



T. C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İYONİZE RADYASYON UYGULANAN SIÇANLARIN BEYİN  
DOKUSUNDA NİTROZATİF STRES ÜZERİNE NİGELLA  
SATİVA’NIN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Adem AHLATCI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR

Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ      Prof. Dr. Seyithan TAYSI

Gaziantep  
2013



T. C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İYONİZE RADYASYON UYGULANAN SIÇANLARIN BEYİN  
DOKUSUNDA NİTROZATİF STRES ÜZERİNE NİGELLA  
SATİVA’NIN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Adem AHLATCI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR

Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ Prof. Dr. Seyithan TAYSI

Gaziantep  
2013

**T.C.**  
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BİYO FİZİK ANABİLİM DALI**

**İYONİZE RADYASYON UYGULANAN SIÇANLARIN**  
**BEYİN DOKUSUNDA NİTROZATİF STRES ÜZERİNE NİGELLA**  
**SATİVA’NIN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Adem AHLATCI**

Tez Savunma Tarihi:19.07.2013  
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.

**Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ**  
**BİYO FİZİK Anabilim Dalı Başkanı**

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

**Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ      Prof. Dr. Seyithan TAYSI**

**Tez Danışmanları**

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

**Tez Jürisi**

**İmzası**

**Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ**

**Yrd. Doç. Dr. Can DEMİREL**

**Yrd. Doç. Dr. Abdurahman KUZHAN**

## **BEYAN**

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

Adem AHLATCI

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında çok değerli yardımlarını gördüğüm tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Seyithan TAYSI ve Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ'a,

Bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Hüseyin KAYA ve öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Can DEMİREL'e,

Tez çalışmam sırasında göstermiş oldukları yardımlardan dolayı Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Ahmet DİRİER'e,

Tezimi hazırlama aşamasında önemli emeğini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Abdurahman KUZHAN'a ve Uzm. Dr. Hilal ALKIŞ'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli asistan arkadaşım Derya ÇAĞLAYAN ve fizikçi arkadaşlarım Şule BAZ ÇİFCİ ve Ali DEMİRCİ'ye,

Tez çalışmamın ışınlama aşamasındaki yardımlarından dolayı tekniker arkadaşlarım Mustafa ÇİLOĞLU ile Ramazan USLU'ya ve birlikte çalıştığım kliniğimizin diğer kıymetli tekniker, sekreter, hemşire ve personeline,

Her zaman olduğu gibi bu süreçte de sabır ve sevgisini, maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen eşim Ümmühan AHLATCI ve kızım Reyyan'a ve her türlü fedakarlıklarından dolayı aileme sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1. Radyasyonda Temel Kavramlar	5
2.2. İyonize Radyasyon Türleri	5
2.3. Radyasyon İle İlgili Temel Kavramlar	7
2.4. İyonize Radyasyonun Hücresel Etkisi	8
2.5. İyonize Radyasyonun Canlılar Üzerindeki Etkileri	12
2.6. Serbest Radikaller	14
2.7. Serbest Radikal Oluşum Kaynakları	16
2.8. Reaktif Oksijen Türleri	17
2.9. Reaktif Nitrojen Türleri	19
2.10. Serbest Radikallerin Etkileri	20
2.11. Antioksidan Savunma Sistemleri	22
2.12. Nitrik Oksit ve Beyin	25
2.13. Radyoprotektörler	26
2.14. Nigella Sativa	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
3.1. Çalışma Tasarımı	31
3.2. Hayvanlar ve Bakımı	32
3.3. İyonize Radyasyonun Uygulanması	32
3.4. Beyin Dokusunun Elde Edilmesi ve Süpernatantın Hazırlanması	33
3.5. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitelerinin Tayini	33
3.6. Nitrik Oksit Tayini	34
3.7. Protein Tayini	34
3.8. İstatistiksel Analiz	34
<b>4. BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>37</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>42</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>50</b>

## Tablo, Şekil ve Resimler

Tablo 1.....	11
Tablo 2.....	11
Tablo 3.....	35
Şekil 1 .....	6
Şekil 2.....	7
Şekil 3.....	36
Şekil 4.....	36
Şekil 5.....	37
Resim1 .....	28
Resim2.....	32
Resim 3.....	33

## SİMGE VE KISALTMALAR

ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
CAT	Katalaz
CCl <sub>4</sub>	Karbon tetraklorür
Co 60	Kobalt 60
ÇOY	Çörek otu yağı
DIM	Ditimokinon
DRF	Doz redüksiyon faktörü
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Dezoksiribonükleik asit
GR	Glutatyon redüktaz
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon-S-transferaz
Gy	Gray
H <sup>•</sup>	Hidrojen radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
İ.R.	İyonize radyasyon
i.p	İntraperitoneal
i.v	İntravenöz
LPO	Lipit peroksidasyonu
KBrO <sub>3</sub>	Potasyum bromat
LET	Lineer enerji transferi
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NEDA	N-naftiletilen diamin
NS	Nigella sativa
NO <sup>•</sup>	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
iNOS	İnflamatuvar nitrik oksit sentaz
Nnos	Nöronal nitrik oksit sentaz
OH <sup>-</sup>	Hidroksil radikali
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Singlet oksijen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Süperoksit radikali
OONO <sup>-</sup>	Peroksinitrit
PUFA	Poliansatüre yağ asitleri
RO <sup>-</sup>	Alkoksi radikali
ROO <sup>-</sup>	Peroksil radikali
ROT	Reaktif oksijen türleri
RNT	Reaktif nitrojen türleri
SH	Sülfhidril
SOD	Süper oksit dismutaz
TQ	Timokinon
u.v.	Ultraviyole
XO	Ksantin oksidaz



## ÖZET

### İYONİZE RADYASYON UYGULANAN SIÇANLARIN BEYİN DOKUSUNDA NİTROZATİF STRES ÜZERİNE NİGELLA SATİVA'NIN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Adem AHLATCI

Yüksek Lisans Tezi, Biyofizik Anabilim Dalı

Tez Danışmanları: Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ

Prof. Dr. Seyithan TAYSI

Temmuz 2013, 50 sayfa

Çalışmamızda amacımız, antioksidan etkisi birçok çalışma ile gösterilmiş olan Nigella sativa (NS)'nin beyin dokusunda iyonize radyasyona (İR) bağlı oluşabilecek oksidatif hasara karşı engelleyici etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Çalışmada sıçanlar; Standart Kontrol Grubu (Grup A, n=8), timokinon (TQ) için Kontrol Grubu (Grup B, n=8), Çörek Otu Yağı (ÇOY) için Kontrol Grubu (Grup C, n=8), İyonize Radyasyon Grubu (Grup D, n=10), Timokinon + İyonize Radyasyon Grubu (Grup E, n=10) ve Çörek Otu Yağı + İyonize Radyasyon Grubu (Grup F, n=10) olmak üzere toplam 6 gruptan (n=54) oluşturuldu. Kontrol grupları dışındaki grupların hepsine tüm kafaya ilk gün 5 Gy tek doz iyonize radyasyon uygulandı. ÇOY, ilk dozu ışınlamadan 1 saat önce olmak üzere 10 gün boyunca sıçanlara gavaj yoluyla verildi. TQ'un ise ilk dozu ışınlamadan 30 dk. önce olmak üzere 10 gün boyunca intraperitoneal olarak verildi. Çalışma sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek beyin dokusu örnekleri alındı. Alınan doku örneklerinden nitrik oksik sentaz (NOS) enzim aktivitesi, nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit (OONO<sup>-</sup>) seviyeleri gibi oksidan/antioksidan parametreler çalışıldı. NOS enzim aktivitesi açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve İR grubunda diğerlerinden yüksek bulundu (p<0.001). NO seviyesi açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve İR grubunda diğer gruplardan yüksekti (p<0.001). Peroksinitrit seviyesi açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve İR grubunda diğerlerinden yüksekti (p<0.001). İyonize radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda ÇOY ve TQ verildiğinde ise bu oranlar anlamlı düzeyde düşük tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda iyonize radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda NO, NOS ve OONO<sup>-</sup> düzeyleri gibi nitrozatif stres parametrelerinin daha yüksek bulunması, ÇOY ve TQ verildiğinde ise bu oranların anlamlı düzeyde düşük tespit edilmesi beyin dokusunda, oksidasyon durumunda ÇOY ve TQ maddelerinin antioksidan etki gösterdiğini desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidan, beyin, iyonize radyasyon, Nigella sativa ve nitrozatif stres.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECT OF NIGELLA SATIVA ON NITROSATIVE STRESS IN THE BRAIN TISSUE OF RATS EXPOSED TO IONISING RADIATION

Adem AHLATCI

Department of Biophysics

Supervisors: Yrd. Doç. Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ

Prof. Dr. Seyithan TAYSI,

July 2013, 50 pages

Aim of our study was to investigate the protective effect of Nigella sativa (NS), a known antioxidant agent investigated in previous studies, against radiation-induced oxidative damage in brain tissue.

A total of six study groups (n=54) were included in the study; Standard Control Group (Group A, n=8), Control Group of thymoquinone (TQ) (Group B, n=8), Control Group of Nigella sativa oil (Group C, n=8), Ionising Radiation alone Group (IR) (Group D, n=10), thymoquinone plus Ionising Radiation Group (Group E, n=10) and Nigella sativa oil plus Ionising Radiation Group (Group F, n=10). All of the groups except standard control group received 5 Gy ionising radiation in a single dose to total cranium. Nigella sativa oil was administered to the rats 1 hour before irradiation for the first dose and during ten days orally. TQ was administered 30 min before irradiation and during ten days intraperitoneally. At the end of the study, rats were sacrificed and brain tissues were removed. The oxidant/antioxidant parameters such as nitric oxide synthase (NOS), nitric oxide (NO) and peroxynitrite ( $\text{OONO}^-$ ) were determined. NOS enzyme activity was found to be statistically different among groups and was higher in IR group ( $p<0.001$ ). NO level was found to be statistically different among groups and was higher in IR group ( $p<0.001$ ). Also, peroxynitrite level was found to be statistically different among groups and was higher in IR group ( $p<0.001$ ). When NS and TQ were administered to the rats exposed to irradiation, these parameters were found lower.

As a result, in our study nitrosative stress parameters such as NO, NOS and  $\text{OONO}^-$  were found higher in the rats exposed to ionising radiation and after administration of NS oil and TQ these parameters were found decreased. These results suggest that NS oil and TQ have antioxidant effects on the brain tissue exposed to ionising radiation.

**Key words:** Antioxidant, brain, ionising radiation, Nigella sativa, nitrosative stress.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İyonize radyasyon birçok tümör çeşidinin tedavisinde etkili olup kanserli hastaların yaklaşık %50-60'ında tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1). Radyoterapinin amacı, normal dokuyu olabildiğince korumak, tümör dokusuna maksimum dozu vermektir. Radyoterapi dozu artırılırken, lokal tümör kontrolünde de buna paralel bir artış elde etmek mümkündür. Ancak, normal dokudaki komplikasyon riski de beraberinde artar. Tümör kontrolü, bir anlamda normal dokunun radyoterapiye toleransına bağlıdır (2,3).

İyonize radyasyonun temel etki mekanizması, DNA'da yaptığı hasara bağlı olarak hücre ölümüne neden olmasıdır. DNA'daki bu ölümcül hasarın oluşmasında direkt ve indirekt etki olmak üzere iki temel mekanizma vardır. DNA molekülünün fırlatılmış bir elektron ile direkt iyonizasyonu sonucu meydana gelebilir. Radyasyonun bu direkt iyonize etkisi hasarın bir bölümünden sorumludur. Asıl hasar yapan olaylar indirekt mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bilindiği gibi vücudumuzun % 80'nini su oluşturmaktadır. Radyoterapi alan hastalarda iyonize radyasyonun etkisine bağlı olarak su moleküllerinin parçalanması sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) ölümcül DNA hasarına sebep olmaktadır (4,5).

İyonize radyasyon sonucu serbest radikaller oluşmaktadır. Bu serbest radikaller yaşam için gereklidir. Serbest radikallerin üretimi ve detoksifikasyonu vücutta çok hassas bir denge ile kontrol edilmektedir. Bu moleküllerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge bozulmadığı sürece organizma bundan etkilenmemektedir. Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Bunun sonucunda, hücrel metabolizma işleyişi bozulur, hücrel yaşlanma, inflamatuvar hasarlar, oluşan moleküler yıkım ile birçoğu yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelir (6-8,10).

Radyasyona bağlı hasarı azaltmak için radyoprotektif ajanlar kullanılmaktadır (11-13). Radyoprotektörler, canlıyı radyasyona karşı koruyan ve daha dirençli hale getiren

koruyucu maddelerdir. Radyoprotektif etki ile serbest radikal ürünleri etkisiz hale getirilmeye çalışılır (14).

Çeşitli kimyasal bileşiklerin radyasyon hasarına karşı koruyucu etkileri üzerinde pek çok araştırma yapılmıştır. Bu koruyucu etkinlik insanlarda radyasyondan kaynaklanan hasarın azaltılabilmesi ve radyoterapinin yan etkilerine karşı profilaktik tedavi seçeneği sunması bakımından önemlidir. Günümüzde radyasyona bağlı gelişen istenmeyen etkilerin azaltılması, hatta ortadan kaldırılması; deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarla daha da önem kazanmaktadır.

Serbest radikallerin oluşturduğu olumsuzlukları giderebilmek için birçok çalışmada kullanılan bitkilerden biri olan *Nigella sativa* (NS, Çörek otu), Ranunculaceae (Düğün çiçekleri) familyasının bir türüdür. NS tohumunun esas etken maddeleri uçucu yağ asitlerinin temel aktif bileşeni olan timokinon (TQ) ve ditimokinon (DIM) içerdiği için antineoplastik aktivite, antibakteriyel, antifungal ve immun sistemi stimule edici etkiler göstermektedir. NS'nin yapısında bulunan yararlı birçok maddeden dolayı antioksidan özellik göstermektedir (15).

