



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN BEYİN
DOKUSUNDA NİTROZATİF STRES ÜZERİNE PROPOLİSİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nour ALAFANDİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Seyithan TAYSI
GAZİANTEP

2017



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN BEYİN
DOKUSUNDA NİTROZATİF STRES ÜZERİNE PROPOLİSİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nour ALAFANDİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Seyithan TAYSI
GAZİANTEP
2017

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

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN BEYİN DOKUSUNDA
NİTROZATİF STRES ÜZERİNE PROPOLİSİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nour ALAFANDI

Tez Savunma Tarihi: 14.08.2017
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Seyithan TAYSI
Tez Danışmanı

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

Tez Jürisi

İmzası

Prof.Dr. Seyithan TAYSI

Yrd. Doç.Dr. Elif DEMİR

Yrd. Doç.Dr. Mustafa ÖRKMEZ

BEYAN

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

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF.YLT.17.04 proje numarası ile desteklenmiştir.

14.08.2017

Nour ALAFANDI

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince her konuda öneri ve eleştirileriyle yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIĞLU'na, Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ'ye, Prof. Dr. Binnur ERBAĞCI'ya, Prof. Dr. Maher ALMOKDAD'a, Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖRKMEZ'e ve Yrd. Doç. Dr. Elif İŞBİLEN'e teşekkür ederim.

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

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen ve her daim yanımda en kımetlilerim olan anneme, babama, kardeşlerime teşekkür ederim

Yanımda olmasalarda eksikliklerini hissettirmeyen dayeme ve yakın zamanda kayıp ettiğim merhum Neneme teşekkür ederim.

Zor zamanlarımda yanımda olan ve bana destek olan arkadaşlarıma özellikle değerli arkadaşım Esra TURAN teşekkür ederim.

Nour ALAFANDİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Radyasyon.....	6
2.2. Radyoaktivite	6
2.3. Radyasyon Birimleri	7
2.3.1. Radyoaktivite Şiddet Birimi	8
2.3.2. Radyasyon Enerjisi Birimi.....	9
2.3.3. Radyasyon Şiddeti Birimi.....	9
2.3.4. Radyasyon Alan Şiddeti Birimi	9
2.3.5. Işınlama Birimi	9
2.3.6. Fiziki (Soğurulan) Doz Birimi.....	10
2.3.7. Biyolojik Doz Birimi	10
2.4. Radyasyon Kaynakları.....	11
2.4.1. Doğal Radyasyon Kaynakları	11
2.4.2. Yapay Radyasyon Kaynakları	12
2.4.3. Radyasyonun Etkileri.....	14
2.4.3.1. Radyasyonun Olumlu Etkileri	14
2.4.3.2. Radyasyonun Olumsuz Etkileri	14
2.4.3.3. Radyasyonun Biyolojik Etkileri.....	15
2.4.3.3.1. Etkileme Mekanizmaları	15
2.4.3.3.2. Radyasyon Somatik Etkileri	16
2.4.3.3.3. Radyasyonun Genetik Etkileri.....	17
2.4.3.4. Düşük Doz Radyasyonun Etkileri.....	17
2.4.3.4.1. Radyasyonun Deri Üzerindeki Etkileri	17
2.4.3.4.2. Radyasyonun Hematopoietik Sisteme Etkisi.....	18

2.4.3.4.3. İyonize Radyasyonun Reprodüktif Sisteme Etkisi	18
2.4.3.4.4. İyonize Radyasyonun Göz Lensine Etkisi	19
2.4.3.4.5. Radyasyonun Fetüse Etkisi	19
2.5. Radyoterapi (Radyasyon Tedavisi)	19
2.5.1. Radyoterapinin Etki Mekanizması	20
2.5.2. Radyoterapinin Yan Etkileri	20
2.6. Radyasyonun Beyne Olan Etkileri	20
2.7. Serbest Radikaller	21
2.7.1. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları	22
2.7.1.1. Mitokondri Elektron Transfer Zinciri	22
2.7.1.2. Enzimler	23
2.7.1.3. Fagositik Hücreler	23
2.7.1.4. Peroksizomlar	23
2.7.1.5. Küçük Moleküllerin Oksidasyonu	23
2.7.1.6. Dış Etkenler	24
2.7.2. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması	24
2.7.2.1. Süperoksit Radikali	25
2.7.2.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	26
2.7.2.3. Hidroksil Radikali	26
2.7.2.4. Singlet Oksijen	26
2.7.2.5. Nitrik Oksit	26
2.7.2.6. Nitrik Oksit Sentaz	28
2.7.2.7. Hipokloröz Asit (HOCl)	31
2.7.3. Serbest Radikallerin Olumlu ve Olumsuz Etkileri	31
2.7.3.1. Serbest Radikallerin Olumlu Etkileri	31
2.7.3.2. Serbest Radikallerin Olumsuz Etkileri	31
2.7.4. Serbest Radikallerin Diğer Etkileri	32
2.7.4.1. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri	32
2.7.4.2. Karbohidratlar Üzerine Etkileri	32
2.7.4.3. Proteinler Üzerine Etkileri	32
2.7.4.4. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	32
2.8. Antioksidan Savunma Mekanizması	32
2.8.1. Süperoksit Dismutaz	33
2.8.2. Glutatyon Peroksidaz	33

2.8.3. Glutasyon-S-Transferaz	33
2.8.4. Katalaz	33
2.9. Oksidatif Stres.....	34
2.10. Nitrosatif Stres	34
2.11. Radyasyon Hasarında Serbest Radikallerin Rolü	34
2.12 Radyoprotektif ajanları	35
2.13. Propolis	36
2.13.1. Propolisin Fiziksel Özellikleri	37
2.13.2. Propolisin Kimyasal Yapısı ve Bileşimi	37
2.13.3. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri	38
2.13.4. Propolis'in Antioksidan Etkisi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışma Tasarımı	40
3.2. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini	40
3.3. Nitrik Oksit Tayını.....	41
3.4. Peroksinitrit Tayini	43
3.5. Protein Tayini	43
3.6. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ	63
EKLER.....	64

KISALTMALAR

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

NO_3^-	: Nitrat
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
$^1\text{O}_2$	: Singlet Oksijen
$\text{O}_2^{\bullet-}$	: Süperoksit Radikali
$\text{OH}^\bullet$	: Hidroksil Radikali
ONOO^-	: Peroksinitrit
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
$\text{RCOO}^\bullet$	: Organik Peroksit Radikali
RNA	: Ribonükleik Asit
$\text{RO}^\bullet$	: Alkoksil Radikali
$\text{ROO}^\bullet$	: Peroksil Radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
SI	: Uluslararası Birimler Sistemi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
Sv	: Sievert
TAEK	: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
TAS	: Total Antioksidan Status
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TOS	: Total Oksidan Status
Trx	: Tiyoredoksin
UV	: Ultraviyole
XO	: Ksantin Oksidaz
ZnSO_4	: Çinko Sülfat

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Radyasyon ile İlgili Eski ve Yeni Birimler ile Birbirlerine Dönüşümleri (24) ..	8
Tablo 2. Yıllık Radyasyon Dozunun Doğal ve Yapay Radyasyon Kaynaklarına Göre Ortalamalarının Dağılımı	13
Tablo 3. NOS izoformları ve özellikleri (80,82)	31
Tablo 4. Nitrik oksit sentaz tayin deney şeması	41
Tablo 5. Deney şeması.....	42
Tablo 8. NO [•] değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 9. NO [•] için Tukey LSD sonuçları	45
Tablo 10. NOS değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 11. NOS için Tukey LSD sonuçları.....	46
Tablo 12. ONOO ⁻ değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 13. ONOO ⁻ için Tukey LSD sonuçları	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Radyoaktif atomun parçalanması, enerji, radyasyon ve partikülün ortaya çıkışı.	6
Şekil 2. ABD’de doğal ve yapay radyasyon kaynaklarından maruz kalınan radyasyon dozunun yüzde değerleri	13
Şekil 3. Radyasyonun iyonize edici etkisi	16
Şekil 4. Radyasyonun Biyolojik Etkileri	16
Şekil 5. NOS izoformlarını uyaran mediatörler	29
Şekil 6. NO’nun sentezlenmesi ve NOS izoformlarını uyaran mediatörler	29



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplara göre ortalama NO değerleri.....	44
Grafik 2. Gruplara göre ortalama NOS değerleri	45
Grafik 3. Gruplara göre ortalama ONOO ⁻ değerleri	46



ÖZET
TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN BEYİN DOKUSUNDA NİTROZATİF
STRES ÜZERİNE PROPOLİSİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Nour ALAFANDI

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seyithan TAYSI
Ağustos 2017, 77 sayfa

Bu araştırmada, iyonize radyasyon sonucu oluşan nitrozatif stres üzerine propolisin koruyucu etkilerinin olup olmadığını araştırmaya amaçladık. Çalışmada 36 adet sıçan kullanıldı. İki kontrol grubu, radyoterapi (R) ve propolis + R grubu olarak 4 alt gruba bölündü. Kontrol grupları hariç diğer gruplara bir sefere mahsus 5 Gy'lik tek doz radyoterapi uygulandı. Propolisin etkinliğini tespit etmek için sıçan beyin dokusunda biyokimyasal parametreler spektrofotometre yöntemiyle ölçüldü. Yapılan çalışma neticesinde radyoterapi grubunda yer alan sıçanlardan alınan beyin dokusunda nitrik oksit (NO[•]), nitrik oksit sentaz (NOS) ve peroksinitrit (ONOO⁻) değerlerinin propolis+R grubundan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar propolisin radyasyonun oluşturduğu nitrozatif stresin olumsuz etkilerine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu iyonize radyasyonun zararlı etkilerine karşı propolis gibi antioksidan maddelerin kullanılmasının yararlı sonuçlar sağlayacağı söylenebilir.

Anahtar sözcükler: Radyasyon, Propolis, Nitrik oksit, Nitrik oksit sentaz, Peroksinitrit

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PROPOLIS ON NITROSATIVE STRESS IN THE BRAIN OF TOTAL HEAD IRRADIATED RATS

Nour ALAFANDI

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Biochemistry

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Seyithan TAYSI

August 2017, 77 pages

In this study, we aimed to investigate the protective effects of propolis on nitrosative stress resulting from ionizing radiation. Thirty-six male rats were used. The groups consisted of 4 subgroups: 2 control, radiotherapy (R), Propolis + R. All of the groups except the control groups received a single dose of 5 Gy on the first day of radiotherapy. Biochemical parameters of the brain tissue were measured by spectrophotometry to determine whether protective effects of propolis were present. As a result of the study, it was determined that NO, NOS and ONOO⁻ values were significantly higher in the brain tissue from the rats in the radiotherapy group than in the Propolis + R group. These results suggest that the use of the substance against the harmful effects of ionizing radiation, which has a protective effect against the adverse effects of nitrosative stress caused by propolis radiation, will provide beneficial results.

Keywords: Radiation, Propolis, Nitric oxide, Nitric oxide synthase, Peroxynitrite

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyadaki tüm canlılar, hayatları boyunca devamlı olarak hem doğal hem de yapay radyasyon kaynaklarından bulundukları ortamdan yayılan iyonlaştırıcı radyasyonların etkisi altındadır (1).

20. yüzyılın başından bu yana gelişen teknolojiyle çevredeki radyoaktivite küresel boyuta ulaşmış ve her geçen gün artmaktadır. Bu artış, ekosisteme ve canlılara zarar verecek düzeye gelmiştir. Canlılar devamlı olarak enerji üretimi, tıp, endüstri, araştırma, tarım ve hayvancılık gibi birçok alanda kullanılan yapay kaynaklardan doz almaktadır. Fakat tıbbi alanda radyasyon uygulamaları, tanısal radyolojide görüntüleme ve kanser hastalarında radyasyonun hücre ve tümörler üzerindeki öldürücü etkisinden dolayı hastaların teşhis ve tedavisinde de çok önemli yeri vardır (2). Radyasyon, tıpta pek çok hastalığın teşhisinde kullanılmaktadır (3).

Beyin, baş-boyun veya gözde ortaya çıkan tümörlerin ışın tedavisini neticesinde yakın başka organ ve dokularda hasar meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) gibi radikaller bu organ ve dokulara zarar vererek başlatıcı faktörler olduğu yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir. Araştırmalarda iyonize radyasyonun sonucu olarak oluşan bu radikaller dolaşım sistemi vasıtasıyla diğer organ ve dokular üzerinde zararlı etkilere sahip olduğu da belirtilmektedir (4, 5).

Radyoterapinin tedavi edici etkisinin yanı sıra erken ve geç dönem önemli yan etkileri de vardır. Radyoterapinin başlangıcından itibaren akut etkileri görülmektedir. Ancak subakut ve kronik etkileri zamana bağlı olarak ayırmak oldukça zordur. Medikal tedaviyle veya spontan olarak akut dönem etkileri iyileşebilirken subakut etkileri kısmen iyileşebilmektedir ve kronik etkileri ise kalıcı olmaktadır. ROT ve RNT pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadıkları literatürlerde ifade edilmektedir (6, 7, 8).

Radyoterapi kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerden bir tanesidir (9,10). Radyoterapinin amacı, normal dokuyu olabildiğince korumak, tümör dokusuna maksimum iyonize radyasyon dozu vermektir (11). Radyoterapide kullanılan radyasyon partiküller ve elektromanyetik radyasyon olarak ikiye ayrılmaktadır. Radyasyon etkileri direkt ve indirekt etki olmak üzere iki şekilde gruplandırılabilir. Direkt etki DNA'da

iyonizasyonla oluşurken, indirek etki ise, ortamdaki suyun iyonizasyonu ile radikaller oluşur. Radyasyona bağlı değişiklikler proliferasyon, differansiasyon ve irreversibl hücre hasarının başlaması ile sonuçlanır. Oksidatif stres, ROT ile antioksidatif işlemlerdeki dengenin ROT oluşumu lehine etkilenmesi sonucu meydana gelir. ROT'a bağlı oluşan protein modifikasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA zincir kırıkları gibi hasarları önlemek için ROT'u yok edecek ve ROT oluşumunu engelleyecek mekanizmalar ortaya çıkar. Bunlar katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimatik ve glutatyon (GSH), tioredoksin, vitamin C, E, melatonin gibi non-enzimatik mekanizmalarından oluşmaktadır (12).

Radyasyon tümör hücrelerine de sağlıklı dokulara da toksit olduğu için radyasyon dozu arttıkça normal doku hasarı da artabilmektedir. Bu nedenle sağlıklı hücrelerin radyasyona olan tepkileri kanser hastalarında ciddi yan etkilere neden olabilmekte ve tedavide dozu sınırlayabilmektedir (13,14). Radyasyonun etkileri toplam doz, fraksiyon dozu ve sayısı, tedavi süresi, dokuların radyasyona karşı duyarlılığı, yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik arz etmektedir (15,16).

İyonize radyasyon sonucu oluşan serbest radikaller yaşam için gereklidir. Serbest radikallerin üretimi ve detoksifikasyonu vücutta çok hassas bir denge ile kontrol edilmektedir. Bu moleküllerin meydana gelme ve yok edilme hızları arasındaki denge bozulmadığı müddetçe canlılar bundan etkilenmemektedir. Ancak söz konusu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı ya da antioksidan savunma sisteminin yetersizliğinde organizmada oksidatif strese meydan gelir. Bu nedenle, metabolizma bozulur, hücresel yaşlanma, inflammatuvar hasar ve meydana gelen moleküller yıkım ile birçoğu yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarının meydana gelmesine sebep olmaktadır (17-19).

Normal dokuda radyasyona bağlı hasarı azaltmak için radyoprotektif ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Radyoprotektörler, hücre, doku ve organları radyasyona karşı koruyan ve daha dirençli hale getiren maddelerdir (1,20).

Pek çok kimyasal maddenin iyonize radyasyonun zararlı etkilerine karşı koruyucu etkilerinin olup olmadığını belirlemek için 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 bağı gelişen istenmeyen etkilerin azaltılması, hatta ortadan kaldırılması, deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarla daha da önem kazanmaktadır (4,8).

Bu çalışma, iyonize radyasyon neticesinde meydana gelen ROT ve RNT' nin zararlarını azaltmada propolisin etkinliğini ortaya çıkarmak için yapılan bir araştırmadır.

Propolis bal arılarının bitkilerden topladığı reçine maddesinin adıdır ve çok eski yıllardan beri Halk hekimleri tarafından antibakteriyal, antiinflammatuvar, antifungal, amaçlarla çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Propolis, flavanoid aglikonlar, polifenollar, fenolik asit ve esterleri, fenolik aldehytler, ketonlar, terpenler, steroller, vitaminler, şeker, mineral elementlerden ve amino asitlerin karışımından meydana gelen zengin öğelerden oluşur. En fazla flavanoidler, kafeik asit ve esterleri bulunur ve propolisin biyolojik aktif bileşenleridir. Kafeit asit fenetil ester (KAFE) propolisin aktif antiinflammatuvar komponenti olan fenolik bir antioksidandır (5).

Bu çalışmada total kafa ışınlaması ile oluşan nitrozatif stresin oluşturduğu hasarda propolisin muhtemel koruyucu etkilerini beyin dokusunda nitrik oksit (NO^*), nitrik oksit sentaz (NOS) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) parametreleri ölçerek araştırmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

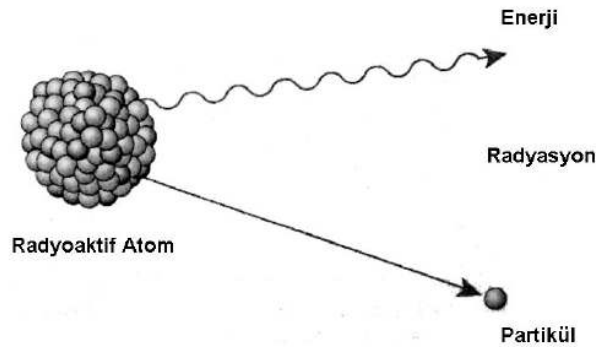
2.1. Radyasyon

Radyasyon kelimesi genel olarak ışık yaymak anlamına gelir. Aynı zamanda madde içinde soğurulan ve transfer edilen bir enerjidir. Bir başka tanımla radyasyon enerjinin boşlukta yayılabilen bir türüdür. Enerjinin kimyasal, elektrik, yerçekimi, ısı, manyetik, nükleer, ses, ışık gibi çeşitli türleri vardır. Radyasyon bu gruplardan ışık enerjisi altında sınıflandırılmaktadır (21-23).

Işık enerjisi fotonların hareketidir. Elektromanyetik dalgaların ışık spektrumu ışık enerjisini gösterir. Dünya üzerindeki tüm yaşam güneşten gelen ışık enerjisine bağlıdır. Işık enerjisine örnek olarak radyo dalgaları (AM, FM, TV), mikrodalgalar, X-ışınları verilebilir (22).

2.2. Radyoaktivite

Atomların çekirdeklerini teşkil eden nükleonların oranı (proton sayısı/nötron sayısı), hafif elementlerde 1 (bir) iken ağır elementlere doğru ise nötronlar lehine artmaya başlamakta ve belirli bir yerden sonra daha önce bahsettiğimiz çekirdek içindeki kararlı durum tamamen ortadan kalkmaktadır. Radyonükleotit olarak adlandırılan bu tarz çekirdekler fazla sayıdaki nükleonlarından ötürü kararsız olup sahip oldukları fazla enerjiyi de radyasyon yaymak suretiyle düzenlemeye çalışırlar. Çekirdeklerin doğal yada dışarıdan verilen uyarım ile bombardımanı sonucunda yapay şekilde parçalanması radyoaktivite/radyoaktif parçalanma olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1) (21,22).



Şekil 1. Radyoaktif atomun parçalanması, enerji, radyasyon ve partikülün ortaya çıkışı

Bazı elementlerin girici radyasyon yayabilmesi şeklinde de tanımlanan radyoaktivite, 1896 yılında Henri Becquerel tarafından ağır bir metal olan uranyumun kağıttan geçerek karanlık odadaki fotoğraf kağıdını karartan ışınlar yaymasının belirlenmesiyle keşfedilmiştir. H. Becquerel'in bu keşfinde X-ışınlarının bundan sadece bir sene öncesinde bulunmuş olmasının rolü büyüktür. Bundan hemen sonra Marie Curie ve eşi Pierre Curie benzer radyoaktif özellikleri bulunan diğer elementler üzerinde araştırmalar yapmışlardır. 1898' de radyoaktif ışınların varlığını kanıtlayarak Radyum ve Polonyum elementlerinin radyoaktivitelerini keşfetmişlerdir. 1934 yılında ise kızları Irene Joliot Curie önceleri kararlı olan elementlerin radyoaktif hale getirilebileceğini göstererek yapay radyoaktiviteyi keşfetmiştir. Bu keşiften ve özellikle de füzyon olayının açıklanmasından sonra yapay radyoaktiviteye sahip birçok madde geliştirilmiştir (22).

2.3. Radyasyon Birimleri

İyonizan radyasyonların tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaya başlanması ile radyasyon ölçüm değerlerine gerek duyulmaya başlanmış olup bu bağlamda da radyasyonla ilgili sınırlayıcı birimler geliştirilmiştir. Geliştirilen bu radyasyon birimlerinden ilki 1928' de tanımlanan “Röntgen (R)”dir. Daha sonra da diğer radyasyon birimleri ortaya çıkmıştır. Yakın bir tarihe kadar kullanılmakta olan klasik radyasyon birimleri 1986'dan itibaren radikal bir değişim geçirmiş olup yerlerine “Uluslararası Birim Sistemi (SI)”ne geçilmiştir. Günümüz dünyasında yeni birimler geçerlidir. Geleneksel ve yeni SI birimleri Tablo 1'de görülmektedir (22,24).

Tablo 1. Radyasyon ile İlgili Eski ve Yeni Birimler ile Birbirlerine Dönüşümleri (24)

Fiziki Büyüklük	Eski Birimi/Sembolü	Yeni Birimi/Sembolü	Dönüşüm Değerleri
Radyoaktivite	Curie	Becquerel	1 Ci = 3.7×10^{10} Bq
Şiddet Birimi	(Ci)	(Bq)	1 Bq = 2.7×10^{-11} Ci
			1 R = 2.58×10^{-4} C/kg
Işınlama Birimi	Röntgen (R)	Coloumb/kilogram (C/kg)	C/kg 1 C/kg = 3876 R
Soğurulan Doz Birimi	Rad (rad)	Gray (Gy)	1 Rad = 0.01 Gy 1 Gy = 100 Rad 1 Gy = 100 cGy
Biyolojik Doz Birimi	Rem (rem)	Sievert (Sv)	1 Rem = 0.01 Sv 1 Sv = 100 Rem 1 Sv = 1000 mSv
Radyasyon Şiddeti Birimi	Röntgen / Saat (R/s)	Gray / Saniye (Gy/sn)	1 R/s = 2.425 Gy/sn 1 μ Gy/sn = 0.4124 R/s

2.3.1. Radyoaktivite Şiddet Birimi

Radyoaktivite şiddet birimleri “Becquerel (Bq)” ya da “Curie (Ci)”dir. Bunlardan Ci, geleneksel birimi olup saniyede 3.7×10^{10} çekirdeğin parçalandığı maddede radyoaktivite şiddeti 1 Ci’dir. Yalnızca doğal radyoizotopların bulunduğu zamanlarda radyasyon kaynağı olarak kullanılmış olan Radyum’un 1 gramının 1 saniyelik radyoaktivitesinin ölçümü 1 Ci olarak kabul edilmiş olup bunun da 3.7×10^{10} parçalanma/sn değerine tekabül ettiği tespit edilmiştir (22,24). SI’ye göre radyoaktivite şiddetinin yeni birimi ise Bq’dır. Saniyede bir çekirdeğin parçalandığı bir maddede radyoaktivite şiddeti 1 Bq’dır. Hem Ci hem de Bq’nin birbirine dönüşümü ise şu şekildedir; $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq} = 37 \text{ GBq}$ (Giga Becquerel) şeklindedir. Bq, Ci’ye kıyasla daha küçük değerlerde bir radyoaktivite şiddet birimi olup düşük şiddetlerde olan radyoaktivitelerin tanımlanmasında çok daha fazla tercih edilmektedir. Buna karşın yüksek şiddetli radyoaktivitenin Bq ile belirtilmesi fazla sıfırlı rakamların kullanılmasını gerektirdiği için oldukça zahmetlidir (21,22).

2.3.2. Radyasyon Enerjisi Birimi

Radyasyon enerjisi bir elektronun vakum içinde ve 1 volt'luk (V) potansiyel farkına sahip olan elektriksel bir alan etkisiyle hızlandırıldığı zaman kazanmış olduğu kinetik enerjiyi ifade etmekte olup birimi de elektronvolt (eV)'dir. eV oldukça küçük değerlerde bir enerji birimi olup bu nedenle de pratikte ifade edilen değerler çoğunlukla kilo elektronvolt ($\text{keV} = 10^3 \text{ eV}$) ya da mega elektronvol ($\text{MeV} = 10^6 \text{ eV}$) kullanılmaktadır (21,22,24,25).

2.3.3. Radyasyon Şiddeti Birimi

X veya γ -ışını kaynakları tarafından kaynağın 1 metre uzağında oluşturulan radyasyon şiddeti radyasyon şiddet birimi olarak adlandırılmaktadır. Geleneksel sisteme göre birimi 1 m' de Röntgen/saat (R/s), SI'ye göre ise 1 m'de Gray/saniye (Gy/sn)'dir. Bu birimlerin dönüşümü aşağıdaki gibidir;

$$1 \mu\text{Gy/sn (mikrogray/sn)} = 0.4124 \text{ R/s veya } 1 \text{ R/s} = 2.425 \text{ Gy/sn.}$$

X ışını kaynağı tarafından 1 metre uzaklıkta oluşturulan radyasyon şiddetin cihaza ve o andaki miliamper (mA) ve keV değerine bağlı olarak değişmekte olup çoğunlukla da X ışını cihazları radyoizotoplara göre oldukça yüksek radyasyon çıkışına sahip olan cihazlardır (24,25).

2.3.4. Radyasyon Alan Şiddeti Birimi

Birim alanda maruz kalınan radyasyon miktarı radyasyon alan şiddeti olarak tanımlanmaktadır. Geleneksel birimi R/s iken SI'ye göre ise Columb/kilogram/saniye (C/kg/sn)'dir. Dolayısıyla da 1 R/s'lik radyasyon şiddetinin olduğu bir radyasyon bölgesinde 60 dakika süreyle bulunan bir kişi 1 R, 120 dakika boyunca bulunan bir kişi de 2 R'lik radyasyona maruz kalır (21,22,26).

2.3.5. Işınlama Birimi

Enerjileri 3 MeV'ye kadar olan X veya γ -ışınları için tarif edilen bir birim olan ışınlama birimi belirtilen bu radyasyon türlerinin havada yarattıkları iyonlaşmanın ölçüsünü ifade etmektedir. İlk olarak 1928'de tanımlanmış olan ışınlama birimi geleneksel olarak röntgen ifadesiyle günümüze dek gelmiştir. Normal koşullar altında 1

cm³ havada (0.001293 gr), 1 elektrostatik yük birimi meydana getiren (1 elektrostatik ünite=2.08 x 10⁹ iyon çiftidir) X veya γ -ışını miktarı 1 Röntgen (R)'dir. R birimi tanımı itibarıyla SI'ya uymadığından daha sonra C/kg) olarak yeni bir birim tarifi yapılmıştır. Bu tanıma göre ışınlama birimi, normal koşullarda 1 kg havada 1 C'lik elektrik yüküne eşdeğer iyon çifti oluşturan X/ γ -ışını miktarıdır. Bu iki birimin birbirine dönüşümü şu şekildedir; 1 C/kg = 3876 R veya 1R = 2.58 x 10⁻⁴ C/kg hava'dır (21,22,24-26).

2.3.6. Fiziki (Soğurulan) Doz Birimi

Radyasyon dozuyla ilgili olarak sadece R ve C birimleriyle yetinilmekle kalınmamış soğurulan radyasyonun belirlenmesi için de bir birime gerek duyulmuştur. Bu gereklilikten yola çıkılarak radyasyon absorpsiyon dozu ya da soğurulan doz olarak bilinen “Rad” birimi tarif edilmiştir. Rad, bir ışınlama sırasında ışınlanan maddenin 1 gr absorbladığı enerji 100 erg (6.2 x 10⁷ MeV) olduğu zaman alınan dozu ifade etmektedir. SI'ye göre Rad'ın yeni birimi ise Gy'dir. Gy, bir ışınlama sırasında ortalama 1 J/kg enerji aktaran radyasyon dozunu ifade eder. Belirtilen birimlerin birbirine dönüşümü şu şekildedir; 1 Gy = 1 J/kg = 10⁷ erg = 100 Rad şeklinde gerçekleşmektedir. 1 R'lik X/ γ -ışınına maruz kalan hava tarafından soğurulan radyasyon dozu 0.88 Rad iken canlı dokular tarafından soğurulan doz ise 0.98 Rad'dır. Röntgenin tanımı dikkate alındığında radyasyonun cinsinin X veya γ -ışınları olduğu, ortam olarak da havanın ifade edildiği görülmektedir. Bu sebepten ötürü de R birimi yalnızca yukarıda belirtilen ışınlar ve bunların sadece havadaki iyonize etkileri için kullanılır (21,22,24-26).

2.3.7. Biyolojik Doz Birimi

Absorblanan doz birimi canlı dokularda absorblanan radyasyon dozunun biyolojik etkilerinin radyasyonun türüne bağlı olarak farklılık arz ettiği için kullanılmaktadır. Canlı dokularda radyasyonun absorblanan miktarının ifade edilmesi için farklı birim olarak “biyolojik doz birimi” kullanılmakta olup bu birimde radyasyonun biyolojik etkisi yalnızca radyasyonun canlı dokulara aktarmış olduğu enerji miktarına bağlı olmayıp radyasyon türüne ve diğer bazı faktörlere de bağlıdır. Bu sebepten ötürü de radyasyonu canlı dokulardaki etkilerinin belirlenmesinde kullanılacak olan doz biriminin bütün bu faktörleri içermesi gerekir ki bu faktörler kalite faktörü ya da rölatif biyolojik etkinlik (RBE) olarak tarif edilmiştir (21,22,24-26).

2.4. Radyasyon Kaynakları

İnsanoğlu var olduğundan itibaren her daim radyasyon ile iç içe yaşamıştır. Dünyanın oluşumuyla beraber doğada yerini almış olan oldukça uzun ömürlü radyoaktif maddeler yaşanan ortamda kaçınılmaz ve normal olarak kabul edildiği için doğal bir radyasyon düzeyi oluşturmuşlardır. Bu doğal radyasyon düzeyi geride bıraktığımız yüzyılda nükleer denemeler ve değişik teknolojik ürünlerin kullanımıyla ciddi bir artış olmuştur. Maruz kalınan doğal radyasyon düzeyi büyüklüğünü belirleyen pek çok faktör söz konusudur. Yaşanılan yer, bunun toprak yapısı, içinde yaşanan binalarda kullanılmakta olan malzemeler, alçak/yüksek basınç, kar, rüzgar yönü gibi pek çok faktör doğal radyasyon düzeyi üzerinde etkilidir. Radyasyon kaynakları doğal ve yapay radyasyon kaynakları şeklinde iki grup altında toplanmaktadır. Bunlardan doğal radyasyon kaynakları insan katkısının söz konusu olmadığı kaynakları ifade etmekte olup iç ve dış kaynaklı olabilmektedirler. Dış kaynaklı doğal radyasyon kaynakları kozmik radyasyon ve yeryüzündeki kaya ve toprakların yapısındaki radyoaktif elementler tarafından yayılan radyasyonları ifade eder. İç kaynaklı doğal radyasyon kaynakları ise canlıların vücudunda doğal olarak bulunmakta olan Radyum-226, Potasyum-40, Karbon-14 gibi izotoplar tarafından yayılan radyasyondur. Tüm canlıların etkilendiği bu radyasyon “çevre radyasyonu” (Background Radiation) olarak da adlandırılır. Bu radyasyon düzeyleri yaşanan yere, toprak bileşimine, binalarda kullanılan malzemelere, mevsimlere, yüksekliklere ve hava koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir. Diğer bir radyasyon kaynağı olan yapay radyasyon ise insan aktivitelerine bağlı olarak çevreye dahil olan radyoaktif maddelerden kaynaklıdır. Doğal kaynaklı radyasyon herkes üzerinde etkili olmasına karşın yapay kaynaklı radyasyonlar ise belirli zamanlarda ve belirli kişileri etkilemektedir. Yapay radyasyon günümüzde zirai, tıbbi ve endüstriyel alanlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (27,28).

2.4.1. Doğal Radyasyon Kaynakları

İnsanların maruz kaldığı radyasyonun önemli bir bölümü doğal radyasyon olup maruz kalınan radyasyonun yaklaşık %82’sini teşkil eder (27,28). Bunun bir bölümünü uzaydan gelen kozmik ışınlar oluşturmakta olup bunların büyük bölümü atmosferden geçerken tutulmakta, yalnızca küçük bir kısmı yeryüzüne ulaşmaktadır. Bir dağın zirvesinde ya da havada yol almakta olan bir uçakta bulunan kişi deniz seviyesine göre daha fazla kozmik ışınlarla maruz kalmaktadır. Başka bir şekilde ifade etmek

gerekirse bir pilot uçuş süresince deniz seviyesindeki bir kişinin maruz kaldığı doğal radyasyondan daha fazlasına maruz kalır (yaklaşık 20 kat daha fazla). Günlük hayatta kozmik ışınlarla bağlı olarak maruz kalınan radyasyon dozunun dünya ortalaması 0.39 mSv / yıl'dır. Dünyada yaygın bir şekilde tüketilmekte olan fosil yakıtlar doğal ve uzun ömürlü radyoaktif elementler içermekte olup bunlar yakıt içerisindeyken bir radyasyon riskine sahip değildirler. Fakat yakıldıkları zaman bunlar atmosfere yayılıp daha sonra toprağa dönmek suretiyle doğal radyasyon seviyesinde az da olsa bir artışa yol açar. Doğadaki mevcut kısa ömürlü radyoaktif elementler tarafından yayılan γ ışınlarının da katkısı sonucunda topraktan maruz kalınan radyasyon dozunun dünya ortalaması yıllık 0.46 mSv'dir. İnsan vücudunda bulunan radyoaktif elementlerden ötürü de belirli bir radyasyona maruz kalınmakta olup bu şekilde yıllık ortalama 0.23 mSv'lik bir radyasyona maruz kalınmaktadır (27). Dünyada doğal radyasyon kaynaklarından maruz kalınan yıllık doz 2.4 mSv iken bu değer bölgelere göre 1-10 mSv arasında değişiklik arz etmektedir (29,30).

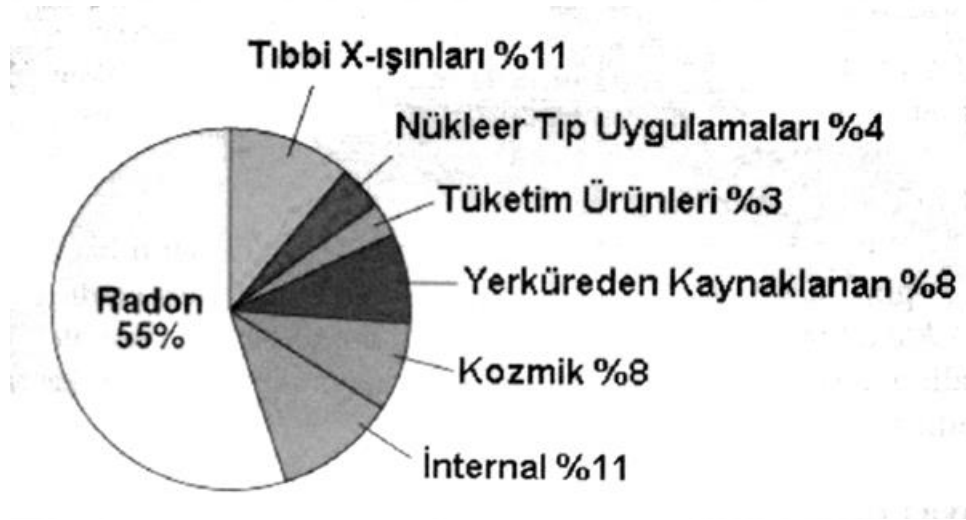
2.4.2. Yapay Radyasyon Kaynakları

Gelişmiş ekonomilerin ve yüksek yaşam koşullarının doğada bulunmayan çeşitli radyasyon kaynakları kullanılmaksızın süreklilik arz edebileceğinin düşünülmesi şu an için pek olası görünmemektedir. Bu sebepten ötürü de teknoloji alanında yaşanan değişim ve gelişimin bir gereği olarak çeşitli radyasyon kaynaklarının yapay şekilde üretilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu kaynaklar pek çok işin daha kolay, hızlı, kaliteli, ucuz ve basit bir şekilde yapılmasına imkan tanımaktadır (27,30). İyonlaştırıcı ışının kullanıldığı tanısal radyolojik işlemler insanlar tarafından oluşturulan tıbbi radyasyonun en önemli kaynağını teşkil etmektedir (4).

Tablo 2. Yıllık Radyasyon Dozunun Doğal ve Yapay Radyasyon Kaynaklarına Göre Ortalamalarının Dağılımı

Radyasyon Kaynakları		Doz(mSv)
Doğal		
	Kozmik	0.39
	Gama	0.46
	İç	0.23
	Radon	1.30
Yapay		
	Tıbbi	0.30
	Serpinti	0.007
	Mesleki	0.002
	Atıklar	0.001
	Tüketici Ürünleri	0.0005

Amerika’da bir kişinin yıllık doğal ve yapay radyasyon kaynaklarına bağlı olarak maruz kaldığı radyasyon dozu ortalaması 3.6 mSv olup bu dozların kaynakları Şekil 2’deki gibidir (31,32).



Şekil 2. Amerika Birleşik Devletleri’nde doğal ve yapay radyasyon kaynaklarından maruz kalınan radyasyon dozunun yüzde değerleri (22).

2.4.3. Radyasyonun Etkileri

2.4.3.1. Radyasyonun Olumlu Etkileri

Radyasyona maruz kalan bir molekülde radyasyonun etkisi dış orbitalinde yer alan elektronları saptırması olup bu etki fizik tanımıyla molekülün iyonlaştırılmasıdır. Radyasyonun etkisiyle iyonize olan hava bu şekilde elektriksel bir özelliğe sahip olur. Bu da havayı ılıman bir dengeye ulaştırırsa herhangi bir sakıncalı duruma neden olmaz iken fazla olması durumunda ise ters etkiye neden olabilir (baş ağrısı, sinirlilik, vb.). Bu tarz etki oldukça masum gibi görünen radyasyonlarda, örneğin bilgisayar ve televizyon başında vakit geçirmede bile fark edilebilir. Buna karşın belirtilen bu etki röntgen laboratuvarlarında daha fazladır (27,33).

Radyasyon doku ve hücrelerdeki iyonizasyonu, su üzerine yapınca dolaylı reaksiyonlarla dokularda oksijen (O_2) düzeyinin artmasına, O_2 artışı belirli sınırları geçtiğinde olay tersine döndüğü, fazla O_2 'den dolayı enzimlerin inaktivasyonu neticesinde hücrede ölüme kadar giden durumlar ortaya çıkar. Radyasyonun diğer bir önemli biyolojik etkisi ise DNA sarmallarına olan etkisidir. Önemli bir molekül olan DNA hücre içerisinde helezon şeklindeki dizileri temsil etmekte olup bunlar oldukça nazik bir elektromanyetik dengedir. Oldukça sert ve devamlı radyasyon ışınları ise bu helezonların kopmasına yol açmaktadır. Şayet kopmalar ciddi bir bölgeden gerçekleşirse hücre ölmektedir. Daha da tehlikelisi, bu helezonların ölüme neden olmayan yaralar almasıdır ki bu durumda sakat hücre motifi ortaya çıkarmaktadır (27,33,34).

Kanser tedavisinde hücrelerin ölümüne yol açacak düzeyde radyasyon uygulanmakta olup bazı araştırmacılar mikropların radyasyona son derece dayanıklı yeni bitkilerin radyasyonun neden olduğu zararlı etkilere karşı dayanıklı olduğunu bildirmişlerdir (33-35).

2.4.3.2. Radyasyonun Olumsuz Etkileri

Radyasyonun zararlı etki göstermesi aşağıdaki iki koşula bağlıdır:

- Işının gücü.
- Işının etki süresi.

Bir ışının etki süresi kısa olursa ne kadar güçlü olursa olsun ise çok fazla tehlikeli değildir. Buna karşın gücü fazla olmayan ışına uzun süre maruz kalınması durumunda ciddi riskler söz konusu olabilmektedir. Tıpkı güneşte fazla kalma durumu gibi esas olan süredir. Tüm organ ve hücreler ışınlar karşı aynı hassasiyete sahip değildirler. Genel olarak sürekli faaliyette olan ve üreyen hücreler ışına karşı daha duyarlı olup bu sebepten ötürü de negatif etkiler bu tarz doku ve hücreler üzerinde daha fazladır (33-36).

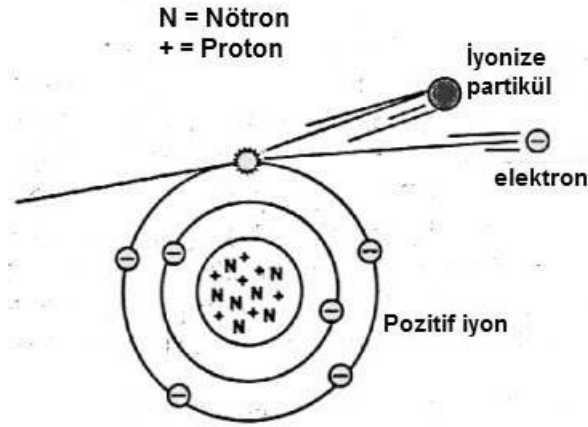
Radyasyonun en ciddi etkisi kemik iliği üzerindedir. Sürekli hücre yapımının gerçekleştiği kemik iliği ışınlar karşı yüksek duyarlılığa sahiptir. Az miktardaki ışın kemik iliğini aktive edip güçlendirmektedir. Bu nedenle de güneş ve kaplıcalar kansızlığın en iyi ilacı konumundadırlar. Buna karşın radyasyonun belirli sınırları aşması durumunda ciddi riskler de baş gösterir. Işının şiddeti ve süresine bağlı olarak en hafif etki kansızlık ve savunma hücrelerinde güçsüzlük şeklindedir. Daha sonra ise ilik ile kemik iliğinde “aplazi” olarak adlandırılan iflas durumu ortaya çıkmakta olup bunun sonucunda ölüm meydana gelir. Diğer bir olumsuz etki de kan kanseridir. Kemik iliğinde ağır olmayan negatif bir etki asgari 1 milyon Bq gücünde bir kaynağın ortalama süredeki tesirinden ortaya çıkmakta olup bu etki anemi ve savunma hücrelerindeki güçsüzlüğün sebebidir (33-36).

2.4.3.3. Radyasyonun Biyolojik Etkileri

2.4.3.3.1. Etkileme Mekanizmaları

Radyasyonun “doğrudan etkileme” ve “dolaylı etkileme” olmak üzere iki etkileme mekanizması bulunmakta olup bunlardan doğrudan etkileme iyonizan radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşmesi neticesinde ortaya çıkan DNA hasarıdır. Dolaylı etki ise su moleküllerinin iyonlaşması neticesinde ortaya çıkan serbest radikallerin hücre molekülleriyle etkileşimi sebebiyle ortaya çıkan hasarı ifade eder (36,37).

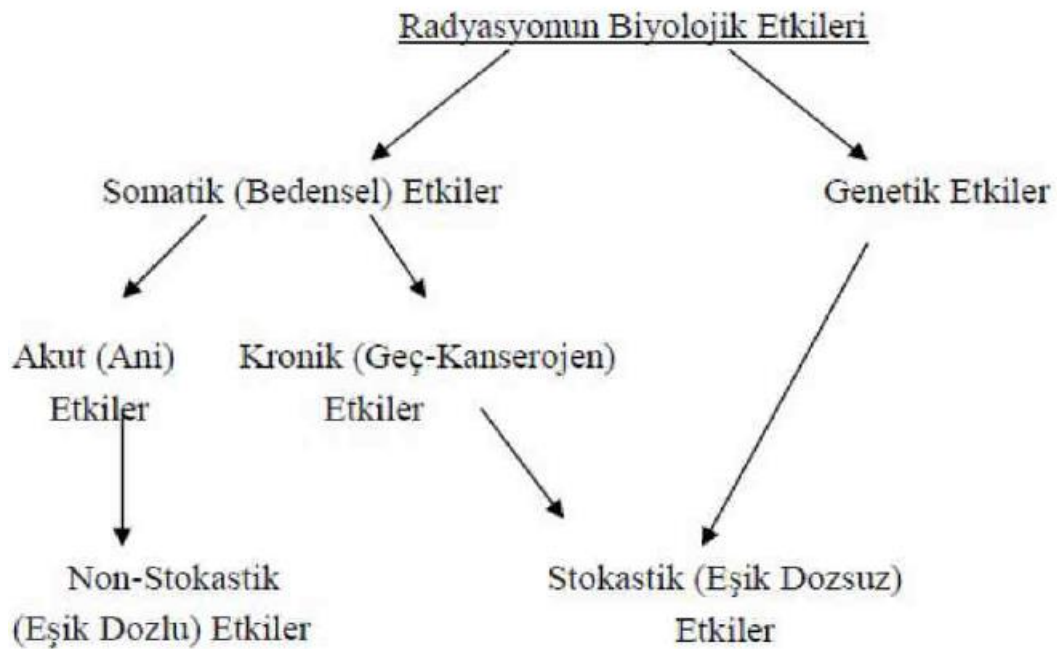
İyonizan radyasyonların biyolojik etkileri radyasyonun doku içerisinden geçerken dokuyu meydana getiren/dokuda bulunan atomların uyarılması, iyonizasyonu ya da moleküler yapıların bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan etkilerdir (38). Biyolojik yapının radyasyon ile etkileşimi neticesinde somatik ve genetik olmak üzere 2 tarz etki gözlenir (39,40).



Şekil 3. Radyasyonun iyonize edici etkisi

2.4.3.3.2. Radyasyon Somatik Etkileri

Maruz kalınan total radyasyon dozu, maruz kalınan süre, vücudun ışın verilen bölgesine bağlı olarak değişiklik arz edebilen somatik etkiler akut ve kronik etkiler şeklinde 2'ye ayrılabilir (Şekil 4) (39-41).



Şekil 4. Radyasyonun Biyolojik Etkileri (42).

2.4.3.3.3. Radyasyonun Genetik Etkileri

Radyasyona maruz kalan kişilerde değil de daha sonraki nesillerinde ortaya çıkan etkileri ifade eder (38). Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Zira insanlarda radyasyon maruziyetinin genetik risklerinin tahmin edilmesine yönelik oldukça az doğrudan bulgu söz konusudur (39,40).

2.4.3.4. Düşük Doz Radyasyonun Etkileri

Düşük doz radyasyonun biyolojik etkileri için bir eşik değer varlığı tartışılmaktadır. Daha yüksek dozlarda elde edilen radyasyonun etkisi düşük dozun insanlara olan etkilerine dair abartılı tahminlere götürmesi yüksek bir ihtimaldir. Radyasyona maruz kalış riskinin değerlendirilmesinde muhafazakar yaklaşımında aşağıdaki görüşler söz konusudur (39).

1. Son derece düşük radyasyon dozlarının muhtemel etkileri yüksek dozlardaki bilinen sonuçlar ile doğrudan ilişki içerisindedir (Lineer Hipotez)
2. Radyasyonun herhangi bir miktarı risk arz eder, herhangi bir eşik değer söz konusu değildir.
3. Aralıklarla birkaç küçük dozun tek bir doz ile verilenin toplamına eşit olan kümülatif bir etkisi söz konusudur.
4. Radyasyon yaralanmasının tamiri söz konusu değildir

2.4.3.4.1. Radyasyonun Deri Üzerindeki Etkileri

İntraoperatif radyasyon tedavisi dışındaki bütün radyasyon tedavileri ve yaralanmalarının büyük bölümü deriyi ilgilendirir. Derinin radyasyona yanıtı altı aydan kısa sürede ortaya çıkıyor ise “erken reaksiyon”, altı aydan daha uzun sürede ortaya çıkıyor ise “geç reaksiyon” olarak ifade edilmekte olup bu değişikliklerin şiddeti doz-zaman-hacim faktörleri ile ilişkilidir (25,37,42).

2.4.3.4.2. Radyasyonun Hematopoietik Sisteme Etkisi

Hematopoietik sistem ve bununla ilişkili lenfoid sistem hücreleri radyasyona karşı oldukça duyarlıdır. Dolaşımdaki bütün kan hücreleri ve trombositleri meydana getiren kemik iliğindeki ana hücreler, karaciğer, dalak, lenf nodları, timustaki lenfoid dokular radyasyona karşı son derece duyarlıdır. Dolaşımda bulunan olgun eritrositler ve trombositler çekirdekleri olmadığından radyasyona karşı daha dirençlidirler. Dolaşımdaki lenfositler radyasyona karşı son derece duyarlı olup normal titrelerinden (2100/ml) ışınlama sonrası bariz bir düşüş gösterebilir ki bu da doz düzeylerini gösterir. 100 mGy gibi düşük dozlarda dolaşımdaki lenfosit oranında bariz bir düşüş gözlenir. Etki pansitopeni olup trombositlerin azalmasına bağlı olarak hemorajiye, akyuvarların azalması enfeksiyona, alyuvarların azalması da anemiye neden olur (25,42,43).

2.4.3.4.3. İyonize Radyasyonun Reprodüktif Sisteme Etkisi

Reprodüktif (Üreme) sistem hücreleri radyasyona karşı oldukça duyarlı olan hücrelerdir. Erkeklerde ana hücreler ve çoğalmakta olan spermatogonia radyasyona karşı son derece duyarlı iken spermatidler ve olgun spermier ise ciddi dirençlidirler. Aynı zamanda hormon üretiminden ve ikincil eşey karakterlerinin oluşumundan sorumlu olan testisin interstisyel hücreleri de radyasyona karşı dirençlidirler. Bu sebepten ötürü de 6 Gy'lik sterilize edici dozda cinsel güç prostatın ve seminal veziküllerin sıvı üretimi, sakal, ses ve erkek sosyal davranışı radyasyondan etkilenmez. Spermatogenezin turnover zamanı (stem cell'den olgun sperm) ortalama 64-72 gün sürdüğünden ve aynı zamanda olgun sperm hücresi radyasyonun letal etkisine dirençli olduğundan sterilite hiçbir zaman radyasyon dozundan hemen sonra görülmemektedir. Bununla beraber olgun spermde genetik hasar ortaya çıkabilir. Erkeklerde kalıcı sterilite için yaklaşık 6 Gy'lik radyasyon dozu gerekmekte olup sterilite ise aylar sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte daha düşük dozlar da aylar sonra steriliteye yol açsa bile bu etkici daimi değildir. Fertilite ve normale yakın sperm sayıları yaklaşık 1-2 yıl içerisinde geri dönmektedir (25,37,42,43).

2.4.3.4.4. İyonize Radyasyonun Göz Lensine Etkisi

Düşük radyasyon dozlarında (2-6 Gy) katarakt formasyonuna yol açan lens hasarı gözlenir. Lensin anterior ekvatoryal bölgesinde bulunan bölünme özelliğindeki epitel, göç eden, uzayan ve transparan fiberlere organize olarak lensi yapan hücreleri meydana getirir. Transparan fiberler lens çekirdeğine doğru göç eder. Hücreleri uzaklaştıracak olan bir başka mekanizma olmadığından radyasyondan hasar görmüş olan hücreler posterioara ve iç kısımlara doğru opasite olarak hareket eder ve sonucunda da katarakt oluşur. Önemli özelliği doğal olarak oluşan katarakttan özel görünüşüyle ayırt edilebilmesi olup oluşması için sınır doz değeri söz konusudur. Bütün iş yaşamı süresince 15 Sv'lik total doz limitinin altında kalınması durumunda ya da 2 Gy'nin altında tek ışınlamada radyasyona bağlı olarak katarakt gözlenmemektedir. Bununla birlikte 2.5-6 Gy'lik tek bir dozun ardından katarakt ortaya çıkması için latent periyod süresi ortalama 8 yıldır (44).

2.4.3.4.5. Radyasyonun Fetüse Etkisi

Radyasyonun fetal etkileri nispi olarak düşük radyasyon dozlarında gözlenmektedir. Fetüs çok sayıda andiferansiye hücreyle yüksek proliferatif bir sistem olduğundan radyasyona karşı son derece duyarlıdır. Bu etki yalnızca doza bağlı değildir. Aynı zamanda ışınlama esnasındaki gestasyonel yaşla da ilişkilidir (25,37,41,42,44).

2.5. Radyoterapi (Radyasyon Tedavisi)

Radyoterapi kanserli hücreleri öldürerek iyileştirme veya en azından sıkıntılı semptomları hafifletmek için kullanılır. Yüksek enerjili X ışınları, gama ışınları veya elektron ışını hastalıklı dokuya doğru yönlendirilerek yüksek doz verilir. Ayrıca çevredeki sağlıklı hücrelere de zarar verebilmektedir. Vücutta bir tümör derin ise zararı azaltmak amacıyla kırık çeşitli yönden işaretlenir. Başka bir tedavi şekli ise radyoaktif kaynakların vücut boşluklarına ya da doku arasına geçici süreliğine yerleştirilerek yapılan tedavi şekli olup bu yöntem “brakiterapi” olarak adlandırılmaktadır. Radyoterapi dozları güçlü olduğu için bu tür bir tedavi sadece iyileşme veya rahatlama açısından iyi olduğunda ve diğer tedavi yöntemleri daha az etkili olduğunda kullanılır.

Radyoterapi kanser tedavisinde etkili olmakla beraber diğer dokularda kansere ya da gelecek nesillerde negatif kalıtsal etkilere de yol açabilmektedir. Radyoterapideki esas

amaçlardan birisi yan etkilerin minimize edilirken tedavi etkinliğinin maksimizasyonunu sağlanmasıdır (45).

2.5.1. Radyoterapinin Etki Mekanizması

Radyoterapi internal (vücut içi) ve eksternal (vücut) yolla uygulanabilmektedir. Eksternal olarak gerçekleştirilen radyoterapide özel cihazlar kullanılır. Bu cihazlar tarafından üretilen X veya gama ışınları kanserli bölgeye odaklanır. İnternal yolla uygulanan radyoterapide ise radyoaktif madde kanserli bölgeye yerleştirilmektedir ki bu tarz terapi "brakiterapi" olarak adlandırılır. Radyasyonun neden olduğu yüksek enerji hücrelerin genetik materyallerinin bir bölümünde hasara neden olur ki bu durum hücre bölünmesinin durmasına yol açar. Bu sebepten ötürü de radyoterapiye maruz kalan hücreler ölür. Kanser hücreleri çok hızlı ve aşırı bir şekilde çoğaldıklarında radyoterapiye karşı diğer hücrelere göre daha duyarlı olmakla beraber sağlıklı hücreler de radyoterapiden etkilenmektedirler. Bilhassa fonksiyonları gereği normal olarak hızlı çoğalma özelliğindeki deri, mide-barsak kanalı ve mesane hücreleri radyoterapiye karşı duyarlıdırlar (46).

2.5.2. Radyoterapinin Yan Etkileri

Radyoterapide amaç kanserli hücrelerin yok edilmesidir. Ancak tedavi alanı içerisindeki sağlıklı hücreler de bu tedavi yönteminden etkilenmektedir. Yan etkiler genellikle hafif olmakla birlikte bazen ciddi durumlara da yol açabilir (44). Muhtemel yan etkilerden mümkün olduğu kadar uzak durabilmek için radyoterapi seanslar şeklinde verilmektedir. Bununla birlikte yan etkileri minimize edebilmek için tedavi alanı içerisinde bulunan ve ışınlanmasına gerek olmayan sağlıklı dokuların radyasyondan korunması için özel yapılmış kurşun koruma blokları kullanılmaktadır. Radyoterapinin yan etkileri tedavi boyunca görülmekte olan "erken komplikasyonlar" ve tedaviden belirli bir süre sonra ortaya çıkan "geç komplikasyonlar" şeklinde iki gruba ayrılır. Aynı zamanda muhtemel yan etkiler tedavinin uygulandığı bölgeye göre de farklılık arz etmektedir (47).

2.6. Radyasyonun Beyne Olan Etkileri

Merkezi sinir sisteminin (MSS) önemli bir parçası olan beyin, hem biyokimyasal hemde yapısal farklılıklar gösteren kompleks bir organ olarak hayati önem taşır. MSS'nin fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için uygun bir fizyolojik ortama ihtiyacı

duyduğu, beyin omurilik sıvısıyla kan ve kanla sinir sistemi arasında seçici bariyer mekanizmalarına sahip olduğu için, su, glikoz, aminoasit, gaz ve elektrolitler kandan beyne serbest olarak geçebilirken, büyük molekül ağırlığına sahip albumin gibi moleküller kan beyin bariyerini aşamazlar. Pekçok kanser için uygulanan iyonize radyasyon tedavisi MSS doz sınırlayıcı faktör olarak önemli bir yere sahip olduğu, MSS orjinli primer beyin tümörlerinin tedavisinde iyonize radyasyonun yan etkileri ve normal beyin dokusunda yol açtığı hasar tedaviyi güçleştirdiği, iyonize radyasyona bağlı beyin hasarının oluşumunda oksidatif stres, ROT ve RNT' nin primer rolü olduğunu, beyin diğer organlarla karşılaştırıldığında ROT oluşumu ve detoksifikasyonu açısından bazı dezavantajlara sahip olduğu ifade edilmektedir (48,49). Beyin vücut ağırlığının % 2 sini oluşturmaya rağmen, beyin hücrelerinin tükettiği oksijen tüm vücudun harcadığı oksijenin % 20 si kadar olduğu, bu nedenle beyindeki oksidatif fosforilasyon boyunca yüksek miktarda ROT oluşma potansiyelini sebep olduğu, bazı bölgelerinin yüksek miktarda demir içerdiği, bu durumun ROT oluşumunu katalizleyebileceği, beyin doymamış yağ asit içeren lipidlerden zengin olduğundan lipid peroksidasyonu için önemli bir hedef olduğu, vücudun diğer organlarıyla karşılaştırıldığında düşük-orta derecede SOD, GSH-Px, katalaz aktivitesine sahip olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (48,49).

2.7. Serbest Radikaller

Eşleşmemiş elektrona ihtiva eden atom ya da moleküller serbest radikal olarak tarif edilir, pozitif veya negatif yüklü ya da yüksüz (nötr) olabilmekte ve daha büyük bir yapının komponenti ya da daha küçük ve serbest bir şekilde difüze olabilen türler halinde olabilirler (50, 51).

Serbest radikaller organik ve inorganik moleküller halinde bulunmaktadır. Şayet elektron eşleşmemişse molekül daha reaktif duruma gelir, diğer bir ifadeyle kararsızlaşır. Biyolojik sistemlerdeki moleküller normal koşullarda oksijenin önemli bir kısmını oksijenli (aerobik) glikoliz ile ATP üretmek için bir dizi reaksiyon sonucunda suya indirgemekte olup bu olaylar sırasında bir miktar moleküler oksijen kaçağı meydana gelir. Bu oksijenin indirgenmesiyle süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) gibi reaktif ürünler oluşur (52-54).

Oksijen enerji ilavesi sonucunda tekli (singlet) oksijen ($^1\text{O}_2$) molekülünü meydana gelir. $\text{O}_2^{\bullet-}$ de O_2 'ye tek bir elektron ilavesi sonucunda ortaya çıkar. $\text{O}_2^{\bullet-}$ radikali, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından H_2O_2 'ye indirgenir. H_2O_2 düşük toksisiteye sahip olmasına karşın hücrel membranlara kolay bir şekilde penetre olabilir. Bilhassa demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında $\text{O}_2^{\bullet-}$ ve H_2O_2 yüksek düzeyde reaktiviteye sahip olan $\text{OH}^{\bullet}$ oluşumuyla ilişkili olup "Fenton Reaksiyonu" olarak adlandırılır (52-54). Serbest radikaller $\text{OH}^{\bullet}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{NO}^{\bullet}$ gibi farklı kimyasal yapılara sahiptirler. Son derece etkili olan ve hücrede hasara yol açan $\text{O}_2^{\bullet-}$, SOD aracılığı ile H_2O_2 ve O_2 'e çevrilir (51).

2.7.1. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları

Oksijen kaynaklı radikaller daha önce de ifade edildiği üzere biyolojik sistemlerdeki en önemli radikallerdir. O_2 moleküllü eşleşmemiş 2 adet elektrona sahip olup kimyasal olarak diradikal bir moleküldür. Eşleşmemiş elektronlar ayrı orbitallerde olmasına karşın hareket yönleri aynıdır. O_2 molekülü bu bağlamda elektron alıcısı gibi davranmakta ve bu nedenle de oksidasyona yol açmaktadır. Fakat orbital yapısındaki özellikten ötürü termodinamik olarak elektron almaya meyilli olmasına karşın kinetik olarak ise elektron vermek istemez. O_2 diradikal bir molekül veya atomu oksitleyecekse, diğer bir ifadeyle 2 elektron alacak ise bunların hareket yönünün tersi istikamette hareket eden elektronların olması gerekir (52-54).

2.7.1.1. Mitokondri Elektron Transfer Zinciri

Mitokondri elektron transfer zinciri serbest oksijen radikallerinin oluşum kaynaklarının başında yer alır (55). Normal şartlarda O_2 molekülü mitokondride sitokrom oksidaz sistemiyle suya (H_2O) dönüştürülür (23,56,57). NAD, FAD, Koenzim Q gibi elektron transfer zincirinde bulunan çok sayıda bileşik O_2 ile reaksiyona girmek suretiyle tek değerli oksijen kaçağı olarak tanımlanmakta olan $\text{O}_2^{\bullet-}$ salınımına yol açar. Normal O_2 tüketimi esnasında mitokondride meydana gelecek olan kaçak neticesinde %2-5 oranında reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmaktadır (58-60).

2.7.1.2. Enzimler

Solunum zincirindeki son molekül olan O_2 dört adet elektron alarak suya indirgenir. Bununla birlikte O_2 molekülü her zaman tam manasıyla indirgenmemekte olup normal koşullarda %1-5 oranında $O_2^{\cdot-}$ radikali ile H_2O_2 oluşur. Elektron transport zinciri sırasında mitokondrial sitokrom oksidaz enzimi moleküler O_2 'nin dört elektron alarak suya indirgenmesini kontrol etmektedir ki bu süreç kısmen indirgenmiş olan ROT enziminin aktif bölgesine sıkıca bağlıdır ve hücre açısından herhangi bir risk arz etmezler. Diğer aşamalarda (Sitokrom b-ubikinon) kısmi olarak indirgenen ROT bağlanamaz ve bunların reaktifliğinden ötürü normal hücresel fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkabilir (61).

2.7.1.3. Fagositik Hücreler

Fagositik aktiviteden sorumlu hücreler de diğer önemli serbest radikal kaynakları arasındadır. Fagositoz için sitotoksik O_2 radikalleri kullanılır. Nötrofil ve makrofajlar yüksek oranlarda O_2 kullandıkları için hemen hemen tamamını $O_2^{\cdot-}$ 'e çevirirler (61).

2.7.1.4. Peroksizomlar

Bunlar H_2O_2 'ın önemli hücresel kaynakları arasında yer alır ve $O_2^{\cdot-}$ olmaksızın H_2O_2 üretimine yol açarlar. Ortaya çıkan H_2O_2 'nin önemli bir bölümü peroksizomal katalaz (KAT) tarafından metabolize edildiğinde sitoplazmaya belirli düzeylerde H_2O_2 difüze olabilir (62).

2.7.1.5. Küçük Moleküllerin Oksidasyonu

Hidrokinonlar, tiyoller, katekolaminler ve hemoglobin (Hb) de serbest radikal oluşumunda etkili olduğu ifade edilmekte olup bunlar O_2 indirgenmesine yol açan $O_2^{\cdot-}$ oluşumuna neden olurlar (62).

2.7.1.6. Dış Etkenler

Organik ve kimyasal maddelerin yanması sonucunda ortaya çıkmakta olan maddeler önemli radikal kaynakları ve taşıyıcıları arasında yer alır. Çevresel faktörlerle serbest radikaller oluşabilir. Hava kirliliği, sigara dumanı, ilaçlar, bazı kimyasallar ve hiperoksijenizasyon bu tarz çevresel faktörler arasında yer almaktadır (63).

Geçiş metalleri lipid peroksidasyonunu başlatmaktan çok sentezlenmiş lipid hidroperoksitlerinin parçalanmalarının ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalizleyerek serbest radikallerin zararlı etkilerini artırır (54).

Geçiş metalleri hücreleri lipid peroksidasyonuna karşı koruyan enzimler arasında yer alan SOD'un yapısında bulunmakta olup önemli mitokondrial sitokrom oksidaz elementleri arasında yer alırlar. Serbest bakır organizmada hücre membranları üzerinde prooksidan ajan olarak görev yapar (64).

Alkol kullanımı karaciğer ve dış dokularda oksidatif stresi indüklemek suretiyle lipid oksidasyonuna neden olduğu, bunun da kompleks ve interaktif bir süre olduğu ifade edilmektedir (65). Stres durumunda katekolamin seviyesinde artış gerçekleşmekte olup bunların oksidasyonu da önemli serbest radikalleri oluştururlar (54,66).

2.7.2. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması

Orbitallerde, elektronlar ikiye olarak bulunmakta olup atomik ve moleküler yapılarda eşleşmemiş tek elektron kısımları serbest radikal olarak adlandırılır (65). Eşleşmemiş elektrona sahip olan radikaller diğer moleküller ile kolaylıkla elektron alış-verişi yapan bu tarz molekülleri oksidan molekülleri ya da ROT olarak adlandırılır (67).

Eşleşmemiş elektrona sahip olan atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak adlandırılmasına karşın Cu^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} ve Mo^{+5} gibi geçiş metalleri de eşleşmemiş elektrona sahip olmalarına karşın serbest radikal olarak nitelendirilmemektedir. Bununla birlikte belirtilen bu elementler serbest radikal kaynağı olarak önemli rol oynamaktadırlar (54).

Tanımlama dikkate alınacak olursa O_2 bir diradikaldir. Diradikal O_2 radikal olmayan maddeler ile son derece yavaş reaksiyona girmesine karşın diğer serbest radikaller ile kolaylıkla tepkimeye girer (30). Bu sebepten ötürü de moleküler O_2 diradikal yapısı nedeniyle yüksek düzeyde ROT oluşturma eğilimindedir (54).

Canlı organizmalarda en fazla meydana gelen oksidan türü lipid yapıdekilerdir. Doymamış alil grubundan hidrojen çıkarılması sonucunda lipid radikali oluşur ki bu da oksijen ile tepkimeye girerek lipid peroksit radikalının oluşumuna neden olur. Lipid yapıdaki serbest radikaller hücrede toksikasyona yol açan ürünlere de dönüşebilmektedir ki bu şekilde özelliğe sahip olan en önemli ürün malondialtehit (MDA)'dır (67). O_2 molekülü orbitalinde eşleşmemiş elektrona sahipse $O_2^{\bullet}$ radikali olarak adlandırılır. 1O_2 molekülü 2 adet eşleşmemiş elektrona sahip olup hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri ile doğrudan reaksiyona girip lipid peroksitlerin oluşumuna neden olur (68). O_2 yapısından ötürü radikal olmaya uygun olduğundan serbest radikal denildiğinde esasen serbest oksijen radikalleri (ROT) akla gelir (69).

2.7.2.1. Süperoksit Radikali

Süperoksit diğer radikalleri göre daha düşük reaktiviteye sahip olan ve oluşmalarına neden olduğu diğer radikallerle organizmada oksitleyici görevi olan O_2 'den bir e^- alarak meydana gelir (70).

Organizmadaki enzimatik ve non-enzimatik tepkimeler neticesinde daha fazla açığa çıkan bir radikaldir. H_2O_2 'ye kaynak teşkil etmesi ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olması nedeniyle önemlidir (71).

Haber-Weiss reaksiyonu olarak bilinen reaksiyon neticesinde oluşan $OH^{\bullet}$ radikali $O_2^{\bullet-}$ 'nin tehlikeli olmasında ve dokularda hasara yol açmasındaki en önemli unsurdur. Ortamın pH'sı düşük olduğu zaman $O_2^{\bullet-}$ bir proton alarak daha reaktif olan perhidroksil radikaline ($HO_2^{\bullet}$) dönüşebilmesine karşın ortam pH'sı fizyolojik sınırdan iken ortaya çıkan $HO_2^{\bullet}$ formu %1'in altında kalmaktadır (70).

2.7.2.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hücre zarından kolaylıkla geçebilme özelliğine sahip olan, uzun ömürlü bir oksidan olan H₂O₂'nin esas üretimi O₂^{•-} dismutasyonu ile gerçekleşir. H₂O₂, bir serbest radikal değildir fakat ROT arasında bulunmakta olup serbest radikal biyokimyasında önem arz eder. H₂O₂'nin bu denli önem arz etmesinin sebebi O₂^{•-} ile tepkimeye girip oldukça reaktif özelliğe sahip olan ve negatif etkiler gösterip ciddi hasarlara yol açan OH[•] radikalinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamasıdır (70).

2.7.2.3. Hidroksil Radikali

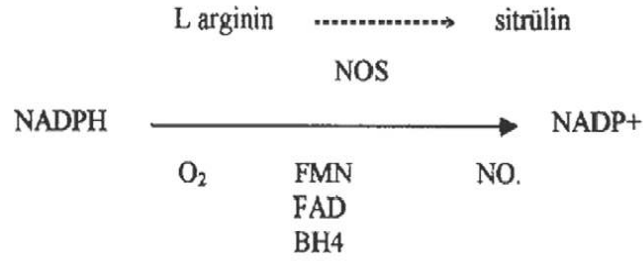
Hidroksil radikali (OH[•]) geçiş metalleri durumunda H₂O₂'nin indirgenmesiyle oluşmaktadır. H₂O iyonizan radyasyonun etkisinde kalmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilmekte olan OH[•] radikali son derece kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan olduğu bölgede önemli hasarlara neden olabilmektedir (70).

2.7.2.4. Singlet Oksijen

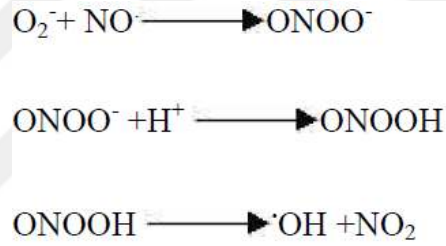
Singlet oksijen (¹O₂), O₂'nin eşlenmemiş elektronlarından birinin başka orbitale ya da dönüş yönünün aksine dönmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (72). Delta ve sigma olmak üzere iki formu söz konusudur. O₂'nin enerjetik olarak uyarılan bu formunda spin kısıtlamasının ortadan kalkmış olmasından ötürü yüksek reaktivite söz konusudur. Almış olduğu enerjiyi çevreye dalga enerjisi olarak vermek suretiyle O₂'ye geri dönebilir. Diğer moleküller ile etkileştiği zaman taşıdığı enerjiyi aktarır veya kovalent reaksiyonlara girer. Bilhassa karbon çift bağları ¹O₂'nin tepkimeye girdiği bağlardır (73).

2.7.2.5. Nitrik Oksit

Renksiz gaz formdaki inorganik serbest radikaller arasında yer alan NO[•] tek sayıda elektrona sahip bir radikal olup nitrik oksit sentez (NOS) enzim aktivitesi ile oluşur. Nitrik oksit, NOS enzimi aracılığıyla L-arginin'in L-sitrülin amino asitine dönmesi sonucu ortaya çıkar.



Beyinde nörotransmitter etkiye sahip olan önemli moleküller arasında yer alan NO• bellek oluşumu, öğrenme, görme, ağrı algılaması ve koklama gibi pek çok önemli fonksiyonda etkilidir. Aşırı NO• sentezlenmesi nedeniyle canlılarda nöron hasar meydana gelebilir. O₂•-nin NO• ile tepkimesi sonucunda oluşan ONOO-, NO• dan gelen toksisitenin esas sebebini oluşturmaktadır. Bu tepkime hızlıdır ve oluşan ONOO- 'nin difüzyonu kısıtlıdır. Fizyolojik pH'da ONOO- hızlı bir şekilde OH• ve NO₂ parçalanır (74,75).



NO•'nun vazodilatör etkisi ve nöronal hasara neden olan serbest radikal olma özelliği sebebiyle nöron hasarındaki etkisine dair çelişkili görüşler vardır. NO•'nun nöronal koruyucu olarak mı yoksa hasar verici olarak mı etki edeceğinin redoks durumu tarafından belirleneceği ifade edilmekte olup bazı araştırmalar neticesinde NO-ONOO- yolunun apoptotik hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (76).

Daha önce de ifade edildiği üzere radikaller eşleşmemiş elektrona sahip olduklarından oldukça reaktif ürünlerdir. Bununla birlikte eşleşmemiş elektrona sahip olan NO•'nun reaktivliği diğer radikaller ile kıyaslandığında son derece düşüktür. Çünkü eşleşmemiş olan elektron N ve O atomları üzerinde lokalize değil de iki atom üzerinde dekolalizedir (76).

2.7.2.6. Nitrik Oksit Sentaz

NOS enzimleri yapısal ve sentezi uyarılabilir olmak üzere iki ana gruba ayrılır (73).

1- Konstitütif (cNOS)

- a) Nöronal NOS (nNOS)
- b) Endotelial NOS (eNOS)

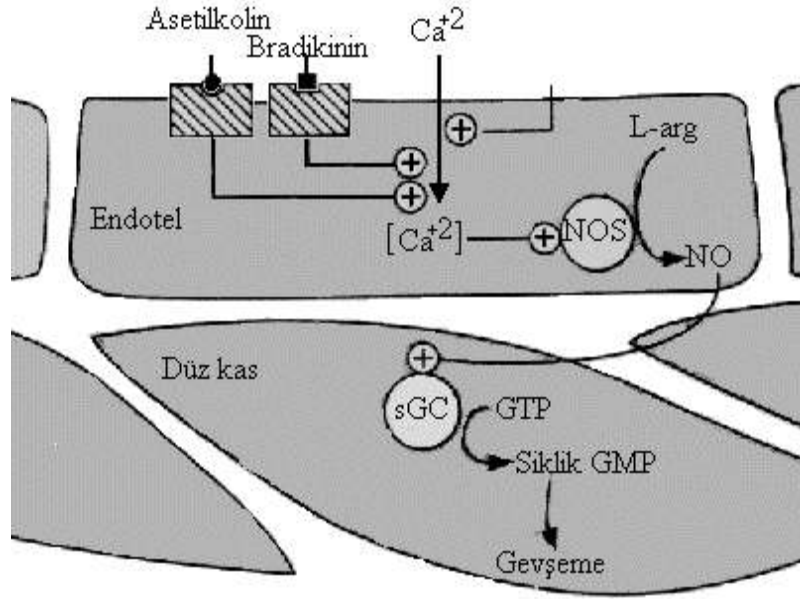
2- İndüklenebilir (iNOS)

Konstitütif NOS [Nöronal NOS (nNOS) endotelial NOS (eNOS)] ve immünolojik veya indüklenebilir (iNOS) olmak üzere NOS'un enzimleri tespit edilmiştir. nNOS ve eNOS ile birlikte yapısal NOS denildiğinde; iNOS uyarılar ile indüklenebilir (75). İki farklı NOS izoformunun bulgusu, değişik doku kaynaklarından sağlanan enzimi kodlayan genin izolasyonu ve sekans analizi gerçekleştirilerek gözlemlenmiştir. Her enzim formu da değişik hücre ve dokularda bulunabilir. Örneğin eNOS yalnızca endotelialde değil trombositlerde ve beyin farklı bölümlerinde bulunmakta iken nNOS beyin, medulla spinalis, periferik sinir sistemine ek olarak bronş ve trakeanın epitilinde ve iskelet kasında bulunmaktadır (78,79).

1. Konstitütif Nitrik Oksit Sentaz

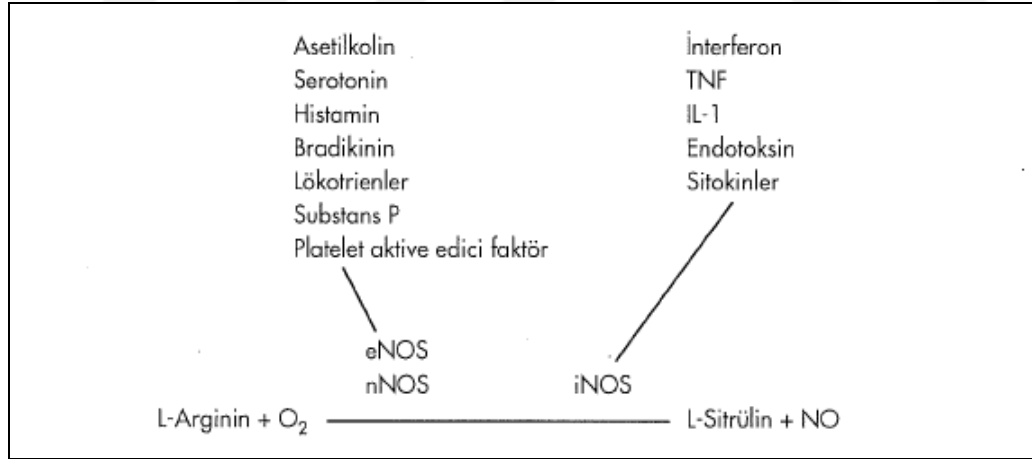
Konstitütif NOS bilhassa damar endoteli, ürogenital sistem dokular, periferik ve merkezi sinir sistemi, medulla hücreleri, adrenal korteks, trombositler, uterus ve barsak interstisyumunda bulunmaktadır (80,81).

Konstitütif NOS, bu dokularda her zaman bulunmaktadır fakat etkin değildir. Hücre içi iyonize kalsiyumu fazlaştıran her çeşit etkileşimde, kalsiyumun kalmodulinle bağlanarak cNOS 'un aktif hale gelmesini sağlar ve NO sentezlenir (80-82).



Şekil 5. NOS izoformlarını uyaran mediatörler

Yukarıdaki şekilde NOS izoformlarını uyaran mediatörler görülmektedir. Ancak kalsiyumu artıran asetilkolin, bradikinin, histamin, serotonin, insülin, glutamat gibi bileşiklerin uyarısı ortadan kaldırıldığında hücre içi Ca miktarı da azaldığında, enzimin etkinliği kaybolarak NO• sentezi durmaktadır (83).



Şekil 6. NO'nun sentezlenmesi ve NOS izoformlarını uyaran mediatörler (87)

a. Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

Nöronal NOS kromozom 12 tarafından kodlanmakta (81-84). 150.000-160.000 dalton arasında molekül ağırlığına sahip olduğu ve sitozolik özellik arz ettiği görülmüştür. Genel itibariyle sinir sisteminde bulunmakla birlikte farklı dokularda da bulunmaktadır

(76,82). MSS' de görev yapan ve düşük ağırlığa sahip olan nörotransmitterlerden birisidir. Perisinaptik olarak salınan glutamat etkisi sonucu postsinaptik en köşede yer alan hücrenin NOS'u etkin hale getirilerek NO sentezlenir. Aynı zamanda görme, koku alma, ağrıyı algılama gibi fonksiyonlara da sahiptir (76).

b. Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)

Endotelyal NOS'un kodlanması kromozom 7 tarafından gerçekleştirilir (81-84). Endotel hücrelerinde, belirli nöronlarda, endokardda, miyokardda, bulunan bu enzim (82), düz kasların gevşemesini gerçekleştirerek kan basıncını, kan akış hızını ve bu şekilde kalp kasılmasını düzenler (76).

2. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS)

İndüklenebilir NOS'un kodlanması kromozom 17 tarafından gerçekleştirilir (85-88). Molekül ağırlığının diğer sentezlere göre 130000 dalton civarında olduğu gözlemlenmiştir (80). Bu tür NOS, konstitütif tipin aksine hücre içerisinde yer almaz. iNOS ilk olarak makrofajlarda (monosit, nötrofil, hepatosit ve diğerleri) (89), polimorfonükleer lökosit (PMNL), hepatositler, nötrofillerde, kardiyak miyozitlerde, damar düz kasları, damar endoteli ve endokard hücrelerinde ortaya çıkarmaktadır (86,87). Bu tür NOS, cNOS tipin aksine aktivitesi için kalsiyuma ihtiyaç duymaz ve hücrenin genel yapısında yer almaz.

Enzim uyarıldığı zaman NO' üretimi, yapısal formdaki NOS gibi kısa bir zaman içinde devam etmez, saatlerce hatta günlerce sürebilir. Fakat uzun süreli çok fazla dozda NO sentezi makrofaj ve diğer dokularda da hasara neden olur. Enzim indüksiyonu glukokortikoidler ve L-Arjinin analogları ile önlenabilir (80,81,86).

Tablo 3. NOS izoformları ve özellikleri (80,82)

ÖZELLİKLER	eNOS	nNOS	iNOS
Kromozom	7	12	17
Yapı	Homodimer	Homodimer	Homodimer
Molekül ağırlığı	135 kDa	155 kDa	130 kDa
Düzenleme	Ca/Kalmodulin	Ca/Kalmodulin	Gen transkripsiyonu
NO üretimi	Düşük (pM)	Düşük(pM)	Yüksek (µM)
Uyarıcıya verilen yanıt süresi	Ani	Ani	Geç
NO üretim zamanı	Kısa	Kısa	Uzun
Glukokortikoidlerin tesiri	Etkilenmez	Etkilenmez	İndüklenmesi inhibe olur

2.7.2.7. Hipokloröz Asit (HOCl)

Enzimatik reaksiyonlar sonucunda nötrofiller tarafından üretilen kuvvetli oksidanlar arasında yer alan HOCl fagositik hücrelerce bakterilerin ortadan kaldırılmasında önemli etkiye sahiptir. Nötrofiller sahip oldukları myeloperoksidaz enzimiyle $^1\text{O}_2$ dismutasyonu ile H_2O_2 'yi klorür iyonu ile birleştirip kuvvetli bir antibakteriyel ajan olan HOCl'ye dönüştürür (61).

2.7.3. Serbest Radikallerin Olumlu ve Olumsuz Etkileri

2.7.3.1. Serbest Radikallerin Olumlu Etkileri

Serbest radikallerin belli miktarlarda üretimi sağlık açısından önemlidir. Bağışıklık sistemi, hücresel sinyal iletiminde, enzimlerin aktivasyonunda, kimyasal tepkimelerin sürecinde, hücrelerin biyogenezinde ve kas kasılmalarında görev alır (90).

2.7.3.2. Serbest Radikallerin Olumsuz Etkileri

Serbest radikallerin fazla miktarda üretilmesi hücre zehirlenmesi, doku yaralanması, iltihaplanma ve işlev bozuklarına yol açmaktadır. Araştırmalarda serbest radikallerin çok sayıda hastalıkta ve yaşlanma sürecinde etkili olduğunu göstermiştir (91).

2.7.4. Serbest Radikallerin Diğer Etkileri

2.7.4.1. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Çoklu doymamış (poliansatüre) yağ asitlerinin oksidasyonunun ana sebebi olan serbest radikaller hücre zarı yapısını bozarak lipid peroksidasyonu başlatıcıları olarak önemli olayların başlamasına sebep olurlar. Lipid peroksidasyonu hücre zarında bulunan lipidlerin yapısını bozarak zarın akışkanlığının değişmesine yol açar, konsantrasyon dengesinin sürdürülebilme kapasitesinin düşmesine neden olur ve zar geçirgenliğini artırır (92).

2.7.4.2. Karbohidratlar Üzerine Etkileri

Monosakkaridlerin oto-oksidasyonu neticesinde H_2O_2 , peroksitler ve okzoaldehitler oluşur. Bunlar diyabet, sigara kullanımı ile bağlantılı kronik hastalıklar gibi kanserojenik süreçlerde çok etkilidir (84).

2.7.4.3. Proteinler Üzerine Etkileri

Serbest radikaller kan ve yapısal proteinleri okside ederek proteinlerin parçalanmasını sağlayan sistemi yavaşlatabilir. Oksidasyon esnasında proteinler amino asit kaybedebilir ya da parçalanabilir. Bu tepkimeler yapısal proteinlerin veya enzim işlevlerinin değişmesine neden olur. Enzim ve yapısal proteinlerin oksidasyonu, Alzheimer hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, katarakt, kanseri gibi çok sayıda hastalığın oluşması ve ilerlemesine neden olmaktadır (93).

2.7.4.4. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

İyonize radyasyon, oksidatif stres ve hidroksilasyon yoluyla direkt olarak hücre zarı ve DNA hasarına, mitozda duraklama ve geriye dönüşümsüz genetik hasarlarının oluşmasına, mutasyonların artmasına, insanda kansere ve hücre yaşlanmasına neden olur (94).

2.8. Antioksidan Savunma Mekanizması

Reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı organizmalar enzimatik ve non-enzimatik savunma mekanizmalarına sahiptirler. Enzimatik antioksidan savunma genel

itibariyle SOD, CAT ve GSH-Px gibi enzimler ve melatonin, GSH, vitamin C, E gibi enzimatik olmayan moleküller, hücredeki protein, karbonhidrat, yağ ve DNA gibi okside olabilecek olan maddelerin oksidasyonuna mani olurlar (18).

2.8.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz, O_2^- radikalını H_2O_2 'ye dönüştürmek suretiyle temizlemektedir. SOD sitozolik ve mitokondriyal olmak üzere farklı izoformları söz konusu olup bunlardan sitozolik SOD yapısında Cu ve Zn, mitokondriyal SOD yapısında ise Mn bulunur (95-97).

2.8.2. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon Peroksidaz, H_2O_2 'in indirgenmesini katalizyelen tetramerik yapıdaki enzimlerden birisi olup 4 adet selenyum atomu içerir. GSH-Px'in aktivitesi heksoz monofosfat yolunda üretilen NADPH ile ilişkilidir (68,73). Düşük seviyelerdeki H_2O_2 öncelikle GSH-Px tarafından temizlenir. GSH-Px redükte GSH'nin okside GSH'ye çevirerek H_2O_2 'ı yüksek spesifite ile toksik etkisini ortadan kaldırır (70,98).

2.8.3. Glutasyon-S-Transferaz

Glutasyon-S-transferaz, dimerik özellikte olan ve önemli düzeyde sitozolik bir enzim ailesi olup bu ailedeki enzimlerin intraselüler bağlayıcı ve taşıyıcı fonksiyonlarının yanı sıra detoksifikasyon yapıcı özelliği de mevcuttur. GST'ler mutajen ya da karsinojen olabilen maddelerin detoksifikasyonunda görevlidirler. Bununla beraber metabolize edilemeyen pek çok bileşiği ve ksenobiyotikleri bağladıkları ve detoksifikasyonunda rol alırlar (99).

2.8.4. Katalaz

Beyinde CAT aktivitesi diğer pek çok dokuya göre düşüktür. Peroksizom partikülleri ve mitokondrilerinde yoğun olarak bulunmakla beraber daha az yoğunlukta sitoplazma ve endoplazmik retikulumda da bulunur ve H_2O_2 'in miktarının yoğun olduğu zamanlarda onu H_2O çevirir (54).

Katalaz büyük moleküllerin hidroperoksitlerine etki etmez fakat H_2O_2 ve metil, etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllere karşı etkilidir. CAT, peroksidaz aktivitesine ilaveten H_2O_2 'yi elektron verici substrat olarak kullanmaktadır (54).

Katalaz aktivitesinin büyük bölümünü eritrositler sağlamaktadır. Karaciğer ve böbrek dokularında CAT diğer dokulara kıyasla aktivitesi daha yüksektir. CAT dokularda başlıca mitokondri, endoplazmik retikulum, peroksizom ve sitoplazmada aktiviteye sahiptir. Hidrojen peroksit düşük olduğu zamanlarda GSH-Px, H_2O_2 'yi substrat olarak kullanarak zararlaştırır (98).

2.9. Oksidatif Stres

Organizmada prooksidan maddelerin antioksidan sistem dengesini bozması ve dengenin prooksidan lehine dönmesi durumunda oksidatif stres ortaya çıkar (100). Serbest radikaller nükleik asit, lipid ve DNA'da değişime, hücre ve protein yapısında bozulmaya ve enzim tepkimelerinde değişime yol açar (101). Oksidatif stres vücut savunma mekanizmasının düştüğü durumlarda gözlenir (102).

2.10. Nitrozatif Stres

Nitrik oksit ve RNT'nin artan seviyeleri organizmada nitrozatif strese yol açar. Nükleofil bir gruba reaktif nitrojen oksit türleri aracılığıyla nitrozonyum grubu taşınarak nitrozil türlerinin meydana getirilmesidir (103). Nitrozatif stres, hücre işlevlerinin hasarına ve nitrozilat proteinlerinin birikimine sebep olur. Hücreleri NO 'ya ve nitrozotiyollere karşı özel enzimler muhafaza eder ancak ROT'a karşı korumaz. Fakat SOD, GSH-Px ve CAT gibi enzimler ROT'a karşı korumaktadır (104).

2.11. Radyasyon Hasarında Serbest Radikallerin Rolü

Serbest radikaller radyasyonun etki aşamalarından kimyasal aşamada ortaya çıkmaktadır (15). Bunlar iyonların ya da uyarılmış olan moleküllerin ayrılmaları neticesinde ortaya çıkan, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, genel olarak elektriksel bakımdan nötr atom veya moleküllerdir (105).

İnsan vücudunun yaklaşık %80' nı su olduğu için iyonize radyasyonun önemli bir kısmı su moleküllerince absorblanır. Radyasyonun etkisiyle su moleküllerinin iyonizasyonu

neticesinde pozitif yüklü bir iyon ve serbest bir elektron oluşur. Bu olayı takip eden çeşitli ikinci reaksiyonlarla da farklı türde serbest radikaller oluşur ki bunlar da kendi aralarında reaksiyona girip H_2O_2 gibi son derece toksik olan molekülleri oluştururlar. Suyun hidrolizi sonucunda ortaya çıkan serbest radikaller vasıtasıyla oluşan radyasyon etkisi dolaylı etki olarak bilinmektedir. Doğrudan etkisi ise radyasyonun su molekülleri yerinde doğrudan biyolojik moleküllere transferi ve biyoradikallerin oluşumunu ifade eder (15,106-108).

X ve γ radyasyonlarının etkisi, daha çok dolaylı yolla meydana gelmektedir. Canlılar yüksek oranda su içerdiğinden, dolaylı etkilerin doğrudan etkilerden daha önemli olduğu ve radyasyon hasarlarının büyük ölçüde dolaylı yoldan meydana geldiği kabul edilmektedir (15,109). Normal dokuyu iyonize radyasyon sonucu oluşabilecek hasardan korumak için radyoprotektif ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (108).

2.12 Radyoprotektif Ajanları

1949 yılından bu yana pek çok araştırmacı farklı kimyasal bileşiklerin radyasyon hasarına yönelik koruyucu etkilerini araştırmaktadır. Deney hayvanlarından alınan neticelere göre araştırılan ajanlar ölümcül miktarda radyasyon etkisinden önce verildiğinde mortalitede belli bir düşüş elde edilmektedir. Bu koruyucu etkinlik insanlarda radyasyonun neden olduğunu hasarın düşürebilmesi ve radyoterapinin yan etkilerine karşı profilaktik tedavi seçeneğinden dolayı önemli bir alternatif oluşturmaktadır (110) Radyoprotektif etki mekanizmaları ve sistemleri, serbest radikal ürünlerinin etkisiz hale getirilmesi, hedef moleküllere hidrojen atomu bağlanması, karışık disülfid bileşiklerinin meydana gelmesi, hücre bölünme hızının düşmesi ve dokularda hipoksi gelişiminin uyarılması olarak tanımlanır (110). Serbest radikallerin etkisizleştirilmesi aşaması, $OH^\bullet$, $HO_2^\bullet$ ve $O_2^{\bullet-}$ gibi radyasyon etkisi ile meydana gelen su metabolitlerinin, eksojen ya da endojen bir çeşit ajanları okside etmeleri sonucunda öteki hücre içi yapılarla tepkime oluşturma kapasitesinden mahrum stabil yapılı bileşiklerin meydana gelmesi şeklinde kısaca tanımlanabilir. Bu mekanizmayla serbest radikallerin zararlı etkisi büyük oranda sınırlandırılmış olur (108). Başka bir mekanizma, serbest radikale hidrojen atomunun bağlanması, $R - H$ gibi bir molekülün radyasyon etkisiyle $R^\bullet$ dönüşmesi durumunda, koruyucu etkili ajan, $R^\bullet$ radikalinin yapısına bir hidrojen atomu ekleyerek stabil yapıdaki $R - H$ formunun yeniden meydana gelmesini sağlar (110).

İdeal radyoprotektör maddeler aşağıdaki fonksiyonlara sahip olmalıdır.

1. Serbest radikal temizleme
2. Radyo oksidatif hasarı önleme
3. DNA ve hücresel onarımı kolaylaştırma
4. İmmunodüasyon
5. Hasar gören ve etkilenen organların yenilenmesini kolaylaştırmak (111).

Radyoprotektörler, etkilerini gösterebilmeleri için radyasyon uygulaması esnasında canlıda bulunmaları gerekir. Çalışmalarda ışınlamadan sonra uygulanan radyoprotektörlerin hiçbir koruyucu etkilerinin olmadığı ifade edilmektedir. 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 (15).

2.13. Propolis

En önemli arı ürünleri arasında yer alan propolis yapışkan bir maddedir. Bal arılarınca bitkilerden toplanan ve mum ile karıştırılarak kovanda pek çok amaç için kullanılan bir arı ürünüdür. Propolis, kovan ve diğer yaşam alanlarının iç duvarlarında delik ve çatlakların kapatılmasında, peteklerin tamirinde arılar tarafından kullanılmasının yanı sıra savunmanın kolaylaştırılması ya da kovan girişinin daraltılması için de kullanılmaktadır. Bununla birlikte kovan içine giren ve ölen, ancak arılar tarafından kovan dışına atılamayan maddelerin üzerinin örtülmesinde de propolis kullanılmaktadır. Güçlü dezanfektan etkiye sahip olan propolis bu etkisiyle kovan ve petek gözlerinin dezenfeksiyonunda önemli rol oynar. Propolis antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar, antiviral ve anestezik etkilerinin yanı sıra çok sayıda faydalı biyolojik aktivitenin meydana gelmesine de katkıda bulunur. Bu sebepten ötürü de propolis apiterapi, kozmetik, sağlıklı beslenme gibi birbirinden farklı ve önem arz eden amaç için kullanılmaktadır (112-114).

Kovan içi şartlarının sağlıklı olmasını, sıcaklık ve nemin ideal düzeyde ayarlanmasını bal arılarının koloni halinde yaşamaları için gereklidir. Belirtilen bu koşulların

sağlanamaması halinde ise bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar kovanda üreyebilmektedir. Bal arılar topladıkları polen, propolis, salgıladıkları balmumu, bazı enzimler ve sergiledikleri davranış modeliyle kovan içindeki biyolojik aktivitelerini milyonlarca yıl devam ettirerek insanoğlunun dikkatini üzerine çekmiştir (113,114).

2.13.1. Propolisin Fiziksel Özellikleri

Propolisin fiziksel özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (112,113):

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

2.13.2. Propolisin Kimyasal Yapısı ve Bileşimi

Bitkisel kaynağa bağlı olarak propolis örneklerinde 150-200 arasında bileşik ya da kimyasal madde tespit edilmiş olup bunlardan en fazla bilinenleri aşağıdaki gibidir (112,113):

1. Flavonlar ve flavonoidler
2. Terpenler ve terpenoidler
3. Alifatik asit ve esterleri
4. Aromatik asit ve esterleri
5. Amino asitler
6. Aldehitler
7. Alkoller
8. Ketonlar
9. Kalkonlar
10. Hidrokarbonlar
11. KEFE

2.13.3. Propolisin Biyolojik Aktiviteleri

En önemli arı ürünlerinin başında yer alan propolis insan sağlığı açısından oldukça önemlidir. İnsanlar oldukça eski dönemlerden beri birçok hastalığın tedavisinde propolisten yararlanmışlardır. Cerrahi operasyonlarda mum yerine, savaşlarda yara ve dokuların iyileştirilmesi için merhem olarak kullanıldığı bilinen bir gerçektir. İnsanlar tarafından üretilmeyen propolis tıp alanında çeşitli amaçlara yaygın olarak kullanılmaktadır. Dezanfektan etkisinin yüksek olması insan ve arı sağlığı açısından oldukça önemlidir. Tıbbi etki bakımında antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiseptik ve antibiyotik özellik arz ettiği tespit edilmiştir. Propolisin yapısında bulunan flavonoidler ve terpenler son derece kuvvetli antioksidan etkiye sahip bileşiklerdir. Organik çözücülerde çözülen bileşik grupları içinde flavanoidler önemli bir yere sahip olup bunlar bitkilerin hemen hemen bütün kısımlarında bulunan ve pigment içeren maddelerdir. Bazı flavanoidler arıların tükürük salgılarına karışan enzimler ile değişikliğe uğrar. Flavanoidlerden bazıları da çok çeşitli bakteri türleri üzerine etkili olup, kardiyovasküler sistem üzerine pozitif etkilere sahip olduğu, kan dolaşımını regüle ettiği, kılcal damar çatlamalarını azalttığı, ülserle karşı mide mukozasını koruduğu, mide yaralarını azalttığı, iç salgı sistemini regüle ettiği ve halsizliği azalttığı tespit edilmiştir (112-114).

Sinamik asit ve türevleri organik çözücülerde çözünen propolisin önemli diğer bir grubudur. Bunlardan fülerik asit, gram pozitif ve gram negatif bakterilerine karşı güçlü antibiyotik özelliğe sahip, pıhtılaşma üzerinde yaraları hızla iyileştirdiği, merhem şeklinde cilt rahatsızlıklarında iyileştirdiği, tropik propolislerde bulunmayan kafeik asitin, antiviral, antimikotik etkileriyle beraber kuersetin ve luteolin maddeleri ile birlikte kansere karşı etkili olduğu, klinik çalışmalarda propolisin, alkolde eriyen kısımlarının antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkisini arttırdığı, anestezi, antioksidan etkiye sahip olduğu, ikinci derecede yanıkların tedavisinde olumlu sonuçlar alındığı, çimlenmeyi önlediği ve güçlü bir antiseptik özelliği olduğu vurgulanmaktadır. Propolisin bileşenlerinden olan kafeik asit başta olmak üzere bazı bileşiklerin özellikle uçuk ve grip sebep olan bazı virüsler üzerinde etkili olduğu, kafeik asidin anti-tümör özelliğe sahip olduğu, bu nedenden dolayı akciğer kanserine karşı etkili olduğu saptanmıştır.

Diş macunlarına %1-10 oranında propolis çözeltileri ilave edilmesi durumunda normal şartlar altında oluşan ağız mikroflorasını iki saatten altı saate çıkardığı, arı propolisi virüslere karşı da oldukça etkili olduğu, bileşimindeki bioflavonoid protein örtüsünü tuttuğu ve içinde kilitlenilen virüslerin enzim salgılamasına ve çoğalmasına engel olduğu, normal hücrelerin faaliyetlerinin kötü hücreler tarafından engellenmesini önlemede propolisin kullanıldığı, bilhassa üst solunum yolları ve orta kulak enfeksiyonlarında, ağız yaralarında, mide gastrit ve on iki parmak barsağı ülserinde tedavi edici özelliği gibi pek çok fonksiyonları olduğu çalışmalarda vurgulanmaktadır (113- 115). Bu nedenle propolis canlılar açısından risk teşkil eden kanser hastalıklarının önlenmesinde önemli bir yere sahip olduğu ve kanserin semptomatik koşullarından olan hücre bölünmesinin kontrolünde önemli rol aldığı ifade edilmektedir (112-114).

2.13.4. Propolis'in Antioksidan Etkisi

Propolisin antioksidan aktivitesi in vitro ve in vivo şartlarda pek çok çalışmada görülmüştür. Bu antioksidan aktivite propolis kullanıldığında elde edilen klinik etkilerden çoğuna neden olur. Yapılan çalışmalarda propolisin serbest radikaller üzerinde ki olumlu etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Çünkü propolisin yapısında antioksidan miktarı diğer arı ürünlerine göre daha fazladır. Örneğin bal 1 birim, polen 2.5 birim, propolis ise 10 birim antioksidan bulunmaktadır (113-117).

Aerobik organizmalarda, ROT ve RNT toksit etkileri ile ortaya çıkmaktadır. ROT ve RNT ısı şoku, toksit kimyasal maddeler, UV, iyonlaştırıcı, radyasyon koşullarında oluşabilmektedir. ROT ve RNT, lipid, karbohidrat, protein ve nükleik asit gibi fonksiyonel yapılarda önemli değişikliklere sebep olmaktadır. Propolis bu fonksiyonel yapıları oksidatif/nitrozatif stresin zararlı etkilerinden koruyan birçok önemli bileşikler içermektedir (113-118). Yapılan deneysel çalışmalarda propolis, asetoaminofenle indüklenen hasarda koruyucu etki sağladığı, önemli bir nonenzimatik antioksidan olan GSH tüketimini önlediğini ve hücre ölümünü engellediği, serbest oksijen radikallerini temizlediği, önemli bileşenlerinden olan KAFE'nin lipid peroksidasyonunu önleyerek antioksidan aktivite ye sahip olduğu, lipooksijenaz, protein tirozin kinaz ve ornitin dekarboksilaz aktivitelerini inhibe ettiği ifade edilmektedir (4,5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır.

Ortalama ağırlıkları 200 ± 20 gr arasında olan otuzaltı erkek sıçan kullanıldı ve kontrol gruplarında 8 adet ve diğer gruplarda 10 adet olmak üzere toplam 4 grup olarak oluşturuldu.

50 mg/kg/ip Ketamin ile anestezi uygulanıp sıçanlar yüzüstü pozisyonda radyoterapi düzeneği üzerine yerleştirilerek 5 Gy'lık fraksiyonda tek doz yapıldı. On birinci günde sonra sıçanlar dekapitasyonla sakrifiye edildi. Alınan beyin dokusu fosfat tamponu ile homojenize edildi. Supernatant 5 adet ependorf tüpe alınıp analizlere kadar -80°C 'de saklandı. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

1. Grup [Normal Kontrol (NK)]: Sadece normal yem ve su ile beslendi ve hiçbir uygulama yapılmadı. On birinci günde dekapitasyonla sakrifiye edilerek beyin dokusu alındı.

2. Grup [Propolis Kontrol (Propolis-K)]: Propolis verilen grubun kontrol grubu olarak kullanıldı ve sıçanlara 10 gün boyunca 0.25 ml serum fizyolojik gavaj yoluyla verildi. Normal yem ve su ile beslendi. Deney sonlandırılma protokolü grup I ile aynıdır.

3. Grup [Radyoterapi (R)]: 1. gün 5 Gray (Gy) tek doz radyoterapi ile birlikte 10 gün süre ile ve ilk dozu radyoterapiden 30 dakika önce olmak üzere 0.25 ml serum fizyolojik IP olarak yapıldı ve 10 gün boyunca normal yem ve su ile beslendi. Deney sonlandırılma protokolü grup I ile aynıdır.

4. Grup (Propolis + R): 1. gün 5 Gy tek doz radyoterapi ile birlikte 10 gün süre ile ve ilk dozu radyoterapiden 1 saat önce olmak üzere 100 mg/kg/gün propolis gavaj yolu ile verildi ve 10 gün boyunca normal yem ve su ile beslendi. Deney sonlandırılma protokolü grup I ile aynıdır.

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi (Etik kurul numarası: 2017/2).

3.2. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini

Durak ve ark. tarafından tarif edilen metoda göre NOS tayını yapıldı (119). Bu metot ile asidik pH'da oluşan alifatik diazonyum kompleksleri 540 nm de maksimum absorbans ölçüldü. Sodyum nitroprussid standart olarak (25 mM) kullanıldı ve U/mg protein olarak sonuçlar ifade edildi.

Tablo 4. Nitrik oksit sentaz tayin deney şeması

	Kör	Nümunne	Standart
Arjinin (20 mM)	-----	0.2 mL	-----
Homojenat	0.1 mL	0.1 mL	-----
Standart (25 mM)	-----	-----	0.1 mL
Oda sıcaklığında 1 saat inkubasyon			
HCl (4 mM)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
Sülfanilik Asit (20 mM)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
N-naftiletillen diamin (12.5 mM)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
Arjinin (20 mM)	0.2 mL	-----	-----

3.3. Nitrik Oksit Tayını

Cortas ve Wakid (120) tarafında önerilen metoda göre 545 nm dalga boyunda spektrofotometreyle ölçüldü ve $\mu\text{mol/gr}$ yaş doku olarak sonuçlar ifade edildi.

Metod:

1. Deproteinizasyon: Nümunne ve standartlardan 300 mikrolitre alındı ve üzerine 600 ml 55 milimolar NaOH çözeltisi eklendi ve daha sonra vorteks ile iyice karıştırıldı (en az 60 sn). Ardından beyaz bulanık haldeki tüm numuneler soğutmalı santrifüj cihazına konularak 5000 g'de 10 °C 'de 5 dakika santrifüj edildi. Sonra tüplerin üst kısmındaki berrak süpernatant alınarak bundan sonraki kademelerde kullanıldı.

2. Kadmiyum Aktivasyonu: Küçük bir cam kavanozda bulunan ve en az 12 saat H_2SO_4 içinde bekletilmiş kadmiyum granülleri üzerindeki H_2SO_4 boşaltıldı. Daha sonra aynı kap içerisinde 3 kez yeterli miktarda saf su ile yıkandı ve saf su boşaltıldı.

Ardından her 100 gr kadmiyum için 15 ml CuSO_4 çözeltisi kadmiyum üzerine ilave edilerek kavanozun kapağı kapatıldı. Sonra kavanozu çalkalamadan hafifçe ve sürekli döndürerek mavi renkli solüsyonun berrak su rengine dönmesi sağlandı ve bu berrak su dökülerek kavanozdaki kadmiyum (bu aşamada kadmiyumlar koyulaşmıştır) 3 kez yeterli miktarda glisin-NaOH çözeltisi ile yıkandı. En son yıkamadan sonra kavanozdaki glisin-NaOH tamamen boşaltılmaz, kadmiyumun hava ile temasını kesmek için yüzeyde bir miktar glisin-NaOH bırakıldı. Böylece kadmiyum aktivasyonu sağlanmış olur. Bu andan itibaren kadmiyumların redüksiyon kapasitesinin azalmaması için en geç 1 saat içinde kullanılması gerekir.

3. Deney için gerekli sayıda tüp spora dizildi (standart, numune ve kör için). Her bir tüpe yaklaşık olarak 2gr kadar aktive edilmiş kadmiyum huniyle piset içine konulan glisin-NaOH'dan bir miktar sıkılarak konuldu. Böylece hem kadmiyumların tüpe kolayca girmesi hem de kadmiyumların hava ile teması engellendi. Ardından tüm tüplerin üzerindeki glisin-NaOH çözeltisi dikkatlice dışarıya döküldü. Bu arada kadmiyumların dışarıya dökülmemesine dikkat edildi. Daha sonra tüm tüplerde kalan glisin-NaOH ıslaklığı tüpün kenarından peçeteye değdirilerek emdirildi. Hemen bu tüpe kadmiyumlar hava ile temas etmeden 1000 μL glisin-NaOH ilave edildikten sonra diğer tüpe aynı işlem uygulandı ve bu şekilde tüm tüpler bitirildi. Daha sonra bu tüplere aşağıdaki ilaveler yapıldı.

Tablo 5. Deney şeması

	Standart	Numune	Kör
Numune	-	500 μL	-
Saf su	500 μL	500 μL	1000 μL
Standartlar	500 μL	-	-

Pipetleme işlemi bitikten sonra kapaklar kapatılarak elle veya bir roler yardımı ile 1,5 saat boyunca sürekli döndürüldü. Bu sırada tüpler çalkalanmamalıdır.

Ardından tüm tüpler 3000 g'de 3 dakika santrifüj edildi. Daha sonra tüplerin üst kısmındaki süpernatantdan 1000 μL alınarak üzerine griesse reaktifi konularak tüpler

karanlıkta 30 dakika (renklendirmek için) inkübe edildi. Son olarak renklenen örnekler (kör, standart ve numuneler) 545 nm dalga boyunda okutularak absorbanslar kaydedildi.

3.4. Peroksinitrit Tayini

Vanuffelen ve ark. (121) tarafından önerilen ve Al-Nimer ve ark. (122) tarafından modifiye edilen metot peroksinitrit tayini için kullanıldı. 10 µL homojenata 1.990 mL 50 mM sodyum fosfat tamponu (pH 7.4) içinde çözünen 5 mM fenol eklendi. Karanlık bir yerde 37° C'de 120 dk inkübe edildi. 0.1 M NaOH çözeltisinden 15 µL ilave edilerek 412 nm' de absorbanslar alındı, molar ekstinksiyon katsayısı kullanılarak ($\epsilon = 4400/M/cm$) peroksinitrit miktarı tespit edildi ve µmol/gr yaş doku olarak sonuçlar ifade edildi.

3.5. Protein Tayini

Protein tayini Bradford yöntemiyle yapıldı (123) ve Sığır serum albumini standart eğri için kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

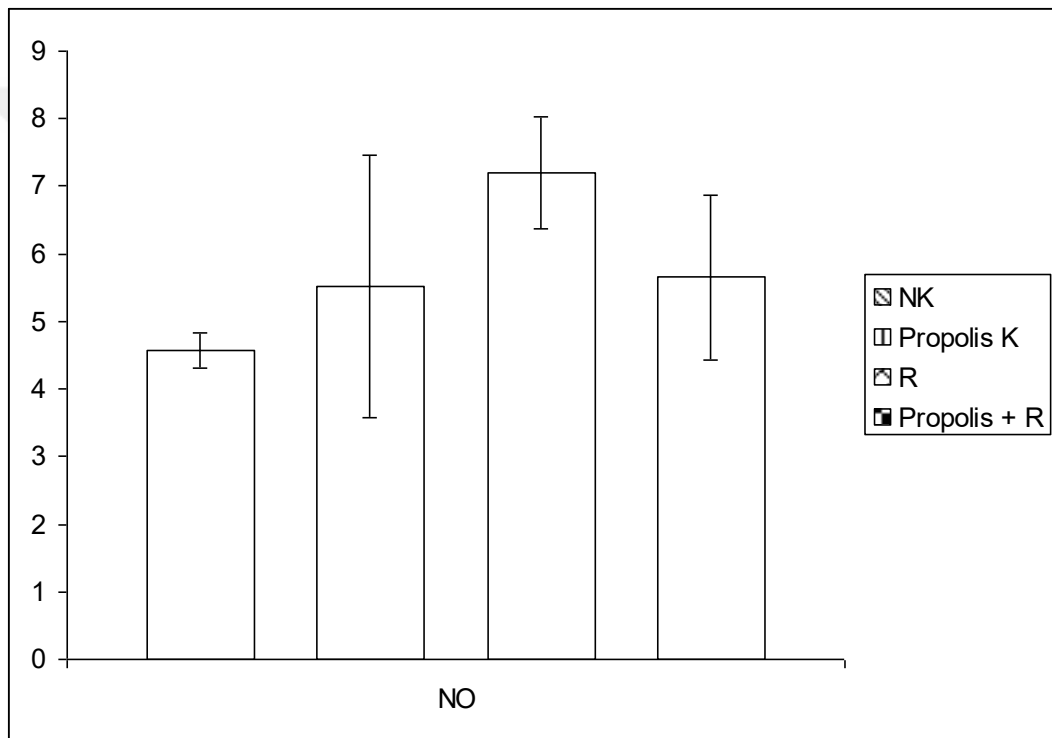
Normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 3 bağımsız grup karşılaştırılmasında Anova ve LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Değerler ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak verildi. SPSS for Windows version 22 paket programı istatistiksel analizler için kullanıldı ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablo ve grafikler halinde verilmiştir.

Tablo 6. NO• değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort. $\pm$ SS	P
NO•	NK	8	4.58 $\pm$ 0.26	<0.05
	Propolis-K	8	5.52 $\pm$ 1.94	
	R	10	7.21 $\pm$ 0.83	
	Propolis + R	10	5.65 $\pm$ 1.21	



Grafik 1. Gruplara göre ortalama NO değerleri

Tablo 7 incelendiğinde NO değerleri açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek idi ($p < 0.05$). Gruplar arasında fark için Tukey LSD çoklu analizini kullanıldı ve sonuçlar Tablo 8'de verilmiştir.

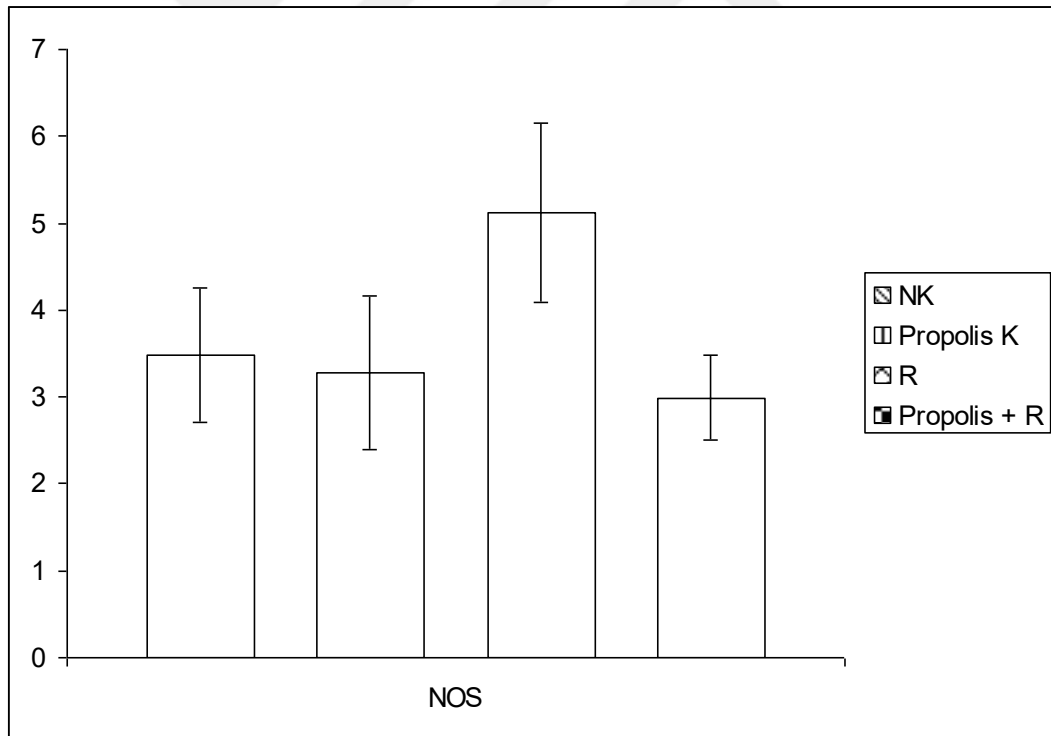
Tablo 7. NO[•] için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
NO [•]	R	NK	2.630	0.0001*
		Propolis-K	1.686	0.01*
		Propolis + R	1.554	0.0001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde radyoterapi grubunda yer alan sıçanlarda NO[•] değerinin normal kontrol grubundan (NK), propolis ile birlikte radyoterapi uygulanan gruptan (Propolis + R) ($p < 0.001$) ve propolis verilen kontrol grubundan (Propolis K) ($p < 0.05$) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. NOS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort. $\pm$ SS	P
NOS	NK	8	3.48 $\pm$ 0.77	<0.05
	Propolis-K	8	3.28 $\pm$ 0.89	
	R	10	5.12 $\pm$ 1.03	
	Propolis + R	10	2.99 $\pm$ 0.49	

**Grafik 2. Ortalama NOS değerleri**

Gruplara göre NOS aktiviteleri farkını tespit etmek amacıyla tek yönlü varyans analizinde elde edilen sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir. Tablodan da görüleceği üzere gruplar arasında NOS aktiviteleri yönünde anlamlı biçimde farklılıklar bulundu

($p < 0.05$). Gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için Tukey LSD analizi kullanıldı ve sonuçlar Tablo 10'da verilmiştir.

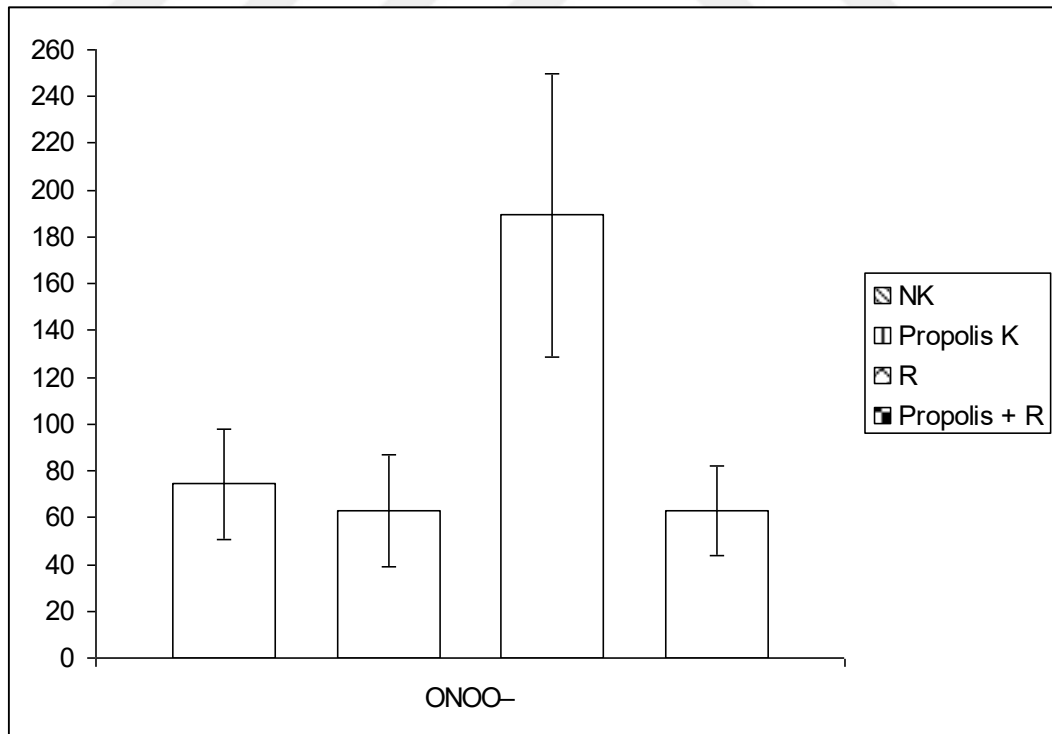
Tablo 9. NOS için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
NOS	R	NK	1.640	0.0001*
		Propolis– K	1.837	0.0001*
		Propolis + R	2.132	0.0001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde radyoterapi grubunda yer alan sıçanlarda NOS değerinin normal kontrol grubundan (NK), propolis ile birlikte radyoterapi uygulanan gruptan (Propolis + R) ve propolis verilen kontrol grubundan (Propolis K) ($p < 0.001$) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. ONOO⁻ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort. $\pm$ SS	p
ONOO ⁻	NK	8	74.41 $\pm$ 23.70	<0.05
	Propolis –K	8	62.96 $\pm$ 23.70	
	R	10	189.34 $\pm$ 60.38	
	Propolis + R	10	63.06 $\pm$ 19.09	



Grafik 3. Gruplara göre ortalama ONOO⁻ değerleri

Peroksinitrit değerleri yönünde farklılıkları tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz sonucunda (ANOVA) Tablo 11'deki veriler bulunmuştur. Tabloda gruplar arasında ONOO^- değerleri açısından anlamlı biçimde farklılık olduğu bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasındaki Tukey LSD analizi kullanıldı ve sonuçlar Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 11. ONOO^- için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P
ONOO^-	R	NK	114.927	0.0001*
		Propolis _K	126.376	0.0001*
		Propolis + R	126.284	0.0001*

Yapılan Tukey LSD analizi neticesinde radyoterapi grubunda yer alan sıçanlarda ONOO^- değerinin normal kontrol grubundan (NK), propolis ile birlikte radyoterapi uygulanan gruptan (Propolis + R) ve propolis verilen kontrol grubundan (Propolis K) ($p<0.001$) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 11).

5. TARTIŞMA

Günümüzde radyoterapi, kanser tedavisinde kullanılan önemli tedavi yöntemlerinden biri olup kanser hastalarının 2/3'üne bu tedavi uygulanmaktadır. İyonize radyasyon tedavisiyle arzulanan etkin doza çıkarken radyoterapi sahası içerisinde kalan sağlam dokular da iyonize radyasyonun yan etkilerine maruz kalmaktadır. Radyoterapi teknikleri ile normal dokuda oluşan komplikasyonları azaltmak için günümüzde değişik radyoterapik teknikleriyle (üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, proton tedavisi vb.) hastalara tedavi yapılmakta ya da lokal kontrolden ödün vermeyi gerektiren düşük doz radyoterapi tedavisi ile veya klinik hedef olarak tedavi görecektir alan küçültülerek tedavi uygulanmaktadır. İyonize radyasyonun normal dokuda meydana getirdiği hasar o dokunun radyasyona olan duyarlılığına göre değiştiğinden iyonize radyasyonun biyolojik sistem ve organlara olan etkilerini bilmek ve iyonize radyasyonun hücre ve dokular üzerine akut ve geç dönem etkilerinin araştırılması önem arz eden bir araştırma konusudur (4,5).

İyonize radyasyonun biyolojik sistemler üzerindeki zararlı etkisi serbest radikaller aracılığıyla meydana geldiği, insan vücudunun % 80'nini su oluşturduğu için radyoterapi alan hastalarda iyonize radyasyonun etkisine bağlı olarak su moleküllerinin parçalanmasıyla ortaya çıkan serbest radikaller, birçok hastalığa sebep olmasının yanı sıra, DNA kırıklarına sebep olup hücre ölümüne yol açtığı, radyoterapinin bu hasarı doza, sıklığına, radyasyon süresine ve radyoterapiye maruz kalınan tedavi alanının büyüklüğüne bağlı olduğu ifade edilmektedir. Radyasyona bağlı sekonder morbiditeyi azaltabilmek için bir başka yaklaşım ise, normal dokuyu radyasyona karşı koruyan ancak tümör üzerinde olumsuz etkisi olmayan koruyucu maddelerin sistemik yolla verilmesinin önemli olduğu, bu uygulama biçimi kanser dokusuna daha yüksek doz verilirken iyonize radyasyona bağlı oluşabilecek erken ve geç komplikasyonların önlenebileceği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (4,5, 11, 47, 108).

İkilenme zamanı hızlı tümörlerde iyonizde radyasyon tedavisi için belirlenen sürede tedaviye hiç ara verilmeden yapılması tedavinin başarısı çok önemli olduğu, özellikle akciğer kanseri ve baş-boyun kanseri olan hastalarda radyoterapiye 5 günden fazla ara vermek sağkalımı önemli derecede azalttığı yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir (4,5). İyonize radyasyona karşı radyoprotektif etkisi olan maddelerin özellikle radikal

radoterapi uygulanan ve bazen radyoterapiye ara vermeye neden olan baş-boyun kanserli hastalarda gelişen oral ve orafaringeal mukozitin, mediasten ışınlamalarında gelişen özofajitin, batin ışınlamalarında gelişen radyasyon kolitinin önlenmesinde ve bazen radyoterapi alanına zorunlu olarak katılan organların (karaçığır, kemik iliğı, tükürük bezleri, göz, vb.) korunmasında önemli klinik yarar elde edilebileceğı, tedavi konforunu arttırabileceğı ve kanserin tedavisinde önemli yararlar sağlayacağını inanmaktadayız. Bu deneysel araştırmamızın bu konuda yapılacak klinik çalışmalara önemli oranda temel oluşturacağı düşüncesindeyiz.

İnsanlar hastalandıklarında ilk başvurdıkları kaynak bitkiler olduğı, uzun yılların tecrübesi sonucu, bazı bitkilerin hastalıkları iyileştirici özelliğıne sahip oldukları, bazılarının ise tedavi edici olmadığını hatta zehirli olduğunu yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir (5,123,124). Çeşitli bitkiler, destekleyici ve tıbbi yardım olarak yaygın bir şekilde günümüzde kullanılmaya devam edilmekte ve “Alternatif Tıp” gün geçtikçe önem arz ettiğı, Dünya Sağlık Teşkilatı'nın tahminlerine göre dünya üzerinde 20.000'den fazla bitki türü tıbbi maksatlı kullanıldığı, (124) propolisin tıbbi amaçlı kullanılan bitkiler arasında son zamanlarda önemli bir yer işgal ettiğı, klinik ve deneysel çalışmalarda, propolisin birçok terapötik etkilerinin yanında antioksidan, antiinflammatuar, hepatoprotektif, immunmodölatör ve antikanserojen gibi etkilerininde olduğu araştırmalarda belirtilmektedir (4,5,126,127).

Canlılarda oksidasyon, hayatı fonksiyonlar için gereken enerjiyi sağlamada gerekli olan önemli bir yol olduğı, kontrol dışı oksidasyon, hedef hücrelerin antioksidan savunma sistemini aşarak ROT ve RNT gibi serbest radikal oluşumuna sebep olduğı, oluşan serbest radikallerin hücre içi seviyesinin yükselmesinin hücresel yapıları hasarlayabileceğı ve bu hasarın da birçok hastalıkta rol alabileceğı yapılan araştırmalarda belirtilmektedir (4,5, 126-131). İyonize radyasyon sonucu oluşan serbest radikaller lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre zarı yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ve bunun sonucunda lipid yapısında değişikliklere sebep olmakta ve zarın işlevinin bozulmasıyla hücre hasarına yol açmaktadır. Oksidasyon sonucu oluşan serbest radikallerin doğrudan ölçülmesi değişken yapıları ve kısa ömre sahip olmaları nedeniyle çok güç ve zahmetli bir iştir. Bu nedenle araştırmalarda, esas olarak oksidasyon sonucu ortaya çıkan ürünlerin oluşumundaki artışları gösteren biyokimyasal parametreler ölçülerek değerlendirmeler yapılmaktadır (4, 5, 11).

Alınan oksijenin önemli bir kısmını beyin dokusu tarafında tüketilmekte ve beyin dokusu güçlü bir antioksidan savunma sistemine sahip olmadığı için iyonize radyasyon ve diğer sebeplerden dolayı oksidatif/nitrozatif stres sonucu üretilen ROT ve RNT'nin oluşturduğu hasara maruz kalmaktadır. Bu nedenlerle çörek otu yağı (4,11, 124), kafeik asit fenetil esteri (KAFE) (128), melatonin (129), çinko (130), karnitin ve vitamin E (131) gibi antioksidan özelliğe sahip birçok bileşiğin iyonize radyasyonun zararlı etkilerini önlemede deneysel modellerle etkileri araştırılmış ve bu çalışmalarda iyonize radyasyonun sebep olduğu oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikallerin birçok hastalığın patogeneğinde rolü olduğu, antioksidan maddelerin ise bu zararı önleyici ve geciktirici etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür.

Propolis insanoğlu tarafından tıbbi amaçlı olarak uzun zaman önce Avrupa, Kuzey Amerika, Mısır, Yunan ve Romalılar tarafından kullanıldığı, farmakolojik açıdan etkili bileşikler flavanoid grubu çeşitli fenolik ve aromatikler olduğu (125,126), içerisinde yoğun miktarda bulunan flavanoidler son derece kuvvetli antioksidanlar olup bunlar da serbest radikalleri tutma özelliklerinden ötürü lipidleri koruduğu, vitamini C gibi diğer bileşiklerin oksitlenmesini ve yıkılmasını engellediği (127-129), iyonize radyasyonun zararlı etkilerini azaltıcı özelliğe sahip olduğu (4,5) yapılan araştırmalarda ifade edilmektedir. İlhan ve ark. (132) tarafından tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada iyonize radyasyon hasarına karşı propolisin etken maddesi olan KAFE ve metil prednizolonun koruyucu etkisi ve spinal kord dokusunda SOD, MDA ve CAT enzim aktiviteleri ve histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve çalışma sonucunda KAFE grubundaki tavşanlardan alınan örneklerde MDA seviyelerinin metil prednizolon grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise KAFE grubunda yer alan tavşanlardan alınan örneklerde doku hasarının olmadığı tespit edilmiştir. Yine başka çalışmalarda sıçanlarda iyonize radyasyon ile oluşturulan katarakt modelinde propolisin, iyonize radyasyonun zararlı etkilerini azalttığı, oksidatif stresi ve dolayısıyla % 70 oranında katarakt oluşumunu önlediği rapor edilmiştir (4,5).

Canlılarda bulunan 3 farklı enzim tarafından sentez edilen NO*, birçok biyolojik olayda rol alan ve vucutta yaygın olarak bulunan önemli bir molekül olup bir çok reaksiyonda önemli görevler almaktadır. Endotoksin ve proinflamatuvar sitokinler, NO*'ın inflamatuvar etkisinden sorumlu olan iNOS'u indükleyerek NO* üretimini arttırdığı çalışmalarda belirtilmektedir. NO* inflamasyonun birçok aşamasında rol oynar (133, 134). Farklı ajanların uyarısı ile canlılarda NO* sentezlendiği, vazodilatasyon, vasküler

permeabilitedeki değişim ve ekstrasvazyon, lökosit aktivasyonu gibi inflamasyonla beraber giden pek çok olaylarda NO• önemli bir rol oynadığı (135), pikomolar düzeylerde cNOS ile fizyolojik ve koruyucu etki gösterdiği, nanomolar düzeylerde ise iNOS üzerinden proinflamatuvar ve hasar oluşturunu etkiler sahip olduğu araştırmalarda belirtilmektedir (136). Oksidatif stres şartları altında NO•'nun apoptozisi, sitotoksisiteyi, mutagenезisi ve DNA hasarını arttırıcı etkisi olduğu, NO• demir-sülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirdiğı, mitokondrial solunumu bozucu zararlı etkiye sahip olduğu, oksidatif stres durumunda yüksek miktarda süperoksit radikali üretildiğı zaman NO• ile reaksiyona girerek, oldukça prooksidan bir molekül olan OONO⁻'in oluşturduğu ve oluşan OONO⁻ çok kısa yarı ömürlü ancak oksidatif doku hasarına ve enzimlerle nitrotirozin bileşikleri yaparak onların inaktif olmalarına neden olan son derece reaktif bir molekül olduğu (133,134), hidroksil radikali benzeri aktiviteye sahip olup radikalik tepkimeleri başlatmakla birlikte biyomoleküllerin nitrasyonuna da sebep olduğu çalışmalarda ifade edilmektedir (133,137). Peroksinitrit hücrede nükleer bir enzim olan poli(ADP-riboz) sentazı aktive ederek, bu enzimin nikotinamid adenin dinükleotidi substrat olarak kullandığı için ATP tüketimine ve hücre ölümüne yol açabileceğı ifade edilmektedir (5,135).

Bu çalışmada iyonize radyasyon verilen grupta NOS aktivitesi, NO• ve OONO⁻ seviyeleri diğer tüm gruplardan belirgin derecede istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğunu tespit ettik. Yaptığımız literatür taramasında iyonize radyasyonun sıçan beyin dokusunda oluşturduğu hasarı önlemede propolis kullanılarak nitrozatif stresi inceleyen bir araştırmayla karşılaşmadık. Sonuçlarımız yapılan diğer deneysel modellerle karşılaştırıldığında uyumluydu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada sıçanlarda radyasyonla oluşturulan oksidatif stres durumunda propolisin nitrozatif stres parametrelerini önemli düzeyde engellediği ölçtüğümüz biyokimyasal parametrelerle tespit ettik ve bu propolisin antioksidan bakımından radyoprotektif ajan olarak beyin dokusunda koruyucu etkisinin olabileceğini desteklemekle beraber bu bulguların doğrulanması için destekleyici kantitatif oksidatif DNA hasarı ve moleküler düzeyde daha ileri biyokimyasal çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duymaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Özgen SÇ. İyonizan Radyasyonla Oluşturulan Deneysel Katarakt Modelinde Curcuminin Rolü. 2010, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 77 sayfa, Edirne (Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ)
2. Sağlar EE. İyonize Radyasyonun Otofajı Yolağında Bulunan Bazı Genlerin Ekspresyonuna Etkisinin Araştırılması. 2013, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 117 sayfa, Ankara (Prof.Dr. Hatice MERGEN).
3. Eker D. Myricetin'in Radyoprotektif Etkisinin Mikronukleus Yöntemiyle İn Vitro Şartlarda İncelenmesi. 2013, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 105 sayfa, Edirne (Yrd.Doç.Dr. Funda Sibel PALA)
4. Demir E, Taysi S, Al B, Demir T, Okumus S, Saygılı O, ve Bağci C. The effects of Nigella sativa oil, thymoquinone, propolis, and caffeic acid phenethyl ester on radiation-induced cataract. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2016;128(8): 587-595.
5. 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, 96 sayfa, Gaziantep (Prof. Dr. Seyithan TAYSI)
6. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology* 2006;141(2):312-22
7. Halliwell B. Free radicals and antioxidants—quo vadis?. *Trends in pharmacological sciences*, 2011;32(3): 125-130.
8. Üstün K, Taysı S, Sezer U, Demir E, Baysal E, Demir T, ve Aksoy N. Radio-protective effects of Nigella sativa oil on oxidative stress in tongue tissue of rats. *Oral diseases*, 2014;20(1): 109-113.
9. Beyzadeoğlu M. Basic Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidenberg. 2010; 3-5: 83-88
10. Brady LW, Perez CA, and Wazer DE. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
11. Ahlatçı, A. (2013), İyonize Radyasyon Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusunda Nitrozatif Stres Üzerine Nigella Sativanın Araştırılması. 2013, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 58 sayfa, Gaziantep (Yrd.Doç.Dr. Ömer Can DEMİRTAŞ/Prof.Dr. Seyithan TAYSI)
12. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.* 1983;52:611-660

13. Grdina DJ, Murley JS and Kataoka Y. Radioprotectants: Current status and new directions. *Oncology*. 2002;63:2–10.
14. 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
15. Özalkan A. Temel Radyobioloji. 1. Basım. İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları, 2001:1-218.
16. Schally AV, Paz-Bouza JJ, Schlosser JV, Karashima T, Debeljuk L, Gandle B, and Sampson M. Protective effects of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone against x-radiation-induced testicular damage in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1987;84(3): 851-855.
17. Halliwell B. Free Radicals and Antioxidants: A Personal View. *Nutrition Reviews*. 1994;52:253-265.
18. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma Türk *Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997;34:92-95.
19. Ofloğlu FE. Ratlarda Beyin L-arjinin Metabolizması Üzerine Kafeinin Etkileri. 2007, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 97 sayfa, Ankara (Prof.Dr. Hatice PAŞAOĞLU).
20. Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as adjuvant to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr*. 2004;134(11):3182-3.
21. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1998, 3-148.
22. Oyar O. Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara Baskı Rekmay 2003, 5-600.
23. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Genişletilmiş 2. Baskı. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri. 2008, 3-105.
24. Divrik Gökçe S. Araştırma Görevlilerinin Radyolojik Tetkiklerde Maruz Kalınan İyonizan Radyasyon Dozları Ve Kanseri Riskine İlişkin Farkındalıkları. 2009, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 103 sayfa, Samsun (Yrd.Doç.Dr. Melek COŞKUN).
25. Şenlik ZB. Ankara'da Bir Üniversite Hastanesinde İyonlaştırıcı Radyasyon Kaynakları İle Çalışan Sağlık Çalışanlarında İyonlaştırıcı Radyasyonun Olası Sağlık Etkilerinin Belirlenmesi. 2010, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 95 sayfa, Ankara (Doç.Dr. Mustafa N. İLHAN).
26. Özenci S. Baş ve Boyun Bölgesine Radyoterapi Alan Hastaların Çekim Yapılan Dişