IP olarak 0.25 ml serum fizyolojik yapılarak 10 gün boyunca normal yöntemle yem ve su verildi. Deney sonlandırılma protokolü Grup I ile aynıdır.

5. Grup [Propolis-Radyoterapi (Propolis-R)]: Birinci gün 5 Gy tek doz radyoterapi uygulandı ve sıçanlara on gün süre ile ilki radyoterapiden 1 saat önce olmak üzere gavaj yolu ile 100 mg/kg/gün propolis verildi. 10 gün süre ile normal yem ve su ile beslendi. Deney sonlandırılma protokolü grup I ile aynıdır.

6. Grup [KAFE'nin+Radyoterapi (KAFE + R)]: KAFE'nin, DMSO çözdürüldükten sonra ilk gün 5 Gy tek doz radyoterapi verildi. Bu gruptaki sıçanlara on günlük periyotta ilki radyoterapiden otuz dakika önce 10 µmol/kg/gün KAFE, İP olarak uygulanıp on gün boyunca aynı yem ve su verildi. Deney sonlandırılma protokolü Grup I ile aynıdır. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi (Etik kurul numarası: 2017/2).

3.2. Antioksidan Parametrelerin Ölçümü

3.2.1. Total antioksidan status düzeyi

Total antioksidan status düzeyinin ölçme yöntemi şu şekilde izah edilebilir; örneklerdeki bütün antioksidan bileşikleri renkli bir katyonik radikal olan ABTS* ile redükte edilerek dekolorize olan molekülün dekolorizasyon şiddeti antioksidan moleküllerin konsantrasyonu ile orantılıdır (136). Kalibratör olarak Trolox kullanılarak elde edilen sonuçlar mmol Trolox equivalent/gr protein olacak şekilde ifade edildi.

3.2.2. Total-SH tayini

Beyin homojenatındaki SH grupları ölçülerek total SH grubu olarak ifade edildi. Bu işlem için 5,5'-ditiobis (2-nitrobenzoat) (DTNB) kimyasal madde kullanarak oluşan renk 412 nm'de ölçüldü (137) ve sonuçlar mmol/gr protein olarak hesaplandı.

3.2.3. Paraoksonaz enzim aktivitesi

Paraoksonaz enzim aktivitesi tayini için Rel Assay marka kiti kullanıldı. Kısaca bu yöntemde, PON enzimi paraoxon (O, O-dietil-O-pnitrofenilfosfat) substratı ile tepkime vererek hidrolize oldu. Bu hidrolizleme işleminin sonucunda renkli p-nitrofenol maddesi açığa çıktı. Reaksiyon absorbansı 412 nm'de ölçüldü ve sonuçlar U/gr protein olarak hesaplandı (138).

3.2.4. Arilesteraz aktivitesi

Arilesteraz enzim aktivitesi tayini için Rel Assay marka kiti kullanıldı. Reaksiyon sonucu oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçüldü (138) ve sonuçlar U/gr protein olarak hesaplandı.

3.2.5. Seruloplazmin düzeyi

Seruloplazmin düzeyi Erel'in (139) belirttiği metod şekline göre yapıldı. Kolorimetrik bir metod olan bu metod, Fe^{3+} ve Fe^{2+} 'nin enzimatik oksidasyonu ölçüldü. Sonuçlar U/gr protein şeklinde ifade edildi.

3.3. Oksidan Parametrelerin Tayini

3.3.1. Lipit hidroperoksit düzeyi

Modifiye FOX2 Assay yöntemi kullanılacak şekilde LOOH'in seviyesinin ölçümü yapıldı (140). Bu yöntemde, tepkime ortamında bulunan Fe^{2+} iyonları LOOH'ler ile Fe^{3+} iyonuna oksitlenip ve açığa çıkan Fe^{3+} iyon kromojenleri ksilenol turuncu, Fe^{3+} demir iyonu ile meydana gelen renkin absorbansı 560 nm'de ölçüldü. Bu ölçüm sırasında taze hazırlanmış t-butilhidroperoksit kalibratör olarak kullanıldı ve μ mol/gr protein olarak sonuçlar ifade edildi.

3.3.2. Total oksidan status tayini

Total oksidan status düzeyleri ölçüldüğünde, içermiş oldukları oksidan moleküllerinin Fe^{2+} iyonunu Fe^{3+} iyonuna oksitleyerek açığa çıkan renk değişimi değerlendirilmesi yapıldı (141) ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/gr protein şeklinde hesaplandı.

3.3.3. Oksidatif stres indeksi hesaplanması

Oksidatif stres indeksi tayininde önce TAS'ın birimi μmol 'a dönüştürüldü ve aşağıdaki formül ile OSI düzeyi hesaplandı.

$$\text{OSI (AU)} = \left[\frac{\text{TOS } \mu\text{mol/L}}{\text{TAS } \mu\text{mol/L}} \right] \times 100$$

3.3.4. Ksantin oksidaz aktivitesinin tayini

Ksantin oksidaz aktivitesi tayini için Prajda ve ark.'nın (142) metodu kullanıldı. Oluşan reaksiyonun absorbanans değeri 293 nm'de ölçüldü ve sonuçlar U/gr protein şeklinde hesaplandı.

3.4. Protein Tayini

Bradford yöntemiyle protein tayini yapıldı (143). Sığır serum albumini 25-300 μg 'lık konsantrasyonlarda standart olarak kullanıldı. 0.1 ml nümüneye 5 ml Coomassie Blue ilave edildi ve beş dk sonra oluşan çözeltinin renk şiddeti 595 nm'de ölçüldü.

3.5. İstatistiksel Analiz

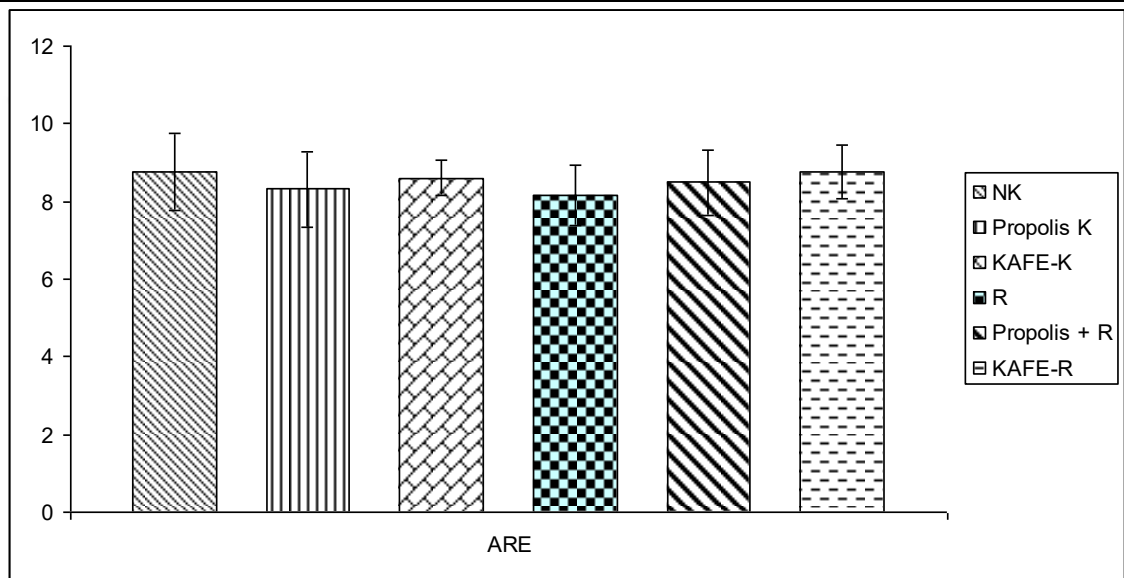
Kolmogorov Smirnov testi normal dağılıma uygunluk kontrolünde kullanıldı. Karşılaştırılmasında LSD ve Anova çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak Pearson korelasyon analizi ile değişkenler arasındaki ilişkilerin testi yapıldı. Elde edilen veriler Ort. \pm SS olarak verildi. SPSS paket programı, istatistiksel analizler için kullanılarak $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Antioksidan Parametrelere İlişkin Bulgular

Tablo 2. Gruplara göre ARE değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
ARE	NK	8	8.76 ± 1.00	>0.05
	Propolis-K	8	8.31 ± 0.99	
	KAFE-K	8	8.60 ± 0.45	
	R	10	8.14 ± 0.78	
	Propolis + R	10	8.49 ± 0.84	
	KAFE-R	10	8.77 ± 0.69	

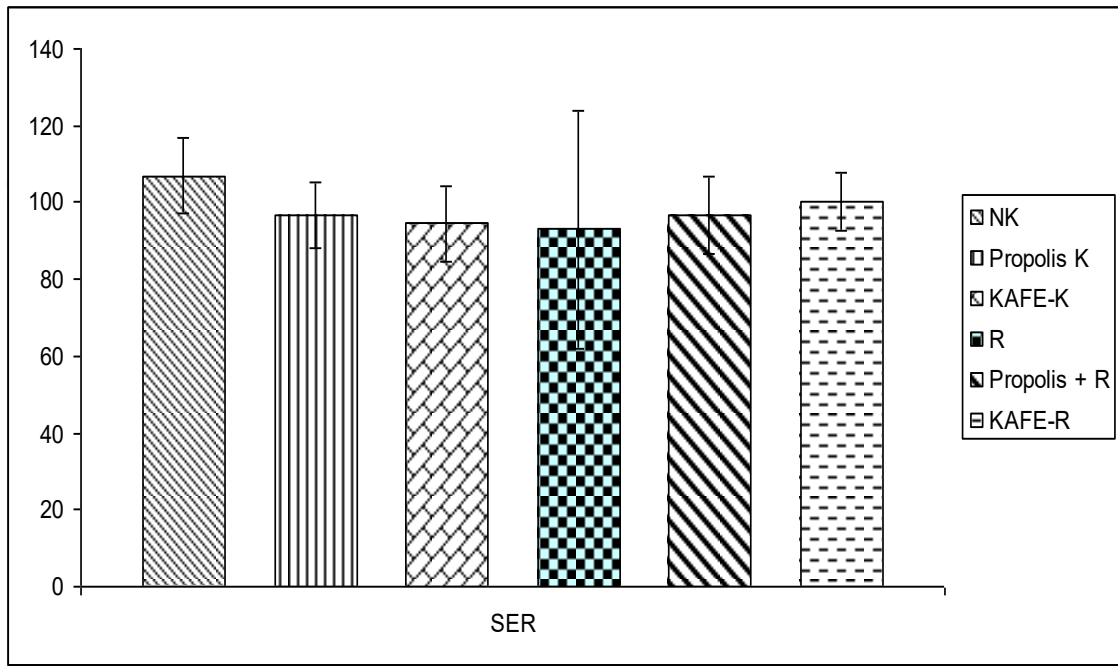


Grafik 1. Gruplara göre ARE değerleri

Gruplara göre ARE değerleri açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan tek yönlü varyans analizi sonucunda Tablo 3'te görülen veriler elde edildi. Tablodan da görüleceği üzere grupların ARE değerleri birbirine oldukça yakın olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermedi ($p>0.05$).

Tablo 3. Gruplara göre SER değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
SER	NK	8	106.88 ± 9.84	
	Propolis-K	8	96.60 ± 8.45	
	KAFE-K	8	94.43 ± 9.75	
	R	10	92.94 ± 30.92	>0.05
	Propolis + R	10	96.56 ± 10.09	
	KAFE-R	10	100.2 ± 7.52	

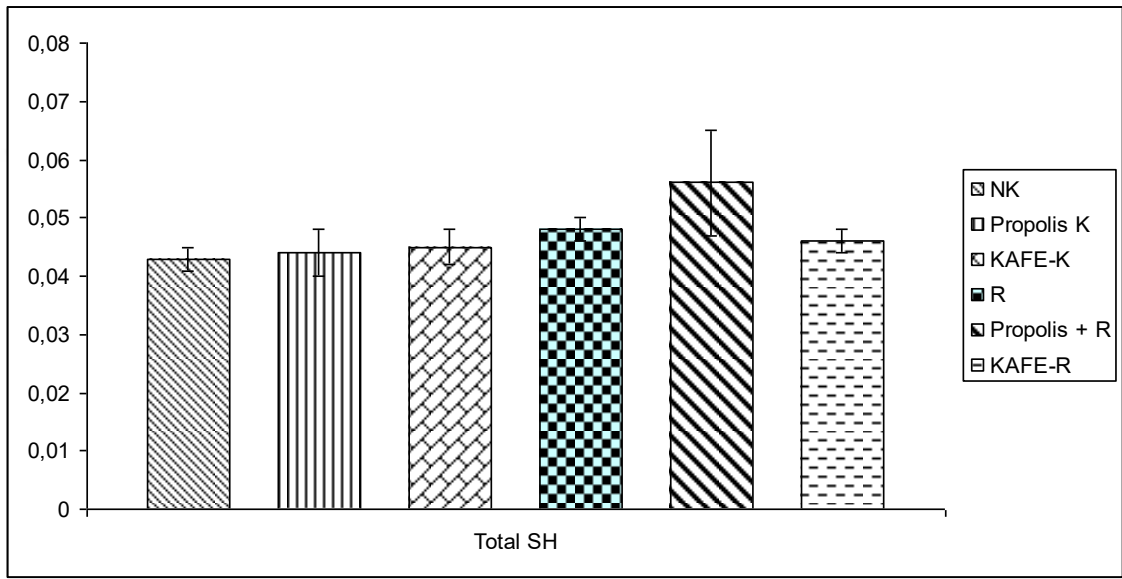


Grafik 2. Gruplara göre SER değerleri

Gruplara göre SER değerleri açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Total SH değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
Total SH	NK	8	0.043 ±0 .002	<0.05
	Propolis-K	8	0.044 ±0 .004	
	KAFE-K	8	0.045 ± 0.003	
	R	10	0.048 ±0 .002	
	Propolis + R	10	0.056 ± 0.009	
	KAFE-R	10	0.046 ± 0.002	



Grafik 3. Gruplara göre total SH değerleri

Gruplar arasında total SH değerleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu ($p<0.05$) tespit edildi (Tablo 5). Propolis + R grubundaki total SH değerleri diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında önemli derecede anlamlı idi. Farklılık tespit edilen grupların hangileri olduğunu belirlemek için yapılan Post-Hoc (Tukey LSD) testi sonucunda Tablo 6'da görülen sonuçlar elde edildi.

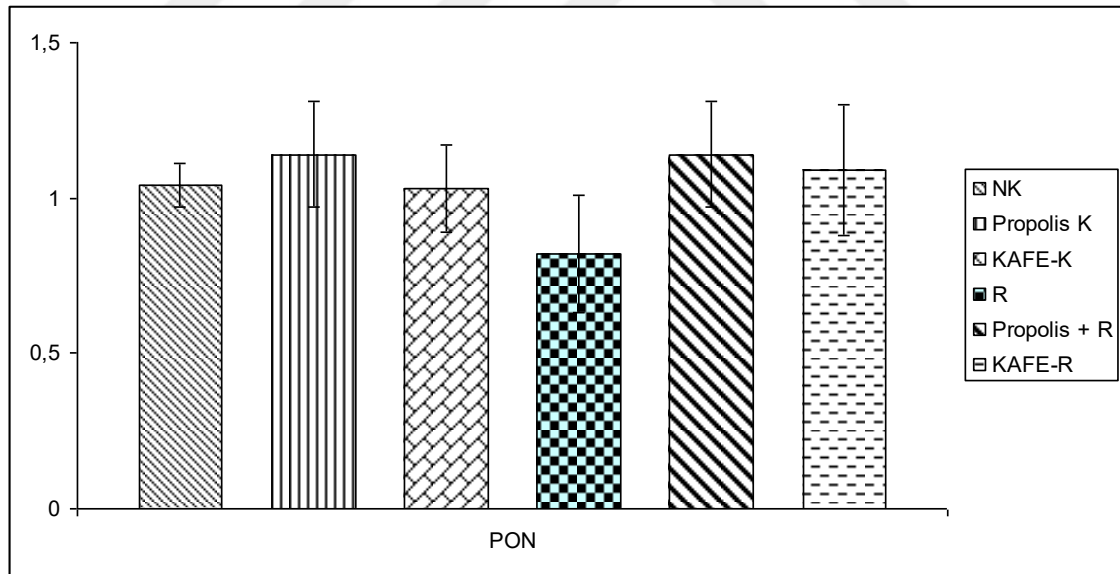
Tablo 5. Total SH için Tukey LSD analizi sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
Total SH	Propolis + R	NK	0.012	0.0001*
		Propolis-K	0.011	0.0001*
		KAFE-K	0.010	0.001*
		R	0.007	0.05*
		KAFE-R	0.009	0.001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde propolis + radyoterapi grubunda yer alan sıçanların total SH değerlerinin normal kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek ($p<0.001$), diğer gruplardan ise anlamlı şekilde daha düşük olduğu sonucuna varıldı ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre PON değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
PON	NK	8	1.04 ± 0.07	<0.05
	Propolis-K	8	1.14 ± 0.17	
	KAFE-K	8	1.03 ± 0.14	
	R	10	0.82 ± 0.19	
	Propolis + R	10	1.14 ± 0.17	
	KAFE-R	10	1.09 ± 0.21	

**Grafik 4.** Gruplara göre PON değerleri

Gruplar arasında PON değerleri açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (Tablo 7). Hangi gruplar arasında farklılığın ortaya çıktığını belirlemek için yapılan Post-Hoc (Tukey LSD) testinden elde edilen veriler Tablo 8'de gösterilmektedir.

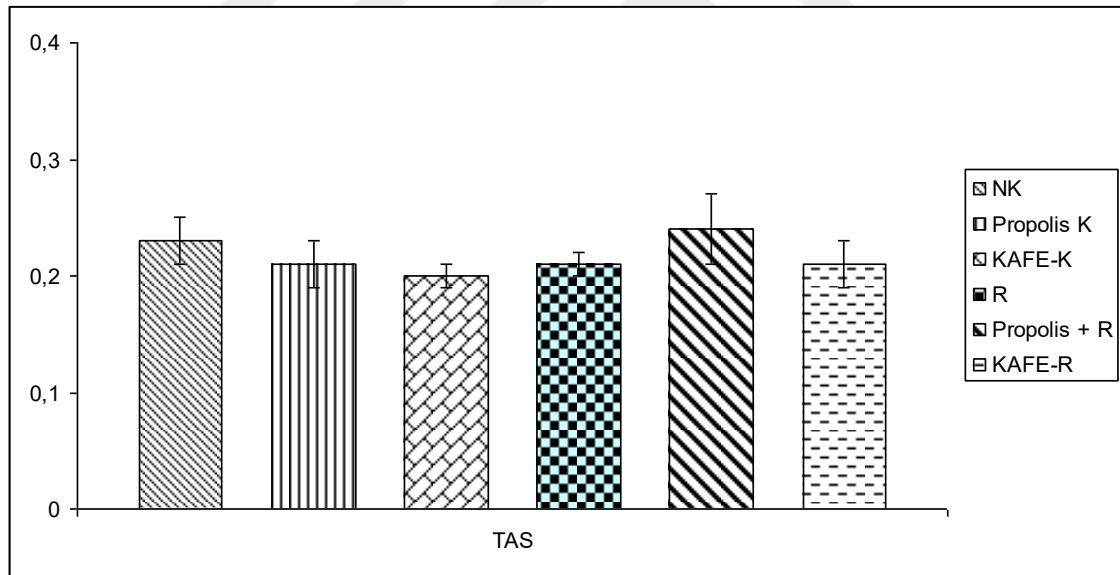
Tablo 7. Paraoksanaz için Tukey LSD analizi sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
PON	R	NK	-0.02	0.05*
		Propolis-K	-0.31	0.0001*
		KAFE-K	- 0.21	0.05*
		Propolis + R	-0.32	0.0001*
		KAFE-R	-0.26	0.001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde radyoterapi grubunda yer alan sıçanların PON değerlerinin NK, PK, KAFE-K, PR ve KAFE-R gruplarından anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre TAS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
TAS	NK	8	0.23 ±0.02	<0.05
	Propolis-K	8	0.21 ±0.02	
	KAFE-K	8	0.20 ±0.01	
	R	10	0.21± 0.01	
	Propolis + R	10	0.24 ± 0.03	
	KAFE-R	10	0.21 ± 0.02	

**Grafik 5.** Gruplara göre TAS değerleri

Total antioksidan status değerleri açısından gruplar arasında farklılığın olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizinden elde edilen sonuçlar Tablo 9'da görülmektedir. Buna göre gruplar arasında TAS değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu bulundu ($p<0.05$). Tespit edilen farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan Post-Hoc (Tukey LSD) testi ile Tablo 10'daki sonuçlar elde edildi.

Tablo 9. Total oksidan status için Tukey LSD analizi sonuçları

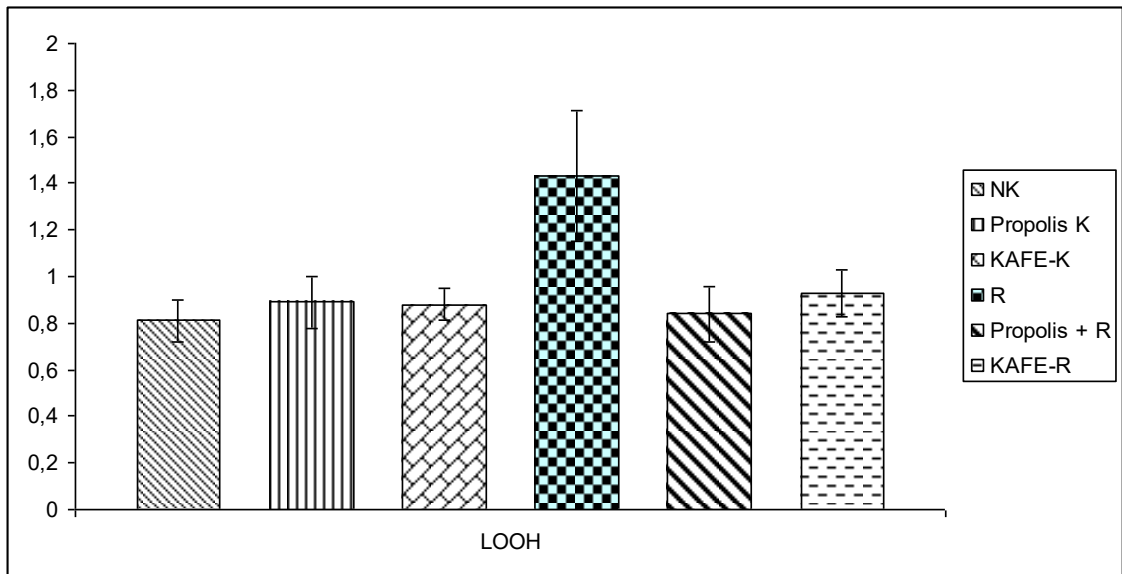
Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
TAS	NK	KAFE-K	0.025	0.05*
	Propolis-K	Propolis + R	-0.027	0.05*
	KAFE-K	Propolis + R	-0.036	0.005*
	R	Propolis + R	-0.031	0.005*
	KAFE-R	Propolis + R	-0.027	0.01*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde normal kontrol grubunda yer alan sıçanların TAS değerlerinin KAFE'nin kontrol grubundan ($p = 0.03$), PK grubunun PR grubundan ($p = 0.015$); KAFE'in verilen kontrol grubunun PR grubundan ($p = 0.02$); PR grubunun R grubundan ($p = 0.03$); PR grubunun KAFE-R grubundan ($p = 0.01$) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu sonucuna varıldı (Tablo 10).

4.2. Oksidan Parametrelere İlişkin Bulgular

Tablo 10. Gruplara göre LOOH değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
LOOH	NK	8	0.81 ± 0.09	<0.001
	Prpolis-K	8	0.89 ± 0.11	
	KAFE-K	8	0.88 ± 0.07	
	R	10	1.43 ± 0.28	
	Prpolis + R	10	0.84 ± 0.12	
	KAFE-R	10	0.93 ± 0.1	

**Grafik 6.** Gruplara göre LOOH değerleri

Gruplara göre lipid hidroperoksid değerleri arasında fark olup olmadığını belirlemek için yapılan tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) neticesinde gruplar arasında

önemli farklılık olduğu sonucuna varıldı ($p < 0.05$) (Tablo 11). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu ortaya çıkartmak için Post-Hoc (Tukey LSD) analizi sonucunda Tablo 12'de görülen değerler elde edildi.

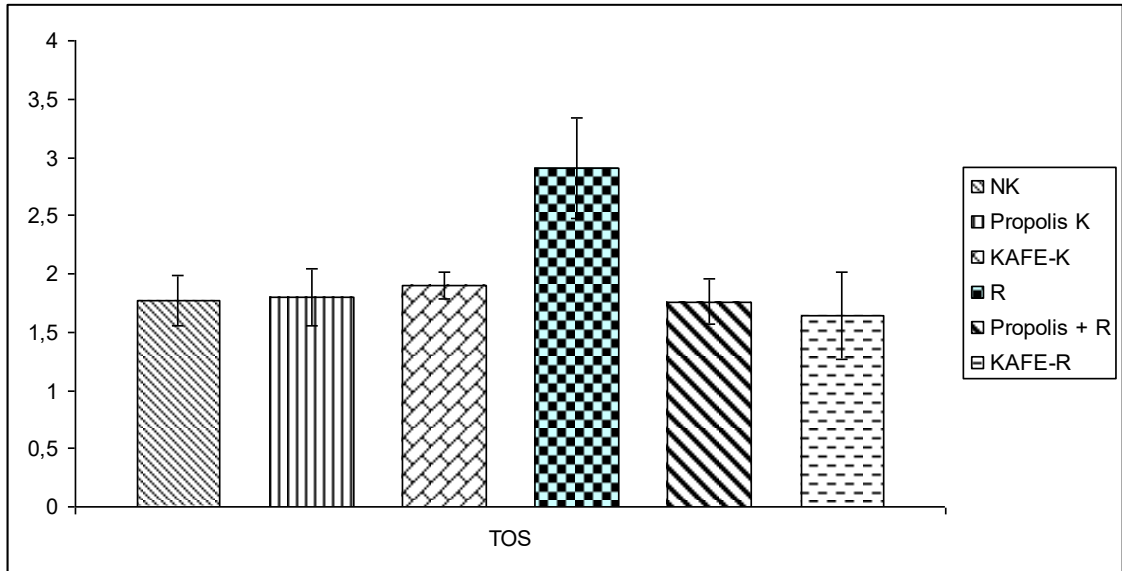
Tablo 11. Lipid hidroperoksit için Tukey LSD analizi sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
LOOH	R	NK	0.626	0.0001*
		Propolis-K	0.539	0.0001*
		KAFE-K	0.555	0.0001*
		Propolis + R	0.595	0.0001*
		KAFE-R	0.501	0.0001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde R grubunda yer alan sıçanların LOOH değerlerinin diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ($p < 0.001$) tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplara göre TOS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
TOS	NK	8	1.77 ± 0.21	<0.001
	Propolis-K	8	1.80 ± 0.24	
	KAFE-K	8	1.90 ± 0.11	
	R	10	2.91 ± 0.43	
	Propolis + R	10	1.76 ± 0.19	
	KAFE-R	10	1.64 ± 0.38	



Grafik 7. Gruplara göre TOS değerleri

Gruplara göre TOS değerleri açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan tek yönlü varyans analizi neticesinde Tablo 13'te görülen sonuçlar elde edildi. Tablodan da görüleceği üzere gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık söz

konusudur ($p<0.001$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu elde etmek amacıyla yapılan Post-Hoc (Tukey LSD) testi sonucunda ortaya bulgular Tablo 14'te gösterilmektedir.

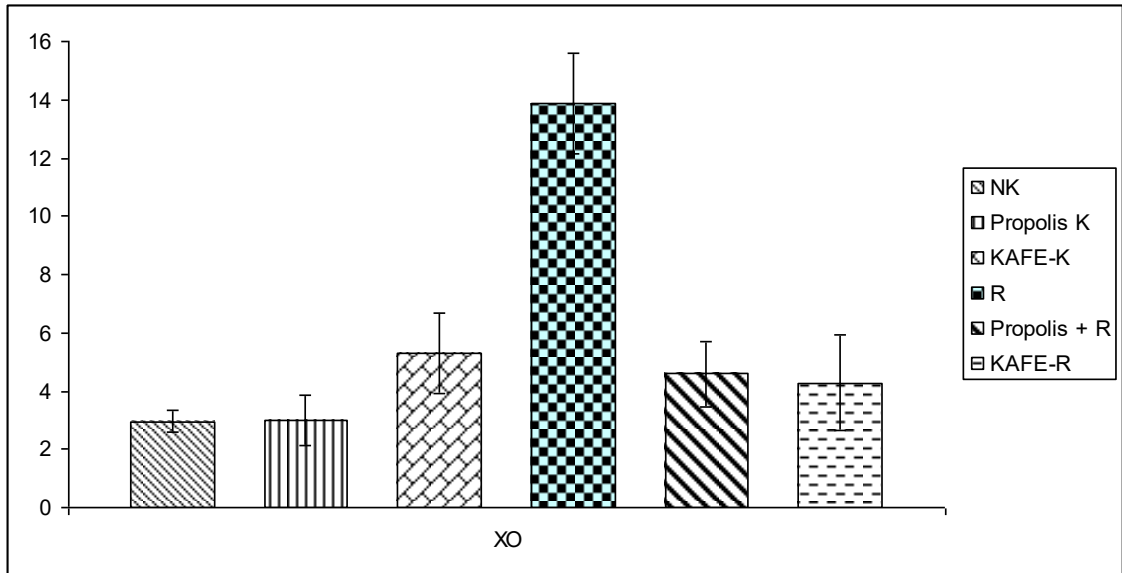
Tablo 13. Total oksidan status için Tukey LSD analizi sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
TOS	R	NK	1.147	0.0001*
		Propolis-K	1.111	0.0001*
		KAFE-K	1.012	0.0001*
		Propolis + R	1.156	0.0001*
		KAFE-R	1.275	0.0001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde R grubunda yer alan sıçanların TOS değerlerinin diğer gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 14).

Tablo 1. Gruplara göre XO değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
XO	NK	8	2.96 ± 0.35	<0.001
	Propolis-K	8	3.00 ± 0.85	
	KAFE-K	8	5.29 ± 1.37	
	R	10	13.87 ± 1.75	
	Propolis + R	10	4.59 ± 1.12	
	KAFE-R	10	4.26 ± 1.64	



Grafik 8. Gruplara göre XO değerleri

Gruplar arasında XO değerleri açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapmış olduğumuz tek yönlü varyans analizi sonuçları Tablo 15'teki gibidir. Tablo incelendiğinde XO değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu

sonucuna varıldı. Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için yapılan Post-Hoc (Tukey LSD) testi sonuçları Tablo 16'daki gibidir.

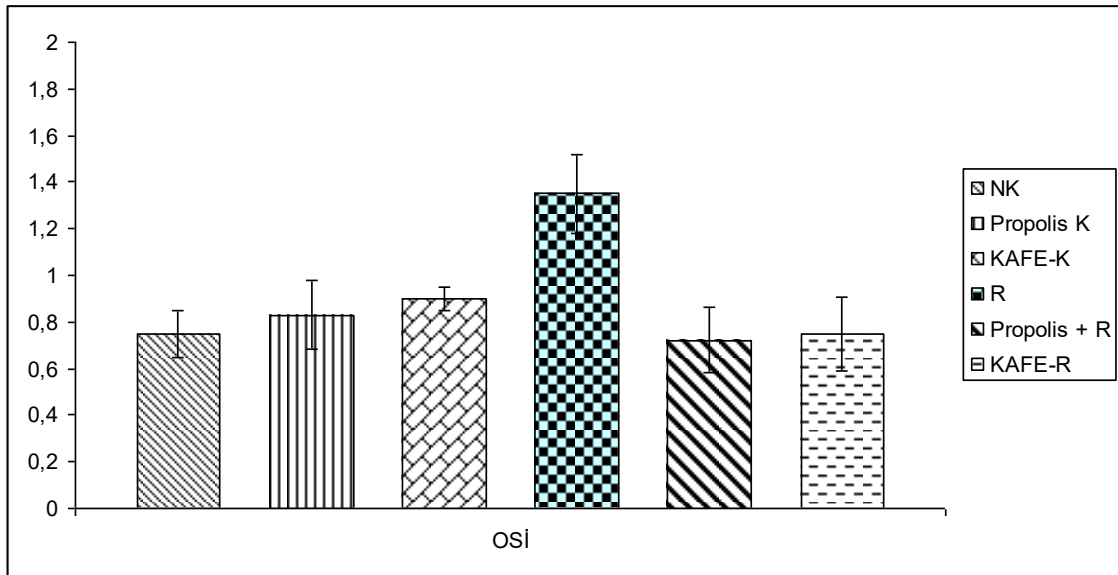
Tablo 2. Ksantin oksidaz için Tukey LSD analizi sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
XO	R	NK	10.53	0.0001*
		Propolis-K	10.49	0.0001*
		KAFE-K	9.95	0.0001*
		Propolis + R	9.68	0.0001*
		KAFE-R	10.20	0.0001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde radyoterapi grubunda yer alan sıçanların XO değerlerinin diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu oraya çıktı ($p<0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplara göre OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
OSİ	NK	8	0.75 ± 0.1	<0.05
	Propolis-K	8	0.83 ± 0.15	
	KAFE-K	8	0.9 ± 0.05	
	R	10	1.35 ± 0.17	
	Propolis + R	10	0.72 ± 0.14	
	KAFE-R	10	0.75 ± 0.16	



Grafik 9. Gruplara göre OSİ değerleri

Oksidatif stres indeksi değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılığın olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan istatistiksel analiz sonucunda Tablo 17'deki veriler elde edildi. Tablodan da görüldüğü gibi OSİ değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p<0.05$). Farklılığın

hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan Post-Hoc (Tukey LSD) testinden elde edilen sonuçlar Tablo 18'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Oksidatif stres indeksi için Tukey LSD analizi sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
OSİ	NK	KAFE-K	-0.01	0.05*
		R	-0.06	0.0001*
	Propolis-K	R	-0.05	0.0001*
		R	-0.44	0.0001*
	KAFE-K	Propolis + R	0.18	0.01*
		KAFE-R	0.15	0.05*
	R	Propolis + R	0.63	0.0001*
		KAFE-R	0.6	0.0001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde normal kontrol grubunda yer alan sıçanların OSİ değerleri KAFE'in verilen kontrol grubundan ($p = 0.039$) ve R grubundan anlamlı şekilde daha düşük ($p < 0.0001$); propolis verilen kontrol grubunda yer alanları R grubundan anlamlı şekilde daha düşük ($p < 0.0001$); KAFE'in verilen kontrol grubunun OSİ değeri R grubundan anlamlı şekilde daha düşük ($p < 0.0001$), PR grubundan ($p = 0.009$) ve KAFE + R grubundan ($p = 0.025$) daha yüksek; R grubunda yer alanların OSİ değeri PR grubundan ($p < 0.0001$) ve KAFE + R grubundan ($p < 0.0001$) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 18).

5. TARTIŞMA

Günümüzde son derece yaygın olan kanser tedavisinin vazgeçilmez yöntemlerinden birisi radyoterapidir. Radyoterapi kanser hastalarının yaklaşık 2/3'üne uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemiyle etkin fokal kontrolün sağlanması için gereken toplam doza çıkılırken radyasyoterapinin uygulandığı alan içerisindeki normal sağlıklı dokularda da hasar meydana gelebilmektedir. Bu da dokunun radyasyona karşı duyarlılığıyla ilişkilidir. Bu nedenle de radyasyonun pek çok canlı sistem ve organ üzerine oluşan etkileri hakkında bilgi sahibi olunması son derece önem arz etmektedir. Hücre ve dokulara iyonize radyasyonun sonucu ortaya çıkan yan etkilerinin incelenmesi radyoterapideki önemli konular arasında yer almaktadır (2).

Bazı olgularda radyasyonun kanserdeki en iyi tedavi yöntemi olabileceği ifade edilmektedir. Yukarıda da ifade edildiği üzere malign hücreleri yok etmenin yanı sıra uygulanan bölgedeki normal sağlıklı hücre ve dokularda da hasarlara yol açabilen radyoterapinin ağır yan etkileri söz konusudur. Radyasyonun negatif biyolojik etkileri hücre hasarının oluşması ve zararlı sitotoksik etkilere yol açan oksidatif stresle beraber ortaya çıkan H_2O_2 , OH^\bullet ve $O_2^{\bullet-}$ 'i kapsayan ROT'nin üretimidir (136,137).

Radyoterapinin bu şekilde yan etkilerini azaltmak için radyoprotektörler kullanılmaktadır. Bunlar arasında propolis ve propolisin etkin maddesi olan KAFE son derece önemlidir. KAFE propolisin içindeki biyolojik olarak aktif olan bir moleküldür (138-140).

Propolis ise tıbbi olarak insanların dikkatini binlerce yıl önce çekmiş olup eski çağlarda Avrupa, Kuzey Afrika, Mısır, Yunan ve Romalılar tarafından yaygın olarak kullanılmıştır. Propolisin farmakolojik olarak en etkili bileşikleri flavanoid grubu çeşitli fenolik ve aromatiklerdir (141,142). Propolis içinde yoğun olarak bulunan flavanoidler oldukça güçlü antioksidanlardır. Antioksidanlar da serbest radikalleri tutma özelliğinde olup böylelikle lipidleri korurlar ve vitamin C gibi diğer bileşiklerin oksitlenmesini ve yıkılmasına mani olurlar. Propolisin aktif bileşeni KAFE'in sitotoksik, antiinflamatuvar, antioksidan etkisi antiviral, antikarsinojenik, analjezik, yara iyileşmesini hızlandırıcı ve

immünomodülatör etkileri söz konusudur (144-156). KAFE'in antioksidan etkisi nedeniyle koruyucu etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalar ile de gösterilmiştir (2, 140,144,157).

İlhan ve ark. (158) tavşanlar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada iyonize radyasyon hasarına karşı KAFE'in ve metil prednizolonun koruyucu etkisini ve spinal kord dokusunda SOD, MDA ve CAT enzim aktivitelerini ve histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Yapılan çalışmada KAFE'in grubunda yer alan tavşanlarda MDA düzeylerinin metil prednizolon grubuna kıyasla bariz şekilde düşük olduğu ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da KAFE grubunda yer alan tavşanlarda doku hasarı olmadığı bildirilmiştir.

Vücutta bilhassa iskemi sırasında ATP'den hipoksantin oluşmakta hipoksantin de daha sonra ksantine indirgenmektedir. İskemi sırasında yoğun olarak sentezlenen ksantin de reperfüzyonla ortaya oksijen sağlanmasının ardından XO tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile ürik asite dönüşür (159).

Ksantin oksidaz enzimi, vücutta ksantin ve hipoksantinden O_2^- anyon radikalinin üretiminin önemli bir kaynağıdır. Çalışmamızda elde edilen veriler, sadece radyoterapi alan grupta XO aktivitesi diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu, aynı derecede yüksekliğin propolis + R ve KAFE + R gruplarında gözlenmediği ve hem propolis hemde KAFE'nin ratların dil dokusunda iyonize radyasyonun zararlı etkilerinden dolayı oluşabilecek ROT ve RNT oluşumunu artıran XO ve vb endojen kaynakların aktivitelerini azalttığı ve söz konusu dokuyu bu zararlı etkilerden koruduğu göstermektedir.

Lipit peroksidasyonu, önemli bir hücre hasarıdır. Peroksidasyon sonucu hücre zarın yapısında bulunan poliunsature yağ asitlerin oksidasyonu lipit yapısında değişikliklere sebep olmakta, zar yapı ve işlevinin bozulması yoluyla oluşan ROT, RNT ve diğer zararlı moleküllerin hücre bileşenlerinin oksidasyonuna ve dolayısıyla hücre hasarına yol açtığı literatürlerde ifade edilmektedir. İyonize radyasyona bağlı oluşan bu zararlı moleküller ve oksidatif/nitrozatif stres, in vivo olarak da pek çok çalışmanın konusu olmuştur (1,2, 160, 161). Meydana gelen bu zararlı maddelerin değişken yapıları nedeniyle doğrudan ölçülmesi oldukça çok zor ve pahalı bir konudur. Çalışmalarda esas olarak, oksidasyon sonucu oluşan ürünlerin oluşumundaki artışları gösteren

biyokimyasal parametreler ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. İyonize radyasyon sonucu canlılarda oluşan oksidatif stres, TOS, LOOH, MDA, 4-HNE ve hekzan vb birçok lipid peroksidasyon ürünlerini ölçen parametrelerdeki artışlarla araştırılmaktadır. Bu çalışmada TOS, LOOH ve OSİ parametreleri ölçülerek lipid peroksidasyon hasarının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Radyoterapi alan grupta ölçülen TOS, LOOH ve OSİ değerleri, diğer tüm grupların değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı derecede yüksekliğin propolis+ R ve KAFE+R gruplarında bulunmadığı ve bu iki maddenin iyonize radyasyonun zararlı etkilerinden dil dokusunda oluşabilecek muhtemel oksidatif hasara karşı bu dokuyu koruduğu ve antioksidan etki göstererek dokuda ROT, RNT ve diğer zararlı maddelerin oluşumunu engellediğini göstermektedir.

Canlılar enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma mekanizmalarına sahiptirler. Non enzimatik savunmada görev alan antioksidanlar vitaminler, tiyoller ve daha küçük oranlarda yer alan redüktant maddelerdir. Bunları ayrı ayrı ölçmek, yoğun bir emek, uzun zaman ve önemli ekipmanlara ihtiyaç vardır. Bunun yanında ayrıca çok masraflı bir iş olup bunların etkisi toplamsaldır. Total antioksidan status parametresi gibi tek bir test kullanılarak bunların yaklaşık etkileri tespit edilebilir (136). Bu çalışmada, propolis + R grubundaki TAS değerleri normal kontrol grubu hariç diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu tespit edildi.

Çalışmada ölçülen total SH seviyeleri, az miktarda serbest bulunan ve vücudun önemli bir non-enzimatik antioksidan molekülü olan GSH' tan gelmekle birlikte başta albümin olmak üzere proteinlerde bağlı bulunan total SH gruplarından meydana gelmektedir. Bu SH grupları oksidasyona karşı son derece hassas olup, oksidatif stresle disülfide dönüşmektedirler (160). Çalışmamızda propolis + R grubundaki total SH değerleri diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğunu tespit edildi.

Paraoksonaz plazma antioksidan enzimlerinden biri olup karaciğerden sentezlenir ve HDL kolesterole bağlı olarak dolaşım sistemine verilir. LDL kolesteoldeki lipid hidroperoksitleri hidroliz ederek yağların oksidasyonunu önleyerek ve bunun sonucunda ateroskleroza karşı koruyucu önemli bir enzimdir (161). Bu çalışmada, R grubunda PON değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer tüm gruplardan daha düşük

olduğu tespit edildi. Fakat ARE ve CER aktiviteleri açısından gruplar arasındaki kıyaslamada herhangi bir fark bulunmadı.

Yılmaz ve ark. (162) streptozosin ile diyabetik sıçanların karaciğerinde SOD, CAT ve MDA düzeylerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada diyabetik sıçanların karaciğerinde MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, KAFE'in grubunda da kontrol grubuyla aynı düzeyde kaldığı bildirilmiştir. KAFE tedavisinin uygulandığı grupta yer alan sıçanların karaciğerinde SOD ve CAT aktivitelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. KAFE serbest oksijen radikallerini temizleyici etkiye sahip olduğundan sıçanların karaciğerinde CAT ve SOD aktivitelerinde artışı engellediği ifade edilmiştir.

Koçer ve ark. (161) yapmış oldukları çalışmada iyonize radyasyon verdikleri grupta MDA düzeylerinde artış, SOD düzeylerinde azalma ve GSH-Px aktivitesinde artış olduğunu ifade etmişlerdir. Antioksidan verilmiş olan grupta ise MDA düzeyinde düşüş olduğu, SOD ve GSH-Px enzimin aktivitelerinde ise artış olduğu belirtilmiştir.

Taysi ve ark. (162) tarafından yapılan çalışmada iyonize radyasyon verilen grupta oksidatif stres göstergelerinden MDA düzeyi ve XO enzim aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Buna karşın melatonin alan grupta ise TSSA, NSSA, GR, GST enzim aktivitelerine yükselme eşlik ettiği bildirilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada total kafa ışınlaması yapılan sıçanların dil dokusunda oksidan/antioksidan sistem üzerine propolis ve KAFE'in etkisi araştırılmıştır. Yapılan alışma neticesinde propolis ve KAFE'in oksidan parametrelerde radyasyon grubuna göre azalma olduğu, buna karşın antioksidan parametrelerde ise artış olduğu tespit edilmiş olup bu sonuçlar yukarıda belirtilen çalışmalar ile paralellik arz etmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, propolis ve KAFE'nin sıçanların dil dokusunda iyonize radyasyona karşı koruyucu etkilerinin olup olmadığını tespit etmek için TAS, TOS, OSI, PON, ARE, SER, total SH, LOOH ve XO parametreleri ölçülerek araştırmayı amaçladık. Propolis ve KAFE verilen her iki grupta oksidatif stres parametrelerinden olan LOOH, TOS, OSI seviyeleri ve XO aktiviteleri radyoterapi grubundan istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz bu bulgulara göre sıçanlarda iyonize radyasyona bağlı dil dokusunda oluşabilecek ROT, RNT ve diğer zararlı moleküllerin sebep olacağı hasara karşı bu iki maddenin antioksidan etki sergilediklerini göstermektedir. Bu çalışma, propolis ve propolisin biyolojik olarak aktif bileşeni olan KAFE'nin radyoprotektif birer ajan olarak etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir, fakat elde edilen bu verilerin doğruluğunun sağlanması için destekleyici daha ileri moleküler ve biyokimyasal araştırmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Taysi S, Khaleel Abdulrahman Z, Okumus S, Demir E, Demir T, Akan M, Saricicek E, Saricicek V, Aksoy A, Tarakcioglu M. The Radioprotective Effect of Nigella Sativa on Nitrosative Stress in Lens Tissue in Radiation-Induced Cataract in Rat. *Cutan Ocul Toxicol*, 2015;34(2):101-106.
2. Demir E, Taysi S, Al B, Demir T, Okumus S, Saygili O, Saricicek E, Dirier A, Akan M, Tarakcioglu M, Bagci C. The effects of nigella sativa oil, thymoquinone, propolis and caffeic acid phenethyl ester on radiation-induced cataract. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2016;128(8): 587-595.
3. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology* 2006;141(2):312-22.
4. Halliwell B. Free radicals and antioxidants-quo vadis?". *Trends in Pharmacological Sciences* 2011; 32(3):125-30.
5. Üstün K, Taysı S, Sezer U, Demir E, Baysal E, Demir T, Sarıçiçek E, Alkış H, Senyurt SZ, Tarakçıoğlu M, Aksoy N. "Radio-protective effects of Nigella sativa oil on oxidative stress in tongue tissue of rats". *Oral Disease*, 2014; 20:109-113.
6. Bankova VS, De Castro SL, Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*. 2000; 31:3-15.
7. Akyol S, Armutçu F, Yiğitoğlu MR. Propolisin aktif bileşenlerinden kafeik asit fenetil ester'in (cape) bazı nörolojik hastalık ve acillerde kullanılması. *Spatula DD*. 2011;1(1):37-42.
8. Perez Carlos A. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2008;13.
9. Khan Faiz M. Physics of Radiation Therapy, 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2003;3-4.
10. Smith H and Stather J. Biological effects of ionising radiation. In: Kaul A, Becker D (eds) Landolt-Börnstein- Group VIII Advanced Materials and Technologies, Radiological Protection. Springer, Berlin 2006.
11. Beyzadeoğlu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidenberg. 2010; 3-5,83-88.
12. Mercantepe T. Gamma radyasyonun neden olduğu mide mukozası hasarına karşı curcumin ve amifostinin koruyucu etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde

incelenmesi. 2008, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 66 sayfa, Edirne (Prof.Dr. Mehmet Kanter).

13. Tubiana M, Dutreix J. Introduction to radiobiology. Taylor&Francis, 1990.
14. Kelle İ. Radyoprotektif etkili ajanlar. Dicle Tıp Derg 2008;35(1):69-76.
15. Mazon J, Locoche T, Maugis A. Kanserde ışınlama teknikleri. Uzal C. Öncü Limited, Ankara, 1995;7-60.
16. Toplan S. İyonizan Radyasyonun biyolojik etkileri. Erişim: <http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/serife-selmin-toplan/011%20iyonizan%20Radyasyonun%20Biyolojik%20Etkileri-Prof.%20Dr.pdf>
17. Serhatlıoğlu S, Oğur E, Ozan AT, Gürsu F, Gödekmerdan A, Ayar A. İyonizan radyasyonun radyoloji çalışanlarının bağışıklık düzeyleri ve kan biyokimyası üzerine etkileri. Tanısal ve girişimsel radyoloji. 2004;10(2):97-102.
18. Ayala M, Strid H, Jacobsson U, Söderberg G. p53 expression and apoptosis in the lens after ultraviolet radiation exposure. Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2007; 48:4187–419.
19. Bolus NE. Review of common occupational hazards and safety concerns for nuclear medicine technologists. J Nucl Med Technol. 2008; 36:11-17.
20. Hall EJ, Cox JD. Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy: In: Moss, William T. Moss, James D. Cox, eds. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 7th Edition. St. Louis. Mosby-Year Book, Inc., USA, 1994 Chapter:1, pp: 3-66.
21. Awwad HK. Radiation Effects on Normal Tissues: General Principles, In: Radiation Oncology: Radiobiological and Physiological Perspectives, Kluwer Academic Publishers, 1990, Dordrecht/Boston/London, Chapter III.1, pp:109-127.
22. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. Radiat. Res. 2000; 153:357–370.
23. Robbins MEC, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review. Int. J. Radiat. Biol. 2004; 80:251–259.
24. Withers RH, McBride WH. Biologic Basis of Radiation Therapy, In: Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd Edition; edited by Perez CA, Brady LW. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Copyright 1997 Chapter 2, pp:79-118.
25. Harman D. Aging and oxidative stress. Journal of the International Federation of Clinical Chemistry/IFCC, 1999;(10): 24–47.
26. Davies M J. and Dean RT. Radical-Mediated Protein Oxidation. From Chemistry to Medicine, Oxford University Press, Oxford. 1997, 443 pp.

27. Orr WC. and Sohal RS. Extension of life-span by over expression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 1994;(263): 1128–1130.
28. Hermes-Lima M. and Zenteno-Savín T. Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress. *Comp. Biochem. Physiol*, 2002;(133C): 537–556.
29. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Neut Rev*, 1994;52:235–65.
30. Akkuş T. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995: 1-80.
31. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2006;160: 1-40.
32. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007; 39: 44-84.
33. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri, 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2000.
34. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutation Research*, 2004; 567: 1-61.
35. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *The Biochemical Journal*, 1984;219: 1-14.
36. Bayır Y. *Usnea Longissima* Ach. Liken Türünden İzole Edilen Difraktaik Asit'in İndometazin Ülseri Üzerine Koruyucu Etkisi ve İn-Vivo Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması. 2004, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 113 sayfa (Yrd.Doç.Dr. Fehmi Odabaşoğlu)
37. Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview. *Int J Neurosci*, 1988;40: 13-18.
38. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*, 1990;186: 1-85.
39. Mahadik SP, Scheffer RE. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1996; 55: 45-54.

40. Solduk L. Akut Ağrı Yönetiminin Lenfosit Dna Hasarı Ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. 2013, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 67 Sayfa, Şanlıurfa (Doç.Dr. Özgür Söğüt)
41. Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Laboratory Investigation*, 1982; 47: 5-18.
42. Szelenyi I, Brune K. Possible role of oxygen free radicals in ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 1988;33: 865-871.
43. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası 24. baskı, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), Barış Kitabevi, İstanbul, 1996.
44. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxida in the human body. *FEBS Letter*, 2000;486: 10-13.
45. Cheeseman KH. and Slater TF. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br. Med. Bull.* 1993;49(3);481-93.
46. Song O. Oxidative Stress: A Theoretical Model or Biological Reality. *C. R. Biologies*, 2004;327: 649-662.
47. Nordberg J. and Arner ESJ. Reaktive Oxygen Species, Antioxidans, and the Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biol. Med*, 2001;31:1287-1312.
48. Deaton CM. and Marlin DJ. Exercise-Associated Oxidative Stress, *Clin. Tech. Equine Pract.* 2003;2(3): 278-291.
49. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, Mccord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*, 1987;107(4):526 45
50. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002;33(2):110-118
51. Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higs, E.A. Nitric oxide. *Physiology, patophysiology, and pharmacology. J Pharmacol Review*, 1991;43(29): 109-37.
52. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase in mammals. *J Biochem*, 1994;298 (12): 249-58.
53. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem*, 1993;268 (7): 123-5.
54. Uğurcu V. Diyaliz hastalarında arjinin ve arjinin ürünlerinin düzeyleri. 2013, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 80 sayfa, Konya (Prof.Dr. Ali Ünlü)
55. Aktan ÖA, Yalçın SA. Ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen metabolites and the surgeon. *Turkish J of Medical Sciences*, 1998;28: 1-5

56. Greenwald RA. Oxygen radicals, inflammation and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1991;20: 219-40.
57. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *The British Journal of Surgery*, 1994;81(5):637-47.
58. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, 1993; 329: 2002-11.
59. Özkan M, Dweik R. Nitric oxide and airway reactivity. *Clin Pulm Med*, 2001;8:199-206.
60. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik oksitin fonksiyonları ve toksik etkileri. *Palme yayınevi*, 1-56, Ankara, 2003.
61. Demiryurek AT, Cakici I, Kanzik I. Peroxynitrite: A putative cytotoxin. *Pharmacol Toxicol* 1998; 82:113-7.
62. Gow AJ, Thom SR, Ischiropoulos H. Nitric oxide and peroxynitrite-mediated pulmonary cell death. *Am J Physiol* 1998;274: L112-8
63. Sampson JB, Rosen H, Beckman JS. Peroxynitrite-dependent tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase, myeloperoxidase, and horseradish peroxidase. *Methods Enzymol* 1996; 269:210-8.
64. Royall JA, Beckman JS, Kooy NW. Peroxynitrite and other nitric oxide-derived oxidants. In: Zapol WM, Bloch KD, editors, *Nitric Oxide and the Lung*, New York, Marcel Dekker Inc., 1997, pp.223-46.
65. Eiserich JP, Cross CE, Jones AD, Halliwell B, van der Vliet A. Formation of nitrating and chlorinating species by reaction of nitrite with hypochlorous acid: A novel mechanism for nitric oxide-mediated protein modification. *J Biol Chem*, 1996;271:19199-208.
66. Boota A, Zar H, Kim YM, Johnson B, Pitt B, Davies P. IL-1 beta stimulates superoxide and delayed peroxynitrite production by pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 1996;271:L932-8.
67. Ho YS, Liou HB, Lin JK, Jeng JH, Pan MH, Lin YP, et al. Lipid peroxidation and cell death mechanisms in pulmonary epithelial cells induced by peroxynitrite and nitric oxide. *Arch Toxicol*, 2002;76:484-93.
68. Haddad IY, Crow JP, Hu P, Ye Y, Beckman J, Matalon S. Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A. *Am J Physiol*, 1994;267: L242-9.

69. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol*, 1997;10:1023-31.
70. Xia Y, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH, Zweier JL. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci*, 1996;93:6770-4.
71. Knepler JL Jr, Taher LN, Gupta MP, Patterson C, Pavalko F, Ober MD, et al. Peroxynitrite causes endothelial cell monolayer barrier dysfunction. *Am J Physiol*, 2001;281:C1064-75.
72. Hu P, Ischiropoulos H, Beckman JS, Matalon S. Peroxynitrite inhibition of oxygen consumption and sodium transport in alveolar type II cells. *Am J Physiol* 1994;266: L628-34.
73. Merenyi G, Lind J, Goldstein S, Czapski G. Peroxynitrous acid homolyzes into OH \cdot and NO $_2\cdot$ radicals. *Chem Res Toxicol*, 1998;11:712-3.
74. Persinger RL, Poynter ME, Ckless K, Janssen-Heininger YM. Molecular mechanisms of nitrogen dioxide induced epithelial injury in the lung. *Mol Cell Biochem* 2002;234-235:71-80.
75. Davidson CA, Kaminski PM, Wu M, Wolin MS. Nitrogen dioxide causes pulmonary arterial relaxation via thiol nitrosation and NO formation. *Am J Physiol* 1996;270:H1038-43.
76. Halliwell B, Gutteridge JMC. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trend Biochem Sci*, 1990;15: 129-35.
77. Prokal L, Yan LJ, Vera-Serrano JL. Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. *J Mass Spectrom*, 2007;42: 1583-9.
78. Rao RS, Moller LM. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics*, 2011;11: 4166-73.
79. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, and Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*, 2003;329:23-38
80. Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radical Biol Med*, 1995;18: 1033-77
81. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxy-deoxyguanosine and 8-Hydroxy-guanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymology*, 1999;300:156-66

82. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. *Faseb J.*, 2003;17: 1195-214
83. Hu JJ, Dubin N, Kurland D, Ma BL, Roush GC. The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. *Mutat Res.*, 1995;336: 193-201.
84. Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA, Allan JM, King RFGJ, Williams GI, and Wild CP. The effects of hOGG1 and glutathione peroxidase 1 genotype and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis*, 2000;21: 167-172.
85. Thornaley PJ, Vasak M. Possible role of metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress: kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochem Biophys Acta*, 1985;827: 35-44.
86. Kayış T. Diazinonun subletal konsantrasyonlarının *Pimpla turionellae* L.'nin eşey oranı ve bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri. 2010, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 109 sayfa, Adana (Prof.Dr. İskender Emre)
87. Halliwell B. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Radic Res.* 1996; 25:439-54.
88. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. A report of the panel on dietary antioxidants and related compounds, subcommittees on upper reference levels of nutrients and interpretation and uses of dietary reference intakes. Washington DC. National Academy Press. 2000;1-506.
89. Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol.* 1999; 37:949-62.
90. Gutteridge JMC, Halliwell B. Antioxidants in nutrition, health and disease. 1st ed. New York. Oxford University Press. 1994;123-4.
91. Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate.* 2001; 79:180-6.
92. Buhimschi IA, Buhimshi CS, Pupkin M et al. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189: 181-8.
93. Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences.* 2002; 27:483-6.

94. Zhao J, Liu XJ, Ma JW, and Zheng RL. DNA damage in healthy term neonate. *Early human development*, 2004;77(1): 89-98.
95. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition*. 2002;18: 872-9.
96. Rose RC, Bode AM. Biology of free-radical-scavengers- an evaluation of ascorbat. *FASEB J*. 1993; 7:1135-42.
97. Suh J, Zhu BZ, Frei B. Ascorbate does not act as a pro-oxidant toward lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med*. 2003; 34:1306-14
98. Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan*. 2005; 74:10-3.
99. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr*. 1989; 119:109-11
100. Keiichi Komeima, Brian S. Rogers, Lili Lu, and Peter A. Campochiaro: Antioxidants Reduce Cone Cell Death in a Model of Retinitis Pigmentosa. *PNAS* July 25, 2006 vol. 103 no. 30.
101. Lindley P, Card G, Zaitseva I, Zeitsev V, Reinhammer B, Lindgren J: Ceruloplasmin Revisited: Structural and Functional Roles of Various Metal Cation-Binding Sites *Biol. Inorg. Chem*. 1997, 2, 454 – 463.
102. Patt HM, Tyree EB, Straube RL. and Smith DE. Cysteine protection against X-irradiation. *Science*, 1949, 110, 213-4.
103. Dale WM. The effect of X-rays on the conjugated protein d-amino-acid oxidase. *Biochem. J.*, 1942, 36, 80-5.
104. Varanda EA, Tavares DC. Radioprotection: mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. *J. Venom. Anim. Toxins*, 1998; 4:5-21.
105. Fedorocko P, Mackova NO. Radioprotective effects of combination Broncho-Vaxom, a macrophage activator, and indomethacin, an inhibitor of prostaglandin production: a relationship to myelopoiesis. *Eur J Haematol*. 1996; 56:54-61.
106. Fedorocko P, Mackova NO. Combined modality radioprotection: enhancement of survival and hematopoietic recovery in gamma-irradiated mice by the joint use of liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE) and indomethacin. *Int J Immunopharmacol*. 1996; 18: 329-337.
107. Kelle, I. Radyoprotectif Etkili Ajanlar. *Dicle Tıp Dergisi*, 2008;35(1): 69-76

108. Floersheim GL. Radioprotective effects of calcium antagonists used alone or with other types of radioprotectors. *Radiat Res.* 1993;135: 438-439.
109. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, Salloum RM, Hautamaki RD, Plumley DA and Bland KI. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer.* 1990; 66:62-68.
110. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M, Plumley DA, Dolson DJ, Hautamaki RD, and Souba WW. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg.* 1990; 125:1040-1045.
111. El-Nahas SM, Mattar FE, and Mohamed AA. Radioprotective effect of vitamins C and E. *Mutation Research Letters,* 1993;301(2): 143-147.
112. Felemovicius I, Bonsack ME, Baptista ML, Delaney JP. Intestinal radioprotection by vitamin E(alpha-tocopherol). *Ann Surg.* 1995; 222:504-508.
113. Prasad KN. Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3:310-322.
114. Prasad KN. Rationale for using highdose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr.* 2004; 134: 3182-3183.
115. Mackova NO, Fedorocko P. Combined radioprotective effect of Broncho-Vaxom and WR-2721 on hemopoiesis and circulating blood cells. *Neoplasma.* 1995; 42:25-30.
116. Fedorocko P, Mackova NO, Brezani P, Kopka M. Administration of the bacterial extract Broncho-Vaxom enhances radiation recovery and myelopoietic regeneration. *Immunopharmacology.* 1994; 28:163-170.
117. Kalechman Y, Gafter U, Barkai IS, Albeck M, Sredni B. Mechanism of radioprotection conferred by the immunomodulator AS101. *Exp Hematol.* 1993; 21:150-155.
118. Horiuchi K, Miyamoto T. Radioreductive effect of bestatin (Ubenimex) in BALB/c mice. *Int J Radiat Biol.* 1992; 62: 73-80.
119. Johnstone PA, DeGraff WG, Mitchell JB. Protection from radiation-induced chromosomal aberrations by the nitroxide Tempol. *Cancer.* 1995; 75:2323-2327.
120. Aga H, Shibuya T, Sugimoto T, Kurimoto M, Nakajima SH. Isolation and Identification of Antimicrobial Compounds in Brazilian Propolis. *Biochem.* 1994; 58:945-946.

121. Bankova V, De Castro SL, Marcucci M. Propolis: Recent Advances in Chemistry and Plant Origin. *Apidologie*. 2000; 31:3-15.
122. Basnet P, Matsushige K, Hase K, Kadota S. Potent Antihepatotoxic Activity of Dicafeoyl Quinic Acids from Propolis. *Biol. Pharm. Bull.* 1996; 19:1479–484.
123. Sud'Ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova G, Sumbatyan NV, and Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS letters*, 1993;329(1-2), 21-24.
124. Orsolich N, Terzic S, Mihaljevic Z, Sver L, and Basic, I. Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2005;28(10): 1928-1933.
125. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*, 2002;73: 21-29.
126. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 2002;96(2): 67-202.
127. Fesen MR, Pommier Y, Leteurtre F, Hiroguchi S, Yung J, and Kohn KW. Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochemical pharmacology*, 1994;48(3): 595-608.
128. Da Cunha FM, Duma D, Assreuy J, Buzzi FC, Niero R, Campos MM, and Calixto JB. Caffeic acid derivatives: in vitro and in vivo anti-inflammatory properties. *Free radical research*, 2004;38(11): 1241-1253.
129. Philippe MA, Ruddell RG, and Ramm GA. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World journal of gastroenterology*, 2007;13(35): 4746.
130. Totan Y, Aydin E, Çekiç O, Cihan Daglioglu M, Borazan M, Daglioglu K, and Gültek A. Effect of caffeic acid phenethyl ester on corneal neovascularization in rats. *Current eye research*, 2001;23(4): 291-297.
131. Li D, Saldeen T, Romeo F, and Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 2000;102(16): 1970-1976.
132. Özyurt H, Irmak MK, Akyol Ö, and Söğüt S. Caffeic acid phenethyl ester changes the indices of oxidative stress in serum of rats with renal ischaemia–reperfusion injury. *Cell biochemistry and function*, 2001;19(4): 259-263.
133. Mahmoud NN, Carothers AM, Grunberger D, Bilinski RT, Churchill MR, Martucci C, and Bertagnolli MM. Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis*, 2000;21(5): 921-927.

134. Lee YJ, Liao PH, Chen WK, and Yang CC. Preferential cytotoxicity of caffeic acid phenethyl ester analogues on oral cancer cells. *Cancer letters*, 2000;153(1): 51-56.
135. İlhan A, Iraz M, Gurel A, Armutcu F, and Akyol O. Caffeic acid phenethyl ester exerts a neuroprotective effect on CNS against pentylenetetrazol-induced seizures in mice. *Neurochemical research*, 2004;29(12), 2287-2292.
136. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004; 37:277-285.
137. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82: 70–77.
138. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1983; 35:1126-1138.
139. Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998; 44: 2313-2319.
140. Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Anal Biochem*. 2004; 325:158-163.
141. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38:1103-1111.
142. Prajda N, Morris HP, and Weber G. Imbalance of purine metabolism in hepatomas of different growth rates as expressed in behavior of xanthine oxidase (EC 1.2. 3.2). *Cancer research*, 1976;36(12): 4639-4646.
143. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976; 72:248-254.
144. Uzar E, Acar A, Fırat U, Evliyaoğlu O, Alp H, Tüfek A, Yavuz C, Sinan Demirtaş, Taflıdemir N. Deneysel Serebral iskemi/Reperfüzyon Hasarında Kafeik Asit Fenetil Esterin Koruyucu Etkisi. *Türk Norol Derg* 2011; 17:131-6.
145. Pekmez H, Kuş İ, Çolakoğlu N, Zararsız İ, Ögetürk M, Sarsılmaz M. Sıçanlarda Sigara İnhalasyonu Sonucu Prefrontal Kortekste Oluşan Yapısal Değişiklikler Üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester (Cape)'in etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004; 13(3):18-25.
146. Tarek K. Motawi, Hebatallah A. Darwish, Azza M. Abd El Tawab. Effects of caffeic acid phenethyl ester on endotoxin-induced cardiac stress in rats: a possible mechanism of protection. *J Biochem Molecular Toxicology* 2011; 25(2):84-8.

147. Biray C, Gündüz C, Yılmaz B, Şahin F, Topçuoglu N. Propolis ve etken maddeleri olan kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve sinamik asit'in, insan t hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre dizisi (CCRF-CEM)'de sitotoksik ve apoptotik etkinliğinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2006;45(2): 83-92.
148. Hu F, Hepburn HR, Li Y, Chen M, Radloff SE, Daya S. Effects of ethanol and waterextracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol* 2005;100(3):276-83.
149. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, Lalenti A. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*. 2002;73 Suppl 1: S53-63.
150. Chen H, Tran JT, Anderson RE, Mandal MN. Caffeic acid phenethyl ester protects 661W cells from H₂O₂-mediated cell death and enhances electroretinography response in dim-reared albino rats. *Mol Vis*. 2012; 18:1325-38.
151. Song JJ, Lim HW, Kim K, Kim KM, Cho S, Chae SW. Effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on H₂O₂ induced oxidative and inflammatory responses in human middle ear epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(5):675-9.
152. Tekin A, Küçükkartallar T, Türkyılmaz S, Dinçkan A, Esen H, Ateş B, Yılmaz H, Kartal A. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Sepsis in Rats. *Inflammation*, 2008;31(4).
153. Abdallah FB, Fetoui H, Zribi N, Fakhfakh F, Keskes L. Protective role of caffeic acid on lambda cyhalothrin-induced changes in sperm characteristics and testicular oxidative damage in rats. *Toxicol Ind Health*. 2012;28(7):639-47.
154. Serarslan G, Altuğ ME, Konaş T. Kafeik Asid Fenetil Ester'in insizyonel Yara Modelinde Plazma Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Durum ve Nitrik Oksit Seviyesi Üzerine Etkisi. *Turkderm* 2007; 41:11-4.
155. Onera M, Kafadara İ, Guneya A, Halicia M, Deniz K, Turka Y, Argun M. Effect of intraarticular propolis in an experimental septic arthritis model. *J Pediatr Orthop B*. 2011;20(1):8-13.
156. Kamburoğlu K, Özen T. Farelerde Anadolu propolisinin analjezik etkisi. *Agri* 2011;23(2):47-50.
157. Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the nigella sativa L seed. *Int immunopharmacol* 2005;5: 1749-1770

158. İlhan A, Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Ciralik H, Akyol O. The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(4): 458-463
159. Sahin S, Sogut S, Ozyurt H, Uz E, İlhan A, Akyol O. Tissue xanthine oxidase activity and nitric oxide levels after spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits: comparison of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and methylprednisolone. *Neurosci Res Commun* 2002;31: 111-121
160. Kocer I, Taysi S, Ertekin MV, Karslioglu I, Gepdiremen A, Sezen O, Korkmaz S. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts: a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(4): 588-594
161. Taysi S, Memisogullari R, Koc M, Taylan A, Aslankurt M, Gumustekin K, Al B, Ozabacigil F, Yilmaz A and Ozder HT. Melatonin reduces oxidative stress in the rat lens due to radiation induced oxidative injury. *Int J Radiat Biol* 2008;84(10):803-808.
162. Yılmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I and Ozcelik N. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Mol Toxic* 2004;8(4):234-238.

8. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Patnos/Ağrı'da doğdum. İlkokulu köyde, Orta ve Lise öğrenimini Malazgirt'e tamamladıktan sonra 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünden mezun oldum. 2009-2011 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Analitik Kimya Anabilim Dalında tezli yüksek lisans yaptım. 2015-yılında da Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında Yüksek Lisansa başladım. İyi derecede İngilizce biliyor, Evli ve iki çocuk babasıyım.



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

TOPLANTI TARİHİ(Meeting Date)	TOPLANTI SAYISI(Meeting No)	TOPLANTI YERİ(Meeting Place)
02.01.2017	1	Temel Tıp Bilimleri

BAŞVURU BİLGİLERİ Application Information	Araştırmanın Başlığı Research Title	Total kafa ışınlaması yapılan sıçanlarda oksidatif, nitrosatif ve antioksidan sistem üzerine propolis ve kafeik asit fenetil esterinin etkisinin araştırılması
	Başvuru Tarihi Application Date	14.12.2016
	Protokol no Protocol no	2

KARAR BİLGİLERİ Decision	Karar No: 2017/2 Decision No: 2017/2
	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul (Accepted) <input type="checkbox"/> Red (Not Accepted) Prof. Dr. Seyithan TAYSI'nın yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, 05.2010-25 nolu Etik Kurul onayı ile yapılan çalışmanın dokularının kullanılması ve yeni canlı materyali kullanılmaması şartıyla başvurunun "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

Yürütücü Coordinator	Prof. Dr. Seyithan TAYSI Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ETİK KURUL BİLGİLERİ	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU YÖNERGESİ
ÇALIŞMA ESASI	

Ünvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	İlişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	E	<i>A. Tuncay Demiryürek</i>
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan Kaplan (Başkan Yardımcısı)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	E	E	
Prof. Dr. Behçet Al (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.	H	E	<i>Behçet Al</i>
Doç. Dr. İbrahim Halil Kılıç (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Biyoloji	H	E	<i>İbrahim Halil Kılıç</i>
Doç. Dr. Mehmet Kahraman (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Kimya	H	H	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Ebru Deniz Karlı (Üye)	GAÜN Diş Hekimliği F. Çene Cerrahisi AD.	H	E	<i>Ebru Deniz Karlı</i>
Yrd. Doç. Dr. Berna Kaya Uğur (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD	H	E	<i>Berna Kaya Uğur</i>
Öğr. Gör. Ahmet Sarper Bozkurt (Üye)	GAÜN Teknik Bilimler MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim	H	E	<i>Ahmet Sarper Bozkurt</i>
Veteriner Hekim Celal Özsöyler (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	#	KATILMADI
Tekniker Ahmet Özkul (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	<i>Ahmet Özkul</i>

E: Evet, H: Hayır