Yaptığımız literatür araştırmalarında şimdiye kadar, bir antioksidan olan NS'nin iyonize radyasyonla oluşturulan deneysel beyin dokusu hasarı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada amacımız; antiinflamatuvar, antioksidan ve antitümöral etkiye sahip çörek otu yağı ve ondan elde edilen timokinon'un iyonize radyasyonun beyin dokusunda oluşturduğu hasarı önlemede koruyucu etkisinin olup olmadığını ve nitrozatif stres parametreleri olan nitrik oksit sentaz enzim aktivitesi, nitrik oksit ve peroksinitrit seviyeleri üzerine muhtemel etkilerini araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Radyasyonda Temel Kavramlar**

Radyasyon, doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararsız halden kararlı hale geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar veya elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjiye denir. Radyasyonu en temel anlamda, ortamda yol alan veya saçılan enerji olarak da tanımlayabiliriz (16-18). İyonize ve iyonize olmayan olarak iki gruba ayrılır.

#### **2.1.1. İyonize Olmayan Radyasyon**

Düşük enerjili ya da iyonize olmayan radyasyon ise etkileştiği materyal içindeki atomları yeterli miktarda olmadığı zaman iyonize edemez ve sadece uyarmakla yetinir. İyonize olmayan radyasyona mikrodalgalar, görünür ışık, radyo dalgaları, kızılötesi ve (çok kısa dalga boyluları hariç) morötesi ışık gibi örnekler verilebilir (19).

#### **2.1.2. İyonize Radyasyon**

Her hangi bir nedenden dolayı atomdan bir elektron koparılması veya atoma bir elektron bağlanması sonucunda atomun elektriksel yük dengesi bozulur. Bu olaylara iyonizasyon ve iyonizasyon sonucunda oluşan atoma da iyon denir (20). Atom veya moleküllerden elektron koparabilecek kadar güçlü enerji seviyesine sahip radyasyona iyonize radyasyon denir (1). İyonize radyasyon bir ortama veya biyolojik sisteme girdiğinde ortamdaki atomlarla etkileşerek elektron koparır veya çarptıkları atomların elektronlarını koparmasalar bile daha yüksek enerji seviyesine geçirir. Bu olaylar, radyasyon enerjisinin ortam tarafından absorblandığını gösterir (15,16,21).

### **2.2. İyonize Radyasyon Türleri**

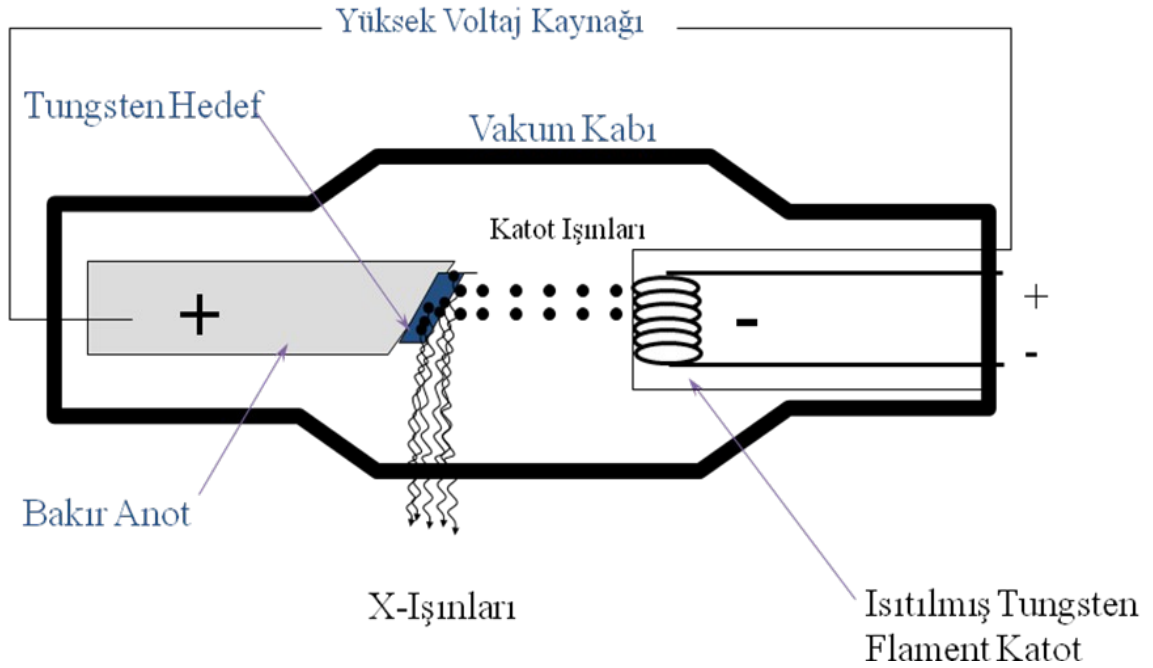
İyonize radyasyonlar elektromanyetik radyasyon ve parçacık tipi radyasyon olmak üzere ikiye ayrılırlar.

## 2.2.1. Elektromanyetik Radyasyon

Atomlardan çeşitli şekillerde ortaya çıkan enerji türleri ve bunların yayılma şekilleri elektromanyetik radyasyon olarak adlandırılır (22). Elektromanyetik radyasyon uzayda dalga hareketi ile saçılmakta ve foton adı verilen enerji paketçiklerinden oluşmaktadır. Elektromanyetik radyasyon X ışınları ve gama ( $\gamma$ ) ışınlarından oluşur (14,15,23).

### 2.2.1.1. X Işınları

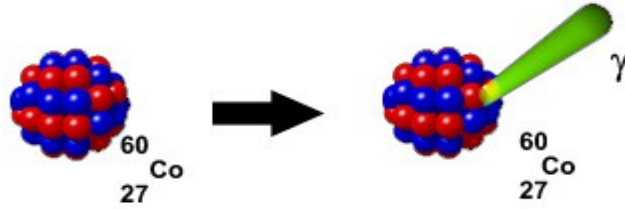
Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen tarafından 1895 de keşfedildi. William David Coolidge tarafından geliştirilen sıcak katodlu Röntgen tüpleri ile, basıncı  $10^{-3}$  mmHg'ya kadar düşürülmüş cam bir tüpün içine yerleştirilmiş anot ve katot levhalar arasında, çok yüksek voltajlı elektriksel gerilim ( $10^6 - 10^8$  volt) uygulanır. Katodu terkeden hızlı elektronlar, anot üzerine yerleştirilmiş erime sıcaklığı yüksek bir metal hedefe çarpar ve frenleme (bremsstrahlung) sonucunda X ışınları oluşur (Şekil 1). Temel mekanizma, hızlandırılmış elektronların hedef metalin atom çekirdeklerince yavaşlatılmasıdır. Oluşan X ışınlarının enerji ve dalga boyu, metal hedefin atom numarası ile elektronların enerji ve hızlarına bağlıdır (1).



Şekil 1. X-ışını Tüpü

### 2.2.1.2. Gama Işınları ( $\gamma$ )

Çekirdekdeki enerji fazlalığı dolayısıyla veya nüklid bozunma olayı ile radyasyon yayınladıktan sonra çok defa hemen kararlı (temel enerji seviyesi) durumuna geçemez, bozunmada oluşan nüklid hala yarı kararlı durumdadır. Bu fazla kalan uyarılma enerjisini hemen elektromanyetik özellikte olan bir gama radyasyonu şeklinde yayımlar (Şekil 2). Gama radyasyon oldukça enerjik olup etkileşim olmaksızın insan vücudunun belirli bir kısmından geçebilecek kadar penetrandır. Fotonların yaklaşık %75'i hedef dokunun atomlarıyla etkileşime geçerek enerjilerini dokuya bırakırlar (1).



Şekil 2. Gama bozunumu

Gama salınmasının yarı ömrü diğer bozunumlarla kıyaslandığında çok kısadır, genellikle  $10^{-9}$  saniyeden daha küçüktür, ancak saat, hatta gün mertebesinde yarı ömürlü gama salınması da vardır (1).

**2.2.2. Parçacık Tipi Radyasyon:** Alfa ( $\alpha$ ) parçacığı, beta ( $\beta$ ) parçacığı, nötron, proton ve ağır iyonlardan oluşur (14).

### 2.3. Radyasyon ile İlgili Terimler ve Birimler

Biyolojik etkiyi belirleyen faktörlerden biri uygulanan radyasyon dozudur (24). Radyobiyolojide radyasyon ölçümü için iki temel birim kullanılmaktadır. Bunlar ışınlama ve absorblama doz birimleridir. Işınlama doz birimi olarak röntgen kullanılmaktadır. Bir röntgen, 0 °C sıcaklık ve 760 mmHg basınç altında 1 cm<sup>3</sup> havada bir elektrostatik yük birimlik elektrik yükü taşıyan pozitif ve negatif yüklü iyonlar tarafından oluşturulan X ya da  $\gamma$  radyasyon miktarı olarak tanımlanır. Bir madde üzerine düşen radyasyon enerjisinin miktarını belirler. Bu enerjinin ne kadarının madde tarafından absorblandığını göstermez ve genellikle X ve  $\gamma$  ışınları için kullanılmaktadır.

Absorblanan dozu gösteren eski birim ise rad'dır. Rad, ışınlanan maddenin 1 gramında 100 erg'lik enerji absorpsiyonu oluşturan radyasyon miktarıdır. Uzun yıllardır curie, röntgen, rad, rem birimleri ile belirtilen radyasyon birimlerinde, son yıllarda uygulamalarda standardizasyonun sağlanması açısından System International (SI) birimleri kullanılmaktadır. Bu çerçevede, rad yerine kullanılan yeni birim Gray (Gy) dir. Buna göre;

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad} \quad \text{ve} \quad 1 \text{ cGy} = 1 \text{ rad}$$

Lineer enerji transferi (LET) terimi, radyasyonun yolu boyunca birim mesafede maddeye transfer ettiği enerji miktarını gösterir. LET genellikle iyonize radyasyonun yükü ve hızının fonksiyonu olarak kabul edilir. İyonize radyasyonun yükü artıp, hızı azaldıkça LET artar. Örneğin  $\alpha$  parçacığının hızı düşük, yükü ise pozitiftir.  $\beta$  parçacığının ise hızı yüksek, yükü negatiftir. Bundan dolayı  $\alpha$  parçacığının LET  $\beta$  parçacığından daha yüksektir. LET arttıkça radyasyonun letal (ölümcül) etkileri de artmaktadır (15,16,25).

#### **2.4. İyonize Radyasyonun Hücresel Etkisi**

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve nötron iyonize radyasyonları biyolojik sistemlerle etkileşime girerler (14,15,26,27). İyonize radyasyonun canlı maddede oluşturduğu iyonlaşma ve uyarılma olaylarının sebep olduğu fizikokimyasal değişiklikler, bir saniyeden daha kısa sürede olup biter. Ama bu fizikokimyasal değişikliklerin oluşturduğu biyolojik sonuçların ortaya çıkması zaman alır (16,28). İyonize radyasyon, mikroskobik birer mermi gibi ilerlerken, önlerine çıkan madde tarafından durdurulup absorbe edilene kadar, o maddeye enerji verir. Ayrıca radyasyon yolları üzerindeki maddenin moleküler bağlarını da kırarak, maddenin yapısında değişikliklere sebep olur. Canlı hücrelerin yapılarında çoğunlukla uzun protein zincirleri vardır, ve hücrenin radyasyona maruz kalması durumunda bu moleküllerin bağlarından bazıları kırılır ve ortaya çıkan küçük moleküler parçalar, gelişigüzel şekilde bağlanır ve yeni moleküller oluşur. Oluşan yeni moleküller normal fonksiyonlarını göremez yapıdadır ve tamir edilmeleri gerekir. Aksi halde hücrede hasarlı molekül yapıları birikecek, hücrenin metabolizması değişecek ve bunun yanında da hasarlı DNA molekülleri kanser oluşumuna yol açacaktır. Hücreler bu tür hasarları gidermek için bazı tamir mekanizmalarına sahiptirler. Hatta gelişmiş organizmalardaki hücreler, molekülleri tek tek kontrol edip hasarlı molekülleri tamir



etmek yerine, tüm molekülleri belli aralıklarla, hasarlı olsun veya olmasın, parçalayıp yeniden inşa etmeyi tercih ederler. Ancak, hücrenin tamir kapasitesi sınırlıdır ve bu sınır aşıldığında, hasarlı moleküller birikmeye, hücrenin yaşam faaliyetleri etkilenmeye başlar. Radyasyona tamamıyla dirençli hiç bir hücre yoktur. Hücreyi oluşturan yapılardan çekirdek ve özellikle de bölünme halindeki kromozomlar, radyasyona hücre sitoplazmasına göre çok daha duyarlıdır. Radyasyonun hücre düzeyindeki en belirgin etkilerinden biri hücre büyümesini baskılamasıdır. Özellikle hücredeki mitoz bölünme sırasında radyasyona maruz kalan hücrelerde büyüme kesintiye uğrar. İyonize radyasyon, kromozomların kırılmasına, birbirine yapışmasına, kenetlenmesine ve kıvrılmasına yol açabilir. Kromozom kırıkları yeniden organize olabilir, aynı kalabilir veya bir başka kromozomla birleşebilir. Tüm bu olaylar, mutasyonla sonuçlanabilir veya daha da ileri giderek hücrenin ölümüne yol açabilir (1,3).

İyonize radyasyonun biyolojik bir sistemde yol açtığı olumsuz etki direkt ve indirekt etki olarak ikiye ayrılır. Radyasyon enerjisi DNA veya bir enzim molekülü tarafından absorblanıyorsa bu moleküllerde oluşturduğu olumsuz etkilere radyasyonun direkt etkisi denir. 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 genellikle hücrenin ölümüne sebep olur. Eğer radyasyon enerjisi biyolojik sistemdeki moleküller tarafından direkt olarak absorblanmayıp, sistemin içinde bulunduğu ortamın molekülleri tarafından absorblanıyor ve ortamda bir değişikliğe yol açmak suretiyle dolaylı yollardan etki ediyorsa buna da radyasyonun indirekt etkisi denir. İndirekt etkide radyasyona bağlı enerji transferi sonucu serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikallerin DNA'yı etkilemesi sonucu bazı hasarlar meydana gelir (1,14,16,29). Radyasyon başlıca üç kademede etkisini gösterir (16).

- Fiziksel Kademe
- Kimyasal Kademe
- Biyolojik Kademe

### **2.4.1. Fiziksel Kademe**

Radyasyon etkisinin ilk kademesi olan fiziksel kademe, iyonlaştırıcı radyasyonlar ile canlı dokuları oluşturan atom ve moleküller arasındaki ilk etkileşimi oluşturur. Burada radyasyon enerjisi maddeye transfer edilir. Bir elektron,  $10^{-18}$  saniyede DNA molekülünden,  $10^{-14}$  saniyede de bir hücreden geçebilir. Bu esnada DNA molekülü ya da hücredeki diğer moleküllerde iyonlaşma ve uyarılma olayları meydana gelir. Bu iyonlaşmalar sonucunda oluşan serbest elektronlar, diğer komşu atomlarda da iyonlaşmalara yol açarlar ve böylece zincirleme bir iyonlaşma olayı meydana gelir. Bu kademedeki oluşan yeni ürünler, genellikle son derece kararsızdırlar ve çok kısa bir süre içinde sekonder reaksiyonların oluşmasına yol açarlar (4,5).

### **2.4.2. Kimyasal Kademe**

Bu kademedeki radyasyon tarafından hasar görmüş atom ve moleküller diğer hücre yapıları ile zincirleme reaksiyonlara girerek serbest radikallerin oluşmasına yol açarlar. Serbest radikaller çok reaktif yapılar olduğundan hem kendileri ile hem de ortamdaki diğer moleküllerle reaksiyona girmeye devam ederler. Bu kademedeki önemli kimyasal olaylardan biri de, serbest radikalleri inaktif hale getiren sülfhidril yapıları gibi yakalayıcı reaksiyonlar ile, önemli biyolojik moleküllerdeki kimyasal değişiklikleri kalıcı hale getiren fiksasyon reaksiyonları arasında bir yarış olmasıdır (4,5).

### **2.4.3. Biyolojik Kademe**

Biyolojik kademedeki meydana gelen olaylar ise, radyasyonun biyolojik etkisinin ortaya çıkmasını sağlar. Bir takım hasarlara yol açan enzim reaksiyonları başlar ve DNA molekülünde bazı hasarların oluşmasına yol açar. Bu hasarların bir kısmı onarılabılır hasarlar olup, bir kısmı da onarılamayan hasarlardır. İyonize radyasyona maruz kalan hücrelerde esas hedef DNA'dır. Hücre, özellikle bölünme sırasında radyasyona en duyarlı evrededir (15,25,30). Aynı zamanda radyasyon genetik bozukluklar ve kanser gibi etkiler de oluşturmaktadır (15,16,17).

İyonize radyasyonun canlıda oluşturduğu etki kademeleri ile bu kademelerde oluşan bozuklukların ana hatları ve bütün bu olayların kapsadıkları süreler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu tablonun incelenmesi ile, başlatıcı reaksiyonların tamamen fiziksel nitelikli oldukları görülmektedir. Bu canlı bir sistem olabileceği gibi, cansız bir sistem

de olabilir. Her iki durumda da olayların seyri aynı olmasına rağmen, biyomoleküler ve biyolojik bozuklukların ortaya çıkmasına yol açan kimyasal ve biyolojik olayların oluşabilmesi sadece canlı sistemde mümkün olabilir. Tablo 2’de memeli hayvanlarda bu kademelerde hangi önemli radyasyon etkilerinin hangi biyolojik organizasyon düzeyinde ve ne kadar süre içinde meydana geldiği gösterilmiştir.

Tablo 1. Hücrede radyasyon bozukluklarına yol açan olaylar

<b>Başlatıcı reaksiyonlar</b> (fiziksel kademe)	<b>Biyomoleküler bozukluklar</b> (kimyasal kademe)	<b>Biyolojik bozukluklar</b> (biyolojik kademe)
İyonlaşmalar, uyarılmalar  ( $10^{-18} - 10^{-12}$ sn)	Serbest radikaller, nükleik asitlerde ve proteinlerde hasarlar  ( $10^{-12}$ sn – birkaç saat)	Hücre ölümü, organizma ölümü, mutasyonlar ve kanser oluşumu  (saatler – yıllar)

Tablo 2. İyonlaştırıcı radyasyona bağlı görülen bazı radyobiyolojik bozukluklar

<b>Biyolojik organizasyon düzeyi</b>	<b>Önemli radyasyon etkileri</b>
Molekül	Enzim, RNA ve DNA gibi bazı makromoleküllerde hasarlar ve metabolik reaksiyon kademelerinde karışıklıklar
Hücre organelleri	Hücre zarı, nükleus, kromozomlar, mitokandri ve lizozomlar gibi hücre organellerinde bozukluklar
Hücre	Hücre bölünmesinin inhibisyonu, hücre ölümü, hücrenin anormal karakterler kazanacak şekilde transformasyonu
Doku, organ	Merkezi sinir sistemi, kemik iliği ve gastrointestinal sistemde ortaya çıkan bozukluklar, kanser oluşumu
Organizma	Ölüm, ömür kısalması
Populasyon	Populasyonda ortaya çıkan gen ve kromozom bozukluklarına bağlı olarak, topluluğun genetik özelliklerinde meydana gelen değişimler

## 2.5. İyonize Radyasyonun Canlılar Üzerindeki Etkileri

### 2.5.1. Moleküler/Hücresel Düzeyde Etki

İyonize radyasyon direkt olarak DNA zincirinde kırılmalar oluşturur ya da hücre içindeki moleküllerle etkileşerek oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu oksijen radikalleri DNA bileşenleri ile etkileşerek bozulmalara yol açar. Hücre tiplerinin radyasyona duyarlılığı farklıdır. Sık bölünen ve andiferensiyel olan hücrelerin duyarlılığı fazla iken, bölünmeyen ve üst diferansiyasyon gösteren hücrelerin duyarlılığı daha azdır (15,16,21,32).

### 2.5.2. Doku/Sistem Düzeyinde Etki

Somatik ve genetik olmak üzere ikiye ayrılır.

#### 2.5.2.1. Somatik Etkiler

Somatik etki, radyasyon sonucu organizmada meydana gelen etkilerin o canlının yaşam süreci içerisinde açığa çıkmasıdır. Maruz kalınan radyasyon miktarına ve radyasyona maruz kalan bölgeye göre farklı sonuçlar gözlemlenmektedir. Bütün vücudun kısa bir sürede yüksek dozda radyasyona maruz kalmasına “akut radyasyon” denmektedir. Rem olarak birimlendirilen çeşitli dozlarda, akut radyasyona maruz kalanlar üzerinde doz artışına bağlı olarak etkiler de artmakta ve ölüme kadar gidilmektedir. Akut olmayan doz alımlarında, yani vücudun belirli bölgelerinin radyasyona maruz kalması sonucu gözlemlenen etkiler daha azdır. Bu tarz radyasyona maruz kalma durumlarında orta şiddette alınan dozlarda sadece kızarıklık meydana gelmekte iken daha yüksek dozlarda cilt soyulması ve iltihaplanma meydana gelir (1).

Radyasyona bağlı doku ve organ etkileri akut, subakut ve kronik etkiler olmak üzere 3 grupta sınıflandırılabilir.

- **Akut etkiler:** İlk altı ayda meydana gelen değişikliklerdir. Eğer radyasyon dozu yeterince yüksekse, organ parankiminin toleransı aşılır ve organ ölümü olur. Doz düşük olacak olursa; parankimal hasar olsa da organ kısmen veya tamamen fonksiyonunu devam ettirir (1).

• **Subakut etkiler:** 6-12 ayda meydana gelen değişikliklerdir. Radyasyona karşı azalmış rezistansla sonuçlanan sekonder parankimal dejenerasyon gözlenir (1).

• **Kronik etkiler:** 12 aydan sonra meydana gelen değişiklikler olup karsinogenez, genetik mutasyonlar ve kromozom aberasyonları olarak ortaya çıkmaktadır (1).

### **Deterministik Etki:**

Radyasyonun akut ve subakut etkilerine deterministik (non-stokastik) etkiler denir. Bu etkilerin şiddeti direkt olarak doz ile orantılıdır. Belli bir eşik dozu vardır. Etki, eşik doz daha yüksek dozlarda ortaya çıkar. Doz ile bireysel etkiler arasında ilişki vardır. Katarakt, deride eritem, sterilite ve fibrozis yüksek radyasyon dozlarında oluşan deterministik etkilere örnektir (1).

### **Stokastik Etki:**

Radyasyonun kronik etkilerine stokastik etkiler denir. İstatistiksel olarak ölçülebilen etkilerdir. Etki için belli bir eşik dozu yoktur, bunun yanında doz ile bireysel etkiler arasında da ilişki yoktur (doz ile etki arasında paralellik yok). Kanser gelişimi, genetik mutasyonlar, kromozom aberasyonları stokastik birer etkidirler (1).

### **2.5.2.2. Genetik Etkiler**

Radyasyona maruz kalan bir hücrede herhangi bir genin moleküler yapısında değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişikliğe gen mutasyonu denir. Aynı zamanda hücre içindeki kromozom ipliklerinde de kırılmalar oluşabilir. Bunun üç şekilde sonuçlanması mümkündür.

- Kırılan kromozom tekrar aynı şekilde birleşebilir. Böylece hiçbir değişiklik gözlenmez.
- Kırılan parçalar birleşemez, sonuçta hücre ölür.
- Kırılan kromozom parçaları öncekinden daha farklı bir şekilde birleşerek yeni bir dizilim meydana getirir. Değişime uğrayan bu hücrede meydana gelecek bir bölünme, yavru hücrelere de geçer ve bundan sonraki bütün nesillere aynı değişiklik kopyalanır.

## **2.6. Serbest Radikaller**

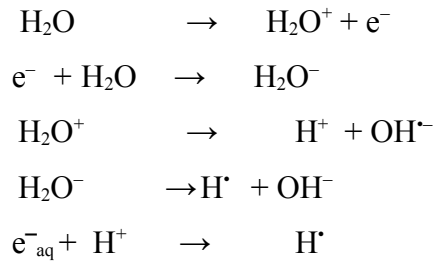
Serbest radikaller radyasyon etkisi ile iyonlaşma ve uyarılma sonucunda dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir veya daha fazla elektron bulunduran ve genellikle elektriksel açıdan yüksüz atom veya moleküllerden meydana gelir (13). Bir veya birden fazla çiftlenmemiş elektronun bulunması o maddenin manyetik alana çekilmesine yol açar ve bazen de o maddenin son derece reaktif olmasına neden olur. İyonize radyasyon etkisinin kimyasal kademesinde serbest radikaller önemli bir yer tutar. Serbest radikaller hemen her zaman iyon çiftlerinin oluşumu ile radyasyon etkisi sonucu ortaya çıkan son kimyasal ürünler arasındaki ara kademeyi oluştururlar. Serbest radikaller son derece reaktif olduklarından diğer atom veya moleküllerle kolayca reaksiyona girerler. Çünkü eşleşmemiş elektronların bir başka radikalın aynı durumdaki elektronu ile eşleşmek veya bir elektron transferi reaksiyonu ile eşleşerek kararlı duruma gelme eğilimleri vardır. Bu nedenle serbest radikaller elektron alıcı (oksitleyici) veya verici (redükleyici) özelliğe sahiptir (14,33).

Ancak bunun yanında, serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Ama eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Serbest radikallerdeki aşırı yüklenme vücut için tehlike oluşturur. Ancak vücudun işlevlerini görebilmesi ve hastalıklardan korunabilmesi için de gereklidirler. Serbest radikaller tahrip edici moleküllerdir ve vücutta çok hassas bir dengeyle kontrol edilmektedirler. Oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge bozulmadığı sürece organizma bundan etkilenmemektedir. Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Bunun sonucunda, hücresel metabolizma işleyişi bozulur, hücresel yaşlanma, inflamatuvar hasarlar, oluşan moleküler yıkım ile kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi birçoğu yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelir (6-8,10).

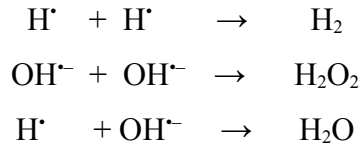
### **2.6.1. Serbest Radikallerin Oluşumu**

Canlı vücudu %70-90 oranında su içerdiğinden, radyasyonun etkisi ile su molekülleri iyonlaşır veya uyarılırlar. İyonlaşma ile pozitif yüklü bir iyon ve hızlı bir serbest elektron oluşur. Bu olayı izleyen çeşitli sekonder reaksiyonlar ile değişik tipte serbest radikaller meydana gelir. Serbest radikaller aynı zamanda diğer su molekülleri ile de

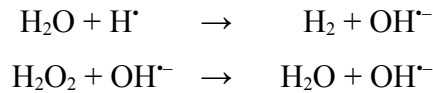
reaksiyona girebilecekleri gibi, kendi aralarındaki etkileşimler sonucunda ortaya çıkan ürünlerle de tekrar reaksiyona girebilirler. Sonuçta iyonize radyasyonun indirekt etkisi ile oluşan serbest radikaller hedef DNA molekülünde oksidatif hasara yol açarlar. Radyasyon etkisi ile su moleküllerinin uyarılması sonucu pozitif yüklü bir iyon ve bir serbest elektron oluşur (17,25,34). İyonize radyasyon sonucu oluşan serbest elektron kısa sürede birçok sekonder iyonlaşma olayına yol açarak enerjisini kaybeder, sonunda da ortamdaki su molekülleri tarafından sarılarak hidrat elektron haline dönüşür. Pozitif yüklü iyon ise, hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) ve hidrojen radikali ( $\text{H}^\bullet$ ) ' ni oluşturur.



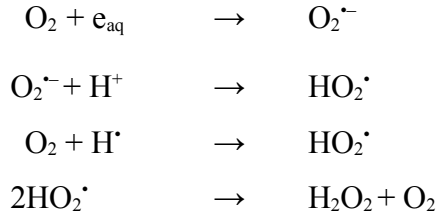
Hidroksil radikali ve  $\text{H}^\bullet$  radikalleri sadece suyun iyonlaşması ile gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda değil aynı zamanda su moleküllerinin uyarılması ve uyarılmış molekülün ayrılması ile de oluşabilirler. Çok reaktif olan  $\text{OH}^-$  ve  $\text{H}^\bullet$  radikallerinin aralarında radikal-radikal reaksiyonları meydana gelir. Sonuçta hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) molekülleri oluşur.



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

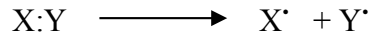


Radyasyonun canlıdaki etkinlik derecesi ışınlama sırasındaki ortamdaki oksijen ile de artar, bunun nedeni ise serbest radikallerin oksijen molekülleri ile reaksiyona girerek  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşturmasıdır (15,35).

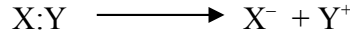


Çevremizde çeşitli fiziksel ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır. Hücre içerisinde de gerek metabolik faaliyetler sonucu gerekse başka nedenlerden dolayı devamlı olarak radikaller üretilmektedir. Radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşmaktadır (36).

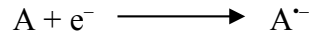
1. Homolitik yarıma olarak bilinen; kovalent bağı oluşturan iki elektrondan herbirinin tek atom olarak bir atom üzerine kalması:



2. Normal molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalırlar. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelirler.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.



## 2.7. Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Serbest radikal oluşturan kaynaklar, endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

### 2.7.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Fizyolojik olay sırasında organizmada serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri oluşmaktadır. Bunlar antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynadıktan sonra antioksidan savunma sistemleri aracılığıyla etkisiz hale getirilirler. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Endojen kaynaklar; mitokondrial elektron transport zinciri, endoplazmik retikulum, redoks döngüsü, araşidonik asit metabolizması, fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar vs.) ve endotel hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar, ksantin oksidaz (XO), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NADPH) vb. enzimler, otooksidasyon reaksiyonları olarak



sayılabilir (37,38).

### **2.7.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları**

Serbest radikallerin ekzojen kaynakları arasında sigara, pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, alkol, güneş ışınları, stres, X-ışınları hatta yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler en önemlileridir. Ağır bedensel aktivite de oksijen kullanımındaki artışla beraber radikal oluşumunu artırmaktadır (8,9). Diğer moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren moleküllere "oksidan moleküller" denir. Oksidanlar, reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNT), sülfür merkezli radikaller vb. moleküllerden oluşurlar (37).

### **2.8. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)**

Serbest radikallerin temelini moleküler oksijen oluşturur. Moleküler oksijen, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü sebebiyle hayati bir öneme sahiptir. Moleküler oksijenin toksik etkisi yoktur, fakat aerobik hücre metabolizmasında moleküler oksijen, serbest oksijen radikallerine dönüşür. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya reaktif oksijen türleri (ROT) denir. Enzim reaksiyonları da ROT oluşumuna neden olmaktadır (39). Ayrıca oksijen radikalleri doku hasarına neden oldukları için daha bir önem kazanmaktadırlar (40).

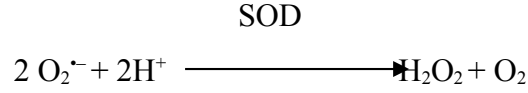
Reaktif oksijen türleri, oksijen merkezli radikaller ve oksijen merkezli non radikaller olarak sınıflandırılabilir. Oksijen merkezli radikaller; süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil ( $OH^{\cdot-}$ ), alkoksil ( $RO^{\cdot-}$ ) ve peroksil radikalidir ( $ROO^{\cdot-}$ ). Oksijen merkezli non radikaller ise  $H_2O_2$  ve singlet oksijendir ( $^1O_2$ ) (6,8,41,42).

#### **2.8.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )**

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisidir (9,10). Ayrıca süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali veya singlet oksijen gibi diğer reaktif oksijen türlerinin oluşmasında önemlidir (43). Süperoksit radikali, ortamın pH'ına bağlı olarak protonlanarak katyon şeklinde dönüşebilir ve perhidroksi radikali ( $HO_2^{\cdot}$ ) adını alır (61). Bu radikal de çok reaktifdir ve hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilir (9).

### 2.8.2. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit molekülü eşleşmemiş bir elektron taşımaz ve bu nedenle radikal değildir. Biyolojik sistemlerde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin asıl üretimi süperoksit radikalının dismutasyonu ile olur (3).



Hidrojen peroksit; süperoksit radikali, hipokloröz asit (HOCl) veya kloraminlerle reaksiyona girerek singlet oksijen üretebilir (44).

### 2.8.3. Hidroksil Radikali (OH<sup>-</sup>)

Hidroksil radikali biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü radikaldir. Canlı organizmada üretildiğinde oluşum yerinin yakınındaki moleküllerle tepkiye girer. Biyolojik ve kimyasal sistemlerde üretilebilen OH<sup>-</sup> canlılarda iki mekanizma ile oluşabilir (9,25,45).

- 1- Suyun yüksek enerjili iyonize radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur.
- 2- Hidrojen peroksitin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle meydana gelir

Hidroksil radikali, lipid, polipeptid, protein, DNA ve diğer moleküllerle reaksiyona girer. Özellikle nükleik asitlerdeki timin ve guanozin bazlarıyla reaksiyona girerek başka radikaller oluşturmaktadır. OH<sup>-</sup> lipitlerle reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu (LPO) başlatır. LPO ise hücre zarı yapısını bozarak hücre disfoksiyonuna neden olmaktadır (9,46,47).

### 2.8.4 Singlet O<sub>2</sub> (O<sub>2</sub><sup>↑↓</sup>)

Singlet oksijen (O<sub>2</sub><sup>↑↓</sup>), dış yörüngesinde ortaklanmamış elektronu olmadığından nonradikal reaktif oksijen molekül olarak bilinir. Oksijen elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönündeki bir başka orbitale yer değiştirmesiyle oluşmaktadır. Singlet oksijen diğer moleküllerle karşılaştığında mevcut enerjisini transfer edebileceği gibi kovalent tepkimelere de girebilir. Karbon-karbon çift bağları sayesinde, peroksi radikalini (ROO<sup>•</sup>) meydana getirir ve LPO'yu başlatabilir (48).

## 2.9. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Reaktif nitrojen türleri ise nitrik oksit ( $\text{NO}^{\cdot}$ ), nitrik dioksit ( $\text{NO}_2^-$ ) ve peroksinitrit ( $\text{OONO}^-$ ) gibi nitrit türevlerinden oluşmaktadır (8-10).

### 2.9.1. Nitrik Oksit ( $\text{NO}^{\cdot}$ )

Nitrik oksit ( $\text{NO}^{\cdot}$ ) tek bir eşlenmemiş elektrona sahip olan bir serbest radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği göstermez. Bunun sonucunda, bilinen diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığından oldukça uzun ömürlüdür. Nitrik oksitin yarı ömrü 10-20 saniyedir.  $\text{NO}^{\cdot}$  stabil olmayan, inorganik, renksiz, oksijen yokluğunda suda çözünebilen bir gazdır (9,10,49,50).

Nitrik oksit ( $\text{NO}^{\cdot}$ ) endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak bilinmektedir ve düz kas gevşemesinden sorumlu biyolojik ve fonksiyonel bir moleküldür. Merkezi sinir sisteminde mesajcı molekül olduğu da bilinmektedir ve bir nörotransmitter gibi özellik taşımaktadır. Nitrik oksit ayrıca sinir iletimi, kan basıncı düzenlenmesi, savunma mekanizması, kas gevşemesi ve bağışıklık düzenlenmesi gibi çok çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir sinyal molekülü olarak hareket eden bir radikaldir. Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilir. Bu radikal damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. Nöral NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS) ve indüklenbilir NOS (iNOS) olmak üzere NOS'nin üç izoformu tesbit edilmiştir. Nöronal nitrik oksit sentaz ve eNOS ile birlikte yapısal NOS denirken, iNOS uyarımlarla indüklenbilme özelliğine sahiptir. Endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlerin iNOS'yi indükleyerek  $\text{NO}^{\cdot}$  üretimini arttırdığı gösterilmiştir. iNOS vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar ve farklı parankim hücrelerini içeren çeşitli hücrelerce eksprese ve aktive edilmektedir (48).

### 2.9.2. Peroksinitrit (OONO<sup>-</sup>)

Peroksinitrit, nitrik oksit ile süperoksit radikalerinin reaksiyonu ile oluşan önemli bir biyolojik oksidandır. Bu reaksiyonun hızı, süperoksitin süperoksit dismutaz (SOD) ile olan reaksiyon hızından yaklaşık 4 kat daha fazladır. Normal koşullarda çok az peroksinitrit oluşabilir. Nitrik oksit ve süperoksitin konsantrasyonunun arttığı ve/veya SOD aktivitesinin düşük olduğu patolojik olaylarda OONO<sup>-</sup> oluşumu belirgin olarak artar. İnflamasyon gibi birçok patolojik durumda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artarak, NO ve süperoksitin salıverilmesine yol açar. Makrofajlar ve nötrofiller stimule edildiklerinde NO ve süperoksiti salıvererek OONO<sup>-</sup> oluşumuna neden olabildikleri gibi, NO ve süperoksit farklı hücrelerden de salıverilip OONO<sup>-</sup> oluşturabilirler. Peroksinitrit ve hidroksil radikalleri hücre membran lipidlerinin peroksidasyonuna, DNA ve çok sayıda enzim proteininin oksidasyonuna neden olur. Membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücre mebranının akışkanlığını, elastikiyetini ve geçirgenliğini azaltarak membran bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Bu radikaller, hücre içi iyonize kalsiyum düzeylerini sürekli artırarak mitokondrial solunum ve elektron transport zincirinin inhibisyonuna, ATP üretiminin azalmasına ve radikal üreten enzimlerin aktivasyonuna bağlı olarak hücreler üzerinde sitotoksik etki meydana getirirler (9,29,49).

Nitrik oksit ve NO'dan türeyen reaktif nitrojen türlerinin (RNT) artan miktarları organizmada nitrozatif stresi meydana getirir. Nitrik oksit, oksijen radikalleri ile tepkimeye girerek veya oksijenli ortamlarda oksitlenerek, kendisinden çok daha reaktif türlerin oluşumuna neden olur. Oksijen radikallerinin fazla yapımının neden olduğu etkilerin toplamı "oksidatif stres" diye adlandırılır. Oksidatif stresi, NO reaktif türlerinden kaynaklanan toksik etkilerden ayırmak mümkün olmadığından, "nitrozatif stres" den ayırmak imkansızdır. Bu bakımdan, oksidatif hasar, süperoksitten kaynaklanan radikaller ile NO'nun reaktif türlerinin neden olduğu hasarların bir toplamıdır. Proteinler, nükleik asitler ve glutatyon gibi antioksidanların oluşan reaktif türlerle modifikasyonu nitrozatif stresin temelini oluşturur nitrozatif stres ile inflamasyon olayları, nörotoksisite ve iskemi gibi patolojik olaylarla bağlantılı bulunmuştur. Her iki stresi oluşturan reaktif türler birbirleriyle etkileşim halindedir (9,10).

## **2.10. Serbest Radikallerin Etkileri**

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizması arasında bir denge vardır. Bu denge oksidanlar lehine bozulduğunda, serbest radikaller, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve metabolik olmak üzere bir takım değişikliklere neden olmaktadır (51,52).

### **2.10.1. Membran Lipitlerine Etkileri**

Tüm biyomoleküller serbest radikallerden etkilenir ancak bunların içinde lipitler en kolay etkilenenlerdir (52). Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda üretildiği zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Hücreler, membranı ve diğer komponentleri ile serbest radikal saldırıları ve peroksidasyon için potansiyel bir hedefdir (53,54). Biyolojik zarlar çoklu doymamış yağ asitleri ile amfipatik lipitler ve zar proteinlerinin birleşmesinden meydana gelir. Lipit peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonunu içeren kimyasal bir otokatalitik zincir reaksiyonu olup, lipit peroksidasyonunun aldehit türevleri, hidrokarbon radikalleri ve uçucu bazı ürünlere çevrilmesi şeklinde sonlanır (53,55). Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür ve membranlara yakın bölgelerde ortaya çıkan OH<sup>•</sup> radikalının membran fosfolipitlerinin yağ asidi yan zincirlerine saldırması ile oluşur (53).

### **2.10.2. Proteinlere Etkisi**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan bazı yapısal değişiklikler meydana gelir bunlar; amino asitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu, proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar gibi değişikliklerdir (56). Serbest radikal hasarı proteinler üzerinde birikmişse veya proteinlerin belirli bölgesi üzerinde yoğunlaşmışsa hücrenin canlılığı bakımından zararlı etkiler yapar (57).

### **2.10.3. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri**

DNA yapısında oksidatif hasara sebep olan pek çok faktör vardır. İyonize radyasyon, artmış oksijen konsantrasyonu, XO ve çeşitli kimyasallar aşırı radikal oluşumuna neden olarak direkt hasara yol açarlar. Bazı serbest radikaller de DNA tamir enzimlerini etkileyerek hasara yol açarlar. İyonize radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede değişime ve ölüme yol açarlar. DNA yapısındaki pürin ve pirimidin bazlarında parçalanma ve yıkım sonuçta DNA'nın denatürasyonuna neden olur. Oksidatif hasar dal kırıkları, baz çifti değişimleri, yeniden düzenlenme gibi yapısal değişimlere neden olmaktadır. DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilir önemli bir hedeftir (31).

Radyasyon DNA molekülünün küçük bir bölümünü (örneğin bir tek geni) veya taşınan bilginin bir kısmını tahrip ederek ya da değiştirerek etki gösterdiği gibi, DNA'nın bir veya pek çok yerinde sarmalın tek ya da çift bağı kırarak etki gösterebilir. Hasar, çok defa onarılabilmeyle birlikte, bazı durumlarda, hücrenin ölümü veya transformasyonu şeklinde izlenebilir ve bu malign bir transformasyona dönüşüp kanser oluşumu ile de sonuçlanabilir. Ölen hücreler, normal olarak organizma tarafından yok edilir. Ancak bu öldürülen hücrelerin sayısı yeteri dereceye ulaştığında, organizmanın fonksiyonlarını etkileyerek onu öldürebilmektedir (1).

### **2.11. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Serbest radikallerin oluşturmuş olduğu zararlı etkilere karşı organizmada bir takım koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne genel olarak antioksidanlar denir (58,59).

Antioksidanlar etkilerini; lokal oksijen konsantrasyonunu azaltarak, hidroksil radikallerini temizleyip lipit peroksidasyonunun başlamasını önleyerek, geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek, peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüşümünde etkin rol oynayarak ve zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikaller ile reaksiyona girip zinciri kırarak gösterirler. En belirgin özellikleri okside olan substratlara oranla çok daha az konsantrasyonlarda bile substratın oksidasyonunu geciktirmeleri ve inhibe etmeleridir (60).

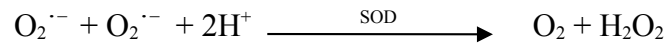
Antioksidan sistemler tür, organ, yaş, cinsiyet ve çevresel faktörlerden etkilenmektedirler. Normal şartlar altında serbest oksijen radikali (SOR) üretimi ve yıkımı arasında bir denge vardır. Endojen antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda diyetle alınan antioksidanların destekleyici etkilerine gerek duyulabilir. Kimyasal ajanlar tarafından organizmanın radyasyondan korunması fikrinin temel dayanağının, radikal süpürücü reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir. Serbest radikaller pek çok hastalığın sürecinde, yaşlanma, karsinogenezis ve kanserin cerrahi dışı tedavileri süresince ve aynı zamanda bu tedavilere bağlı komplikasyonların oluşumunda önemli bir rol oynar. Bu yüzden, serbest radikallerin sebep olduğu hastalıkların tedavisinde antioksidanlar önemli bir tedavi yaklaşımını oluştururlar. Organizmada oluşan oksijen radikallerine karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin radikaller tarafına kayması oksidatif stres olarak tanımlanır. Hücreleri oksidatif streslere karşı koruyan antioksidan sistem enzimatik ve nonenzimatik olarak ikiye ayrılır.

Enzimatik antioksidanların bazıları süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) gibi enzimlerdir. Enzimatik olmayanlar ise C vitamini, E vitamini, tokoferol,  $\beta$  karoten, askorbik asit, urat, sistein, seruloplazmin, transferrin, bilirubin, melatonin ve albumindir (9,35).

### **2.11.1. Enzimatik Antioksidanlar**

#### **2.11.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Süperoksit dismutaz enzimi süperoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.



Bu reaksiyon kendiliğinden de meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiğinde reaksiyon hızı 4000 kat artar. İnsanda SOD'ın iki tipi bulunmaktadır. Bunlar sitoplazmada bulunan Cu ve Zn içeren SOD ve mitokondride bulunan Mn içeren SOD'dur. Süperoksit dismutaz, oksijeni metabolize eden hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korur ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Normal metabolizma

sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde intrasellüler süperoksit radikal düzeyleri düşük tutulur (59,61,62).

### **2.11.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)**

Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, oksijen tüketiminin hızla arttığı ve  $O_2^{\cdot-}$  oluştuğu bir süreçte fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Eritrosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda yüksek bulunmuştur (9).

### **2.11.1.3. Katalaz (CAT)**

Katalaz aerobik hücrelerin çoğunda bulunur. Görevi  $H_2O_2$ 'yu oksijen ve suya parçalamaktır.



Peroksidaz aktivitesine sahip oluşuna ek olarak bu enzim, bir molekül  $H_2O_2$ 'yu elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir (9). Katalaz büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerine etki etmez. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır (59,63).

## **2.11.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

### **2.11.2.1. C Vitamini**

Su bazlı ortamlarda geniş antioksidan kapasiteli vitamin C, lipit ortamların güçlü antioksidanı olan vitamin E'nin antioksidan etkisini andıran bir rol üstlenerek kan ve diğer vücut sıvılarının primer antioksidan savunmasını gerçekleştirir. Suda eriyebilen vitaminlerden olan C vitamini, özellikle yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunur. İnce bağırsaklardan kolayca emilir. Isıtılmaya dayanıksız, dondurulmaya ise dayanıklıdır. Vitamin C organizmada çeşitli hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgen olarak rol oynar. Safra asitlerinin sentezinde ve demirin emiliminde önemli fonksiyonları vardır. Vitamin C yara iyileşmelerinde de oldukça etkilidir (13).



Vitamin C, süperoksit ve hidroksil radikalleriyle kolayca reaksiyona girerek onları ortadan kaldırır. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktif olmasını engeller. Vitamin C bitkisel ve hayvansal yağları, balık, margarin ve süt gibi yağ ihtiva eden yiyecekleri oksidatif bozulmaya karşı koruduğu bilinmektedir. Oksidatif etki sırasında, reaktif moleküller çevreye yayılarak mutasyonlara, hücre hasarına, koruyucu enzimlerin inaktivasyonuna sebep olurlar. Vitamin C oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini engeller (64).

#### **2.11.2.2. E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)**

Vitamin E, tokoferol yapısında olup ilk olarak 1922 yılında izole edilmiştir. Alfa, beta, gama ve delta olarak adlandırılan dört tokoferol karışımıdır.  $\alpha$ -tokoferol doğal dağılımı en geniş ve biyoaktivitesi en fazla olanıdır.  $\alpha$ -tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek vitamin E konsantrasyonları mitokondri ve mikrozoimler gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Miyokard membranındaki miktarı da fazladır. Bitkisel yağlar ve tohumlar zengin vitamini E kaynaklarıdır. Vitamin E en çok yer fıstığı, badem, pamuk yağı ve keten tohumunda bulunur. Zeytin yağında eser miktarda bulunur. Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve E vitamini ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün gelişmesini önlediği bildirilmiştir (65).

#### **2.11.2.3. Melatonin**

Melatonin, beyindeki epifiz bezinden salgılanan, uyku, üreme, immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde önemli bir hormondur. Melatoninin bir antioksidan olduğu, Ianas ve ark. tarafından 1991 yılında öne sürülmüş ve daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Melatoninin  $\text{OH}^\cdot$  ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir. Melatoninin antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır (66).

Melatonin diğer bilinen antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, vb.) farklıdır. Yani bu antioksidan maddeler detoksifiye ettikleri oksidan maddelerden daha az zararlıdır. Ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra, ara kademelerde ve sonuçta

oluşan ürünler (N<sup>1</sup>-asetil-N<sup>2</sup>-formil-5- metoksikinuramin gibi) yine antioksidan etki göstermektedirler. Bu yüzden, melatonin güçlü bir antioksidan moleküldür (4,27,67).

### **2.12. Nitrik Oksit ve Beyin**

Nitrik oksit, beynin çeşitli bölgelerinde, artan nöronal aktiviteye bağlı olarak lokal kan akımının artışı ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesiyle ilişkili olarak nöronlar tarafından üretilmektedir. NO'nun beyindeki fonksiyonunun hipotalamustaki uyarıcı nörotransmisyonun uzun süreli olduğu düşünülmektedir (51).

Nitrik oksit; spinal kord, retina ve beyin de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi boyunca da sentezlenir. Sinir sisteminde normal fizyolojik regulasyonda önemli olmasına karşın, aşırı miktarları beyin için nörotoksik etki yaparak, iskemi ve beyin hasarına neden olur. Nitrik oksit, sinir sisteminde hücre-hücre sinyalleşmesinde önemli bir moleküldür. Fakat yaşlı beyinde artış gösterir (48).

Beyinde NO'nun önemi, NO'nun nöronal, glial ve vasküler fizyolojik etkileriyle ve nörodejeneratif hastalıklardaki ilişkisiyle ortaya konmaktadır. NO'nun nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkisi, farmakolojik ajan geliştirilme sürecinde, NO metabolik yollarına daha çok ilgi gösterilmesine neden olmuştur. Lityum klorür uygulanmış sıçanlarda antikolinergik bir ajan olan takrin'in nöronal NOS (nNOS) ekspresyonunu fazlasıyla artırarak, limbik sistemin oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir. Nitrik oksitin beyin fonksiyonlarına etkisi doğrudan olur. Nöronal NO'nun normal beyin gelişimi, öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynayan, lokal serebral kan akışını düzenleyen bir nörotransmitter ve mesaj molekülü olduğu kabul edilmektedir. Deneysel hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda NO sentezinin engellenmesi ile öğrenme davranışlarının bozulabileceği gösterilmiştir (68).

### **2.13. Radyoprotektörler (Radyasyon Koruyucuları)**

Radyoprotektörler, canlıyı radyasyona karşı, olduğundan daha dirençli hale getiren ve onu koruyan maddelerdir. Bazı maddeler hücrelerin radyasyona duyarlılıklarını etkilemedikleri halde canlıyı bütün olarak korur. Bunlar damarlarda vazokonstriksiyona yol açarak dokuda oksijen konsantrasyonunu azaltır ve radyasyona daha dirençli hale getirir. Epinefrin, histamin, serotonin bu yolla etki gösterir. Bununla birlikte bu maddeleri, gerçek koruyucular olarak kabul etmek mümkün görünmemektedir (14).

Radyoterapi ve/veya kemoterapi normal hücrelerde serbest radikal oluşumuna sebep olurlar. Serbest oksijen radikallerinin dokuda oluşturacağı tahribat, radikal temizleyici ajanlar kullanarak önlenebilir. Bunlardan en iyi bilinen grup, sülfhidril (SH) bileşikleri olup, bunlar içinde sistein kimyasal olarak en basit yapıya sahip olanıdır. Sistein aynı zamanda toksik bir bileşik olup, radyoprotektör olarak kullanılma dozunda bulantı ve kusmaya neden olur. Radyoprotektörlerin ortak özelliği, iki ya da üç karbonlu bir düz zincir ile bu zincirin bir ucunda serbest bir SH grubu, diğer ucunda da amin ya da guanidin gibi kuvvetli bazik bir grubun bulunmasıdır. Ayrıca koruyucu etkisi, hücre siklusunun çeşitli fazlarına bağlı olarak değişir (69).

Radyoprotektör maddelerde aranan özellikler şöyle sıralanabilir:

- Kullanılan ajanların normal dokuları seçici olarak koruması,
- Tümör hücrelerini koruyucu potansiyelinin olmaması,
- Stabil olması,
- Kalıcı toksiteye neden olmaması,
- Kolay uygulanabilir ve hidrofilik olmasıdır (63).

Radyoprotektörler, etkilerini gösterebilmeleri için radyasyon uygulaması esnasında canlıda bulunmaları gerekir. Işınlamadan sonra uygulanan radyoprotektörlerin hiçbir koruyucu etkisi gösterilememiştir. Bir radyoprotektörün etkinliği doz redüksiyon faktörü (DRF) terimi ile tanımlanır.

$$DRF = \frac{\text{protektör varlığındaki doz}}{\text{protektör yokluğundaki doz}}$$

formülü ile gösterilir. Bugüne kadar saptanan çeşitli radyoprotektörlerin DRF değerleri, 1.5-2.5 arasında değişir (69).

#### **2.14. Nigella Sativa (NS, Çörek otu)**

Nigella sativa (Çörek otu), çoğu ortadoğu ve uzak doğu ülkelerinde 2000 yılı aşkın süredir birçok hastalığın tedavisinde kullanılan şifalı bir bitki olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak siyah tohum olarak bilinen çörek otu (Nigella sativa L.), Ranunculaceae (Düğün çiçeğigiller) familyasından olup günümüzde başta doğu akdeniz ülkeleri olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak yetişen yıllık bir bitki türüdür (70). Türkiye’de 12 türü yetişmektedir. Çoğunun kimyasal ve farmakolojik özellikleri tam olarak incelenmemiştir. Bunlardan Nigella sativa, Nigella damascena ve Nigella arvensisin

tohumları halk hekimliğinde ve baharat olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların pek çok yan etkisinin olması, doğal bitkilere olan ilgiyi arttırmıştır. Bu tür bitkilerin ilaç olarak kullanılması, insanlık tarihi kadar eskidir. Tıbbi bitkilere olan ilginin bu kadar artması, tedavide kullanılan bitkilerin veya bitki kısımlarının normal miktarda kullanıldığı zaman herhangi bir toksik etkiye yol açmaması olarak düşünülebilir. İyileştirici etkisini kanıtlamak için NS son yıllarda geniş çapta bir araştırma konusu olmuştur (41,70,71,82).

Ülkemizde tarımı ve ticareti yapılan black cumin (*Nigella sativa* L.)'dir. Türkiye'de yaygın olarak Afyon, Isparta, Burdur ve Konya yörelerinde tarımı yapılmaktadır (72). Çörek otu kendi kendini döller ve beyaz trigonal tohumlar içeren bir meyve kapsülü oluşturur. Meyve kapsülü olgunlaştığında açılır ve içerdiği tohumlar havaya maruz kalarak siyah renge dönüşür (73). Besin olarak kullanılan kısmı bu bitkinin kapsül içerisinde oluşan tohumudur (74).



Resim 1. Nigella sativa ve tohumları

#### 2.14.1. Nigella sativa' nın Tıbbi Kullanımdaki Yeri

Nigella sativa bitkisinin tohumları halk hekimliğinde gaz giderici ve diüretik olarak kullanılmaktadır (75). Ayrıca süt arttırıcı ve iştah açıcı etkilere sahiptir. Nigella sativa yağı saç dökülmesi ve kepeğe karşı kullanılmaktadır. Güzel kokusu sebebiyle müşhillere ilave edilir. Lezzet ve koku verici özelliğinden dolayı tohumları birçok fırın ürünleri ve bazı peynir çeşitlerinde kullanılmaktadır. Nigella sativa tohum özsuğu ve yağının böceklerle, virüslere ve bakterilere karşı tesirli olduğu tespit edilmiştir (71,76).

Tarihte ise NS tohumları eski Mısırlılar ve çeşitli ülkelerde bulunan doktorlar tarafından burun tıkanıklığı ve diş ağrısı için olarak kullanılmıştır. Çok uzun zamandır Ortadoğu ve Uzakdoğu'da astım, baş ağrısı, ekzema, dizanteri, obezite, bel ağrısı, yüksek tansiyon

ve bağırsak enfeksiyonlarına karşı kullanılmaktadır (77). *Nigella sativa*'nın bazı kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkili olduğu, hücrel aktivasyonu ve tümöre özel antikorların üretimini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca prostat büyümesinde de kullanılmaktadır (73).

#### **2.14.2. *Nigella sativa*'nın Etki Mekanizması ve Antioksidan Özelliği**

Bu bitkinin etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Bunun nedeni birçok hastalığı tedavi edebilmesi ve yapısında birden fazla etken madde bulundurmasıdır. 1959'dan bu yana, NS'nin farmakolojik özelliklerinin bulunması için birçok çalışma yapılmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda NS birçok faydalı özelliği ortaya konulmuştur. NS'nin yapısında bulunan yararlı birçok maddeden dolayı antioksidan veya anti-toksik özelliği vardır. *In vitro* çalışmalarda NS tohumlarının hücreyi osmotik basınca karşı koruduğu, lipopolisakkarite karşı da koruyucu olduğu, yılan ve akrep zehirlenmeleri sonucu oluşan iç kanamayı ve hemolizi önlediği saptanmıştır. *Nigella sativa*'nın etken maddelerinden biri olan timokinonun (TQ), sentetik olarak üretilen tert-bütül hidroperoksite karşı karaciğeri koruduğu ve serum aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) düzeyini düşürdüğü görülmüştür. *Nigella sativa* yağının farelerde nitrik oksit üretimi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, NS'nin NO<sup>•</sup> üretimini düşürdüğü saptanmıştır. Yine TQ'un süperoksit radikale karşı etkili olduğu, ve TQ'un doz ve zamana göre nitrat yapımını da önlediği gösterilmiştir. *In vivo* çalışmalarda ise: Tert-bütül hidroperoksit, cisplatin, karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>), gentamisin, metionin, potasyum bromat (KBrO<sub>3</sub>) gibi karaciğer ve böbrekte toksisiteye neden olan maddelere ve *Schistosoma mansoniye* karşı koruyucu etki gösterdiği yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir (71,73,79,80).

Karbon tetraklorüre karşı olan koruyucu etkinliğini saptamak için birçok çalışma yapılmış ve NS'nin bütün bu çalışmalarda koruyucu etkisi görülmüştür (78). Tert-bütüle karşı da çörek otunun etkin maddesi olan TQ'un koruyucu etkiye sahip olduğu ve intrasellüler glutatyon üretimini artırdığı kantitatif olarak saptanmıştır (73). Yüksek lipid peroksidasyon (LPD) düzeyini ve karaciğer enzimlerini düşürdüğü, doğal olarak da antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığı saptanmıştır (79) Ayrıca NS yağı tavşanlarda karaciğer fibrozisini (80) ve gentamisinden kaynaklanan böbrek toksisitesini azalttığı, ve metionine karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (81).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulundan onay alınarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Fizyoloji Anabilim Dalı, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Gaziantep Üniversitesi Deneş Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan sıçanlarda deneyleti tüm aşamalarında hayvan hakları evrensel bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

#### **3.1. Çalışma Tasarımı**

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları  $220 \pm 25$  g arasında olan 54 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Kontrol gruplarında 8, diğer gruplarda 10'ar adet olmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

**1) Grup A: Standart Kontrol Grubu (SK):** Sıçanlar 10 gün boyunca sadece standart yem ve su ile beslendi.

**2) Grup B: I. Kontrol Grubu (KI):** Bu kontrol grubu timokinon verilen grubun kontrol grubu olarak kabul edildi ve bu gruptaki sıçanlara 10 gün boyunca 0.25 ml dimetil sülfoksit (DMSO) i.p olarak enjekte edildi. 10 gün boyunca normal yem ve su verildi.

**3) Grup C: II. Kontrol Grubu (KII):** Bu kontrol grubu çörek otu yağı verilen grubun kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu gruptaki sıçanlara 10 gün boyunca 0.25 ml serum fizyolojik, gavaj yolu ile verildi ve 10 gün boyunca normal yem ve su ile beslendi.

**4) Grup D: İyonize Radyasyon Grubu (İR):** Bu gruptaki sıçanlara 1. gün 5 Gray (Gy) tek doz iyonize radyasyon ile birlikte 10 gün süre ile ve ilk dozu ışınlamadan 30 dakika önce olmak üzere 0.25 ml serum fizyolojik i.p yapıldı.

**5) Grup E: Timokinon + İyonize Radyasyon Grubu (TQ+İR):** Timokinon, DMSO'da çözdürüldükten sonra bu gruptaki sıçanlara 1. gün 5 Gy tek doz iyonize radyasyon ile birlikte 10 gün süre ile ve ilk dozu radyoterapiden 30 dakika önce olmak üzere 30 mg/kg/gün TQ i.p olarak verildi.

**6) Grup F: Çörek Otu Yağı + İyonize Radyasyon Grubu (ÇOY+İR):** Bu gruptaki sıçanlara 1. gün 5 Gy tek doz iyonize radyasyon ile birlikte 10 gün süre ile ve ilk dozu ışınlamadan 1 saat önce olmak üzere 1 g/kg/gün çörek otu yağı gavaj yolu ile verildi.

### **3.2. Hayvanlar ve Bakımı**

Sıçanlar ışınlamadan en az bir hafta önce karantinaya alındı. Çalışmaya alınan hayvanlar 21°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık siklusu olan bir ortamda tutuldu. Hayvanlar standart sıçan yemi ile beslendi. Çalışmaya başlamadan önce yapılan muayenede sağlık durumu elverişli olmayan sıçanlar çalışmanın dışında bırakıldı.

### **3.3. İyonize Radyasyonun Uygulanması**



Kontrol grubundaki sıçanlar hariç diğer gruptakilere 50 mg/kg/ip ketamin ile anestezi uygulandı ve sıçanlar yüzüstü pozisyonda ışınlama düzeneğine Resim 2’de gösterildiği gibi yerleştirildi.



**Resim 2.** Sıçanları ışınlama düzeneği

Sıçanlara Co 60 teleterapi cihazı (MDS Nordion marka Theratron Equinox 1000 model Ontario,Canada. 2006) ile tek fraksiyonda 35x35 alanda, 100 cm mesafede, 5 Gy ışınlama yapıldı (Resim 3).



**Resim 3.** Sıçanların Co 60 cihazında ışınlanması

#### **3.4. Beyin Dokusunun Elde Edilmesi ve Süpernatantın Hazırlanması**

Deneyin sonunda onbirinci günde sıçanlara ilk olarak 50 mg/kg i.p ketamin ile anestezi yapıldı. Sıçanların beyin dokusu alındı.

Bir hacim doku ve 9 hacim serum fizyolojik ile homojenizatör cihazı kullanılarak buz içinde homojenize edildi. Daha sonra 4 °C’de 10000 g de 60 dakika santrifüj edildi.

Hazırlanan süpernatant başka bir tüpe alındı. Biyokimyasal değerlendirmenin yapılacağı zamana kadar  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklandı. Hazırlanan bu süpernatanttan nitrozatif stres parametreleri (NOS,  $\text{NO}^{\bullet}$  ve  $\text{OONO}^{-}$ ) çalışıldı.

### **3.5. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini**

Nitrik oksit sentaz Durak ve ark. tarafından tarif edilen metoda göre çalışıldı (83). Bu metotta asidik pH'da sulfonilik asidin diazotizasyonuna dayanmakta olup bu molekül N-naftiletillen diamin ile birleşip alifatik diazonyum kompleksi oluşturmaktadır. Bu kompleks  $540\text{ nm}$ 'de maksimum absorbans vermektedir. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

#### **Reaktifler:**

1. Arjinin: 20 mM
2. HCl: 4 mM
3. Sulfanilik asit (SA): 20 mM
4. N-naftiletillen diamin (NEDA): 12.5 mM

### **3.6. Nitrik Oksit Tayini**

Cortas ve Wakid (84) metoduna göre yapıldı. Bu metotta homojenat süpernatantı deproteinizasyon işleminden sonra Griess reaksiyonu ve kadmiyum redüksiyon işlemleri sonucu oluşan renk değişimi 545 nm dalga boyunda spektrofotometreyle ölçüldü.

### **3.7. Protein Tayini**

Beyin dokusunda protein tayini Bradford yöntemiyle yapıldı (85). Standart eğri için sığır serum albumini ihtiva eden 25 - 300 µg arası seri çözeltiler hazırlandı. 0.1 ml çözelti, 5 ml Coomassie Blue boya reaktifine katıldı. 5 dk sonra 595 nm'de absorbansı ölçüldü. Hesaplamalar standart eğriye göre yapıldı.

### **Coomassie Blue boya reaktifi**

100 mg Coomassie Blue G alındı, 50 ml %95'lik etil alkol içinde çözüldü. Bu solüsyona 100 ml (% 85'lik) fosforik asit (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) ilave edildi ve toplam hacim distile su 1000 ml'ye tamamlandı.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

Normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 3 bağımsız grup karşılaştırılmasında Anova ve LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama ± SD. sapma değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 11.5 paket programı kullanıldı ve p≤0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 6 grubun ortalama NOS, NO ve OONO<sup>-</sup> değerleri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Ölçülen Parametrelerin Ortalama ± Standart Sapması

GRUPLAR (n=54)	NOS ortalama±SD (U/mg protein)	NO ortalama±SD (µmol/gr yaş doku)	OONO <sup>-</sup> ortalama±SD (µmol/gr yaş doku)
Grup A (n=8)	0.73 ± 0.22	8.24 ± 1.51	92.80 ± 2.08
Grup B (n=8)	0.84 ± 0.15	8.01 ± 1.068	92.73 ± 3.23
Grup C (n=8)	0.87 ± 0.12	8.81 ± 1.21	97.31 ± 16.19
Grup D (n=10)	1.26 ± 0.26*†	10.20 ± 0.96**	170.14 ± 18.39***
Grup E (n=10)	0.82 ± 0.18	7.47 ± 1.38	99.22 ± 39.99
Grup F (n=10)	0.98 ± 0.12	8.33 ± 0.89	102.7 ± 18.73

n: Hayvanların sayısı

Grup A: Standart kontrol grubu, B: I. Kontrol grubu, C: II Kontrol grubu, D: İyonize radyasyon grubu, E: Timokinon + İyonize radyasyon grubu, F: Çörek otu yağı + İyonize radyasyon grubu, SD: Standart sapma

\*p<0.001, İyonize radyasyon uygulanan grup ile diğer gruplar kıyaslandığında,

† p<0.002, İyonize radyasyon uygulanan grup ile grup E veya F kıyaslandığında,

\*\*p<0.001, İyonize radyasyon uygulanan grup ile diğer gruplar kıyaslandığında

\*\*\* p<0.001, İyonize radyasyon uygulanan grup ile diğer gruplar kıyaslandığında

NOS enzim aktivitesi açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede tek başına iyonize radyasyon uygulanan gruptaki sıçanlarda diğer bütün gruplara kıyasla ortalama NOS enzim aktivitesi en yüksek bulundu (p<0.001). Gruplar arası değerlendirmede iyonize radyasyon uygulanan gruptaki sıçanlarda NOS enzim aktivitesi ÇÖY veya TQ verilen gruplara kıyasla daha yüksekti (p<0.002).

NO seviyesi açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede tek başına iyonize radyasyon uygulanan gruptaki sıçanlarda diğer bütün gruplara kıyasla ortalama NO seviyesi en yüksek bulundu (p<0.001). Gruplar arası değerlendirmede iyonize radyasyon uygulanan

gruptaki sıçanlarda NO seviyesi OY veya TQ verilen gruplara kıyasla daha yüksekti ( $p<0.001$ ).

Peroksinitrit seviyesi açısından yapılan istatikseld değerlendirmede tek başına iyonize radyasyon uygulanan gruptaki sıçanlarda diğer bütün gruplara kıyasla ortalama  $OONO^-$  seviyesi en yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplar arası değerlendirmede iyonize radyasyon uygulanan gruptaki sıçanlarda  $OONO^-$  seviyesi OY veya TQ verilen gruplara kıyasla daha yüksekti ( $p<0.001$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Radyoterapi, kanser tedavisinde kullanılan tedavi metotlarından biridir ve kanser hastalarının yarısından fazlasına radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapinin biyolojik sistemler üzerindeki etkisi serbest radikaller aracılığıyla meydana gelir. İnsan vücudunun % 80'nini su oluşturmaktadır. Radyoterapi alan hastalarda iyonize radyasyonun etkisine bağlı olarak su moleküllerinin parçalanması sonucu ortaya çıkan serbest radikaller ölümcül DNA hasarına neden olabilmektedir. Radyoterapinin bu hasarı doza, sıklığına, radyasyon süresine ve radyoterapiye maruz kalınan tedavi alanının büyüklüğüne bağlı olabilir. Kanser hücrelerini etkin biçimde öldürebilmek için bazen yüksek doza gereksinim duyulur. Etkin doza çıkarken radyoterapi tedavi alanı içerisinde kalan sağlıklı dokular da radyasyondan etkilenebilmektedir. Normal dokuda meydana gelen hasar o dokunun radyasyona olan duyarlılığına göre değiştiğinden radyasyonun biyolojik sistem ve organlara olan etkilerini bilmek önemlidir. Bu nedenle iyonize radyasyonun hücreler ve dokular üzerine akut ve geç etkilerinin araştırılması önem kazanmaktadır (23,25).

Oksidasyon, vital fonksiyonlar için gereken enerjiyi sağlamada gerekli olan bir yoldur. Kontrolsüz oksidasyon, hedef hücrelerin antioksidan kapasitesini aşarak reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri (ROT, RNT) gibi serbest radikal oluşumuna neden olur. Bu serbest radikallerin hücre içi seviyesininin yükselmesinin hücresel yapıları hasarlayabileceği ve bu hasarın da birçok hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir (86,87). İyonize radyasyonun serbest radikal aracılı lipid peroksidasyonu ile hücre zarının lipid yapısında değişiklikler meydana gelir. Sonuçta zarın işlevinin bozulmasıyla hücre hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Oluşan bu serbest radikal türlerinin doğrudan ölçülmesi değişken yapıları nedeniyle çok güçtür. Esas olarak, çalışmalarda okside ürünlerin oluşumundaki artışları gösteren ölçümler kullanılmaktadır (28).

İyonize radyasyona maruz kalma anındaki oksidatif hasarın büyüklüğü hücredeki antioksidan savunma sistemi ile ROT arasındaki dengeye dayanır. Dengenin ROT tarafına kayması demek hasarın artması demektir (88). Temel antioksidanlar

nonenzimatik ve enzimatik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Enzimatik olanlar SOD, GSH-Px, GST, GR, CAT ve nonenzimatik olanlar GSH, C vitamini, E vitamini, karotenler olarak örneklendirilebilir (89). Santral sinir sisteminde endojen antioksidan miktarı nispeten düşük seviyede olduğundan oksidatif hasara karşı hassastır (90,91). Süperoksit dismutazın serbest radikallere bağlı hasardan hücreleri koruyabildiği bildirilmiştir (89). Beyindeki major serbest radikal temizleyici enzimler SOD ve GSH-Px dir. Süperoksit dismutaz  $O_2^{\cdot-}$ 'ye,  $H_2O_2$ 'ya dönüştürür. Glutasyon peroksidaz ise  $H_2O_2$ 'yu  $H_2O$  ve  $O_2$ 'ye dönüştürür ve detoksifiye eder. Ayrıca SOD'nin, hücre kültürlerinde iyonize radyasyon, tümör nekroz faktör ve interlökin1'in oluşturduğu serbest radikallere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (92).

İyonize radyasyonun meydana getirdiği oksidasyon durumunda değişen parametreleri araştıran birçok çalışmada iyonize radyasyonun dokuda NO seviyelerini arttırarak doku hasarına neden olabileceği rapor edilmiştir. Literatür araştırmalarımızda, iyonize radyasyonla oluşturulan deneysel beyin dokusu hasarında *Nigella sativa*'nın oksidan/antioksidan etkisi üzerine bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamızda, antiinflamatuvar, antioksidan ve antitümöral etkiye sahip olan çörek otu yağı ve onun aktif maddesi timokinonun iyonize radyasyona bağlı oluşan hasarda beyin dokusunda koruyucu etkisinin olup olmadığını nitrozatif stres parametreleri incelenerek araştırıldı.

Beyin dokusunda, iyonize radyasyona bağlı oluşabilecek oksidatif hasara karşı oksidan/antioksidan etkinliği değerlendirmek için nitrozatif stres parametrelerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Amifostin (93), edaravone (94), melatonin (95) ve NO (96) gibi maddelerle yapılmış çalışmalarda bu maddelerin ROT'yi azaltarak radyokoruyucu olabileceği rapor edilmiştir.

Gisone ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada düşük iyonize radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda NO'nun beyin gelişimine etkisini incelemiş ve iyonize radyasyonun beyinde NOS ve NO seviyesini arttırarak beyin gelişimine katkısı tespit edilmiştir.

Ratlarda yapılmış bir çalışmada amifostinin, ROT'nin azaltıcı etki gösterdiği ve radyasyona bağlı hasarı önlediği gösterilmiş, dolayısıyla ROT oluşumu nedeniyle oluşan beyin hasarlarında kullanılabileceği rapor edilmiştir (93). Bir diğer çalışmada da tüm vücut ışınlanması yapılan ratlara ışınlama öncesi benzer şekilde amifostin

uygulanmış ve beyin gri ve beyaz cevherindeki değişiklikler değerlendirilmiş ve beynin her iki bölgesinde de radyasyona bağlı hasardan amifostinin önemli ölçüde koruyucu etki gösterdiği ifade edilmiştir (97).

Taysı ve ark.'nın (98) yapmış olduğu çalışmada tüm vücut radyoterapisi uygulanan ratlarda NO ve MDA seviyelerinin kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. İyonize radyasyon alan ratlara melatonin verildiğinde ise bu parametrelerde azalma tespit edilmiş ve bu durum melatoninin antioksidan özelliğine bağlanmıştır.

Başka bir deneysel çalışmada, iyonize radyasyonla oluşturulan katarakta lens dokusunda nitrozatif stres parametreleri üzerine çörek otu yağı ve timokinonun koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada çörek otu yağı ve timokinon verilen gruplarda nitrozatif stres parametrelerinin iyonize radyasyon grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (99).

Medenica ve ark. (100) tarafından yapılan araştırmada *Nigella sativa*'nın normal hücrelere toksik etki göstermeyip koruyucu özellikte olmasının yanında, çeşitli kanser hücrelerine sitotoksik etki ettiği, hücrel aktivasyonu arttırdığı ve tümör hücrelerine özgü antikorların sayısını arttırdığı belirtilmiştir.

El-Abhar ve ark.'nın (101) yapmış oldukları çalışmada NS yağının iskemi/reperfüzyon kaynaklı mukozal lezyonlara karşı koruyucu aktivitesi, LPO ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde supresyon etkisiyle ve glutatyon (GSH) ve SOD seviyelerinde yükselmeye açıklanmıştır. Ayrıca NS'nin gastroprotektif etkisi serbest radikal süpürücü özelliği ile bağlantılı olduğu ifade edilmiştir.

Deneysel çalışmalarda TQ'un oksidatif reaksiyonlarda üretilen süperoksit radikalinin önemli direk bir temizleyicisi olduğu ve bununla birlikte glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin substratlarında temizlediği rapor edilmiştir (102). Bu literatür bilgisi gerek TQ gerekse TQ'un elde edildiği ÇOY için önemli bir bulgudur. Başka bir çalışmada iyonize radyasyonla oluşturulan katarakta lens dokusunda ölçülen süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitelerinin iyonize radyasyon



alan grupla karşılaştırıldığında ÇOY ve TQ alan grupta değişmediği, fakat lipit peroksidasyon belirteci olan malondialdehit düzeyi ile oksidan bir enzim olan ksantin oksidaz aktivitesinin bu antioksidan molekülleri alan grupta istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı rapor edilmiştir (38).

İyonize radyasyonun normal dokularda oluşturduğu erken ve geç dönem komplikasyonlarını önlemek için iyonize radyasyon uygulamasından önce çeşitli ajanların kullanıldığı rapor edilmiştir (103,104,105). Çalışmalarda iyonize radyasyona bağlı lenste serbest radikallerin çok fazla üretiminin bir sonucu olarak enzimatik ve non enzimatik antioksidanların azaldığı rapor edilmiştir (38,99). Bu nedenle iyonize radyasyon alan hastalarda gözlenen kataraktın önlenmesi için, lensin antioksidan aktivitesini artırmak amacıyla tedaviye ya antioksidan ilave edilmesi ya da antioksidan enzim aktivitesini artıran ajanların kullanılması çalışmalarda önerilmektedir (26,38,99). Nitrik oksit ve NO'dan türeyen reaktif nitrojen türlerinin (RNT) artan miktarları organizmada nitrozatif stresi meydana getirebilir. İyonize radyasyon uygulanması sonrası ROT miktarının artması sonucu NO, serbest oksijen radikalleri ile tepkimeye girerek veya oksijenli ortamlarda oksitlenerek, kendisinden çok daha reaktif türlerin oluşumuna neden olabilir. Bu da oksidatif stres yolu ile hücrel hasara sebep olabilir. Bu nedenle normal doku hasarını önlemek için oksidatif stresin azaltılması klinik radyoterapide önem kazanmaktadır.

Yukarda belirtildiği gibi Nigella sativa'nın antioksidan özelliğe sahip olduğu birçok çalışmada teyit edilmiştir. Çalışmamızda iyonize radyasyona maruz bırakılan sıçanların beyin dokusunda NOS aktivitesi, NO ve peroksinitrit düzeyleri daha yüksek bulundu. İyonize radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda nitrozatif stres parametrelerinin yükselmesi daha önceki çalışmalarla uyumludur. İyonize radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda ÇOY ve TQ verildiğinde ise bu parametrelerin anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Beyin dokusunda, iyonize radyasyonun sebep olduğu oksidasyon durumunda ÇOY ve TQ'un nitrozatif stres parametrelerinin yükselmesini engellemesi bu iki maddenin antioksidan etki gösterdiğini biyokimyasal parametrelerle desteklemektedir.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada sıçanlarda radyasyonla oluşturulan oksidatif stres durumunda ÇOY ve TQ'un nitrozatif stres parametrelerini önemli düzeyde

engellediği biyokimyasal parametrelerle gösterildi ve bu maddelerin antioksidan bakımından radyoprotektif ajan olarak beyin dokusunda koruyucu etkilerinin olabileceğini desteklemektedir. Çörek otu yağı ve TQ'un beyin dokusunda iyonize radyasyonun oluşturduğu hasar üzerine koruyucu etki mekanizmasını daha iyi açıklayabilmek için kantitatif oksidatif DNA hasarı ve moleküler düzeyde daha ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Beyzadeoglu M. Basic Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidenberg. 2010;11-14
2. Perez Carlos A. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5<sup>th</sup> Ed, Lippincott Williams & Wilkins. 2008;13.
3. Alkış H. İyonize radyasyon uygulanan sıçanlarda beyin dokusundaki oksidan/antioksidan sistem üzerine propolis ve kafeik asit fenetil esterinin etkileri. 2012, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 42 sayfa, Gaziantep, (Doç. Dr. Ahmet Dirier).
4. 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;84:803-808.
5. Karslıoğlu I, Ertekin MV, Taysi S, Kocer I, Sezen O, Gepdiremen A, Koc M and Bakan N. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res.* 2005;46:277-282.
6. Halliwell B. Free Radicals and Antioxidants: A Personal View. *Nutrition Reviews.* 1994;52:253-265.
7. Vallyathan V, Shi X. The Role of Oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect.* 1997;105:65-177.
8. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997;34:92-95.
9. Akkuş D. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza yayınları, Kuzucular ofset,* 1995:3-25.
10. Ofluoğlu FE. Ratlarda beyin L-arjinin metabolizması üzerine kafeinin etkileri. 2007, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 97 sayfa, Ankara (Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU).
11. Grdina DJ, Murley JS and Kataoka Y. Radioprotectants: Current status and new directions. *Oncology.* 2002;63:2-10.
12. Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC. Chemical radioprotection: A critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003;13:62-72.
13. Valko M, Rhodes C J, Moncola J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interac.* 2006;160:1-40.
14. Hall EJ. Radiobiology for the radiologist. 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Company, Philadelphia, 2000;25-29.
15. Dattner AM. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology; back to the future. *Dermatol Ther.* 2003;16:106-113.

16. Uzal C, Çaloğlu M. Kanser etyolojisinde iyonizan radyasyonun yeri. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 2002;19:177-82.
17. Mazon J, Locoche T, Maugis A. Kanserde ışınlama teknikleri. Uzal C. Öncü Limited, Ankara. 1995;7-60.
18. 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).
19. Algüneş Ç. Radyasyon biyofiziği. Edirne: Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları. 2002;81-85.
20. Radyodiyagonistik Fiziği. Erciyes Üniversitesi Yayınları , Kayseri,1995.
21. Kaya A. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2002;29:3.
22. Khan Faiz M. *Physics of radiation therapy.* 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2003; p.3-4.
23. Tubiana M, Dutreix J. *Intoduction to radiobiology.* Taylor&Francis, 1990.
24. Hall EJ, Cox JD, *Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy. Rationale, Technique, Results.* 7th Edition. St. Louis. Mosby-Year Book, Inc. 1994;3-66.
25. Günalp B. İyonize Radyasyonun biyolojik etkileri. Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 2003.
26. Taysi S, Okumus S, Ezirmik S, Uzun N, Yılmaz A, Akyüz M, Tekelioğlu Ü, Dirier A and Al B. The protective effects of L-carnitine and vitamin E in rat lenses in irradiation-induced oxidative injury. *Adv Clin Exp Med.* 2011; 20:15-21.
27. Fu S, Dean R, Southan M, and Truscott R. The hydroxyl radical in lens nuclear cataractogenesis. *The Journal of Biological Chemistry.* 1998;273:28603-28609.
28. Özgen Çimen S. İyonizan radyasyonla oluşturulan deneysel katarakt modelinde curcuminin rolü. 2010, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 77 sayfa, Edirne, (Prof. Dr. Dikmen Dökmeci).
29. Erçil M. Peroksinitritin oluşturduğu akciğer ve trakea hasarında etil piruvatın etkinliği. 2007, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 73 Sayfa, Mersin, (Doç. Dr. M. Oğuz Köksel).
30. Bolus NE. Review of common occupational hazards and safety concerns for nuclear medicine technologists. *J Nucl Med Technol.* 2008;36:11-17.
31. Lisa K. Folkes, Peter O'Neill. Modification of DNA damage mechanisms by nitric oxide during ionizing radiation. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013, online.
32. Serhatlıoğlu S, Oğur E, Ozan AT, Gürsu F, Gödekmerdan A and Ayar A. İyonizan radyasyonun radyoloji çalışanlarının bağışıklık düzeyleri ve kan biyokimyası üzerine etkileri. *Tanısal ve girişimsel radyoloji.* 2004;10:97-102.
33. Özalpan A. *Temel radyobiyoloji 1.* Baskı. Haliç Üniversitesi Yayınları, 2001.
34. Kelle İ. Radyoprotektif etkili ajanlar. *Dicle Tıp Derg.* 2008;35:69-76.

35. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford, Oxford University. 1999;30-90.
36. Huy LAP, He H, Huy CP. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4:89-96.
37. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition.* 1995;35,21-29.
38. Demir E. Sıçanlarda radyasyonla oluşturulan katarakta lens dokusunda oksidan/antioksidan sistem üzerine çörek otu yağı, timokinon, propolis ve kafeik asit fenetil esterinin etkisinin araştırılması. 2012, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 105 sayfa, Gaziantep, (Doç. Dr. Seyithan Taysı).
39. Shin CM, Chung YH, Kim MJ, Lee EY, Kim EG, Cha CI. Age-related changes in the distribution of nitrotyrosine in the cerebral cortex and hippocampus of rats. *Brain Res.* 2002; 931:194-199.
40. Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock. inflammation and ischemia-reperfusion injury. 1996; 6:78-79.
41. Sarıçiçek E. Deneysel karaciğer sirozunda nigella sativa'nın (çörek otu) etkisi. 2009, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 96 sayfa, Gaziantep, (Prof. Dr. Mehmet Tarakçıoğlu).
42. Fridovich L. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual Rev. Biochem.* 1995;64:97-112.
43. Lee J, Koo N, Min DB. Reactive oxygen species, aging and antioxidative nutraceuticals comprehensive. In *Food Science and Food Safety.* 2004;3:37-47.
44. Stief TW. The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Med Hypoth.* 2003; 60:567-572.
45. Hui Z, Naikun Z, Rong Z, Xiumin L, Huifang C. Effect of ionising radiation on bio-oxidase activities in cytoplasm of mouse blood and liver cells. *Chin. J. Radiol. Med. Prot.* 1996;16,179-182.
46. Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;35:159-169.
47. Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyumu dizisi. İstanbul: Cerrahpaşa; 2008;3:29-34.
48. Ozan G. Kobay beyin dokusunda endotoksin-aracılı lipit, protein ve DNA oksidasyonu üzerine taurin etkisinin incelenmesi. 2007, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 112 Sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Nurten Türközkan).
49. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Dicle Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005;3:30-39.
50. McCord JM. Human disease, free radicals and oxidant/antioxidant balance. *Clin. Biochem.* 1993;26:351-357.

51. Kunz A, Park L, Abe T, Gallo EF, Anrather J, Zhou P, Iadecola C. Neurovascular protection by ischemic tolerance: role of nitric oxide and reactive oxygen species. *J Neurosci*. 2007;27:7083-7093.
52. Singh IN, Sullivan PG, Hall ED. Peroxynitrite-mediated oxidative damage to brain mitochondria: Protective effects of peroxynitrite scavengers. *J Neurosci Res*. 2007;85:2216-2223.
53. Pal Yu B. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*. 1994;74:13962.
54. Mead J F. Free radical mechanism of lipid damage and consequence for cellular membranes. In Pryor WA, ed *Free Radicals and Biology*. New York. 1989;176-181.
55. Niki E, Yamamoto Y, Komuro E, Sato K. Membrane damage due to lipid oxidation. *Am. J. Clin. Nutr*. 1991;53:201.
56. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Lipids I, and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1997;156:341-357.
57. Taşkın A. Sıtma hastalarında lökositlerin oksidatif stresinin araştırılması. 2010, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 113 Sayfa, Şanlıurfa, (Prof. Dr. Nurten Aksoy).
58. Frei B, Stocker R, Amans B. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988;85:9748-9752.
59. Bast A, Haenen G. R. M. M, Cees, J. A. D. Oxidants and antioxidants: State of the art. *The American Journal of Medicine*. 1997;91.
60. Halliwell B, Gutteridge, JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990;280:1-8.
61. Wheeler CR, Salzman JA. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Analytical Biochemistry*. 1990;184:193-19.
62. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem*. 1991;37:1930-1932.
63. Halliwell B, Gutteridge JM. Production of hydroxyl radicals in living systems. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford. 1989;254-300.
64. Çiçek E. Nükleer Tıp Uygulamalarının Hastalardaki Serbest Radikaller Üzerine Etkileri. 2005. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 98 Sayfa, Isparta, ( Prof. Dr. Semiha Bahçeli, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yıldız ).
65. Aydın A, Sayal A, İşimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi*. 2001;20:75.
66. Yazıcı C, Köse K. Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004;13:56-65.

67. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipidperoxidation and peroxidative tissue injury. [Free Radical Biology and Medicine](#). 1990;9:515-540.
68. Yamada K, Noda Y, Nakayama S, Komori Y. Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamin metabolism in the rat brain. *Br. J. Pharmacol.* 1995;115:852-858.
69. Özalpan A. Temel Radyobioloji. Haliç Üniversitesi Yayınları, 2001;45-53.
70. Azza MM, Nadia MM, Sohair SM. Sativa seeds against Schistosoma mansoni different stages. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2005;100:205-211.
71. Dattner AM. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology; back to the future. *Dermatol Ther.* 2003;16:106-113.
72. Kar Y, Sen N, Tekeli Y. Samsun yöresinde ve Mısır ülkesinde yetistirilen çörek otu (*Nigella Sativa L.*) tohumlarının antioksidan aktivite yönünden incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi.* 2007;2:197-203.
73. Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa L* seed. *Int imunopharmacol.* 2005;5:1749-1770.
74. Kaya MS, Kara M, Özbek H. Çörek otu (*Nigella sativa* ) tohumunun insan hücrel bağışıklık sisteminin CD+3,CD+4,CD+8 hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi.* 2003;13:109-112.
75. Ceylan A. Tıbbi bitkiler. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi yayınları. 1983;312:83.
76. Şener N. *Nigella sativa*'nın anti-tüberküloz ilaç kaynaklı hepatoksisite üzerine etkisinin araştırılması. 2008, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 79 Sayfa, (Prof. Dr. Fikriye Uras).
77. El-Dakhakhny M. Studies on the Egyptian *Nigella sativa L*; IV. Some pharmacological properties of the seed's active principle in comparison to its dihydro compound and its polymer. *Arzneimittelforschung.* 2003;84:251-258.
78. Al- Ghamdi MS. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against carbon tetrachloride induced liver damage. *Am J Chin Med.* 2003;31:721-728.
79. Kanter M, Meral I, Dede S, Gunduz H, Cemek M, Ozbek H. Effects of *Nigella sativa L.* and *Urtica dioica L.* on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCL4- treated rats. *J. Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003;50:264-8.
80. Türkdogan MK, Agaoglu Z, Yener Z, Sekeroglu R, Akkan HA, Avcı ME. The role of antioxidant vitamins (C and E), selenium and *Nigella sativa* in the prevention of liver fibrosis and cirrhosis in rabbits: new hopes. *Dutsch Tierarztl Wochenschr.* 2001;108:71-73.
81. Ali BH. The effect of *Nigella sativa* oil on gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am J Chin Med.* 2004;32:49-55.

82. Mohammed E. Assayed. Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2010;32:284-296.
83. Durak I, Kavutcu M, Avci A, Horasanli E, Dikmen B, Cimen MY, Ozturk HS. Effect of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium. *Acta Anesthesiol Scand*. 2001;45:119-122.
84. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*. 1990;36:1440-1443.
85. Al-Nimer MS, Al-Ani FS, Ali FS. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patient with type 2 diabetes mellitus. *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3:41-44.
86. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*. 1991;91:31-38.
87. Spector A. Oxidative stress induced cataract mechanism of actions. *Faseb*. 1995;9:1173-1182.
88. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408:239-247.
89. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem*. 1983;52:611-660.
90. Peuchen S, Bolanos JP, Heales SJ, Almeida A, Duchen MR, Clark JB. Interrelationships between astrocyte function, oxidative stress and antioxidant status within the central nervous system. *Prog. Neurobiol*. 1997;52:261-281.
91. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: The role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol*. 1999;9:69-92
92. Hirose K, Longo DL, Oppenheim JJ, Matsushima K. Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase promotes the survival of tumor cells exposed to interleukin-1, tumor necrosis factor, selected anticancer drugs, and ionizing radiation. *Faseb J*. 1993;7:361-368.
93. Guelman LR, Zorrilla Zubilete MA, Rios H, Zieher LM. WR-2721 (amifostine, ethiol®) prevents motor and morphological changes induced by neonatal X-irradiation. *Neurochemistry International*. 2003;42:385-391.
94. Ishii J, Natsume A, Wakabayashi T, Takeuchi H, Hasegawa H. The free-radical scavenger edaravone restores the differentiation of human neural precursor cells after radiation-induced oxidative stress. *Neuroscience Letters*. 2007;423:225-230.
95. Manda K, Reiter RJ. Melatonin maintains adult hippocampal neurogenesis and cognitive functions after irradiation. *Progress in Neurobiology*. 2010;90:60-68.
96. Gisone P, Boveris AD, Dubner D, Perez MR, Robello E, Puntarulo S. Early neuroprotective effect of nitric oxide in developing rat brain irradiated in utero. *NeuroToxicology*. 2003;24:245-253.



97. Çakmak G. The effects of radioprotectant amifostine on irradiated rat brain and liver tissues. 2010, The Graduate School of Natural and Applied Sciences of Middle East Technical University, in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Biology Department, 156 pages, Ankara, (Prof. Dr. Feride Severcan).
98. Taysi S, Koc M, Buyukokuroglu M, Altinkaynak K, Sahin Y. Melatonin reduces lipid peroxidation and nitric oxide during irradiation-induced oxidative injury in the rat liver. *Journal of Pineal Research*. 2003;34:173-177.
99. Abdulrahman Khaleel Z. Sıçanlarda radyasyona bağlı katarakt oluşumunda lens dokusunda nitrozatif stres üzerine *Nigella sativa*'nın etkisinin araştırılması. 2012, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, 105 sayfa, Gaziantep, (Doç. Dr. Seyithan Taysı).
100. Medenica R, Mukerjee S, Huschart T, Koffskey J, Corbit W. *Nigella sativa* Plant Extract Increases Number and Activity of Immune Component Cell in Humans. *Exper. Hematol*. 1993;21:1186.
101. El-Abhar HS, Abdullah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *Journal Ethnopharmacol*. 2003;84:251-253
102. Mansour MA, Nagi MN, El-Khatib AS, Al-Bekairi AM. Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice: A possible mechanism of action. *Cell Biochem. Funct*. 2002;20:143-151.
103. Links M, Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drug* 1999;57:293-308.
104. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, Sezen O, Taysi S and Bakan N. The effects of oral zinc sulphate during radiotherapy on antioxidant enzyme activities in patients with head and neck cancer: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2004; 58:662-668.
105. Belkacemi Y, Rat P, Piel G, Christen MO, Touboul E, Warnet JM. Lens epithelial cell protection by aminothiols WR-1065 and anetholedithiolethione from ionizing radiation. *Int J Cancer* 2001;96 Suppl:15-26.

## ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Çorum'da doğdu. 1998 yılında Çorum Fatih Lisesinden mezun oldu. 2005 yılında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünden mezun oldu. 2007 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisans programını bitirdi. 2007 yılında Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Sağlık Fizikçisi olarak göreve başladı. 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. Evli ve bir kız babasıdır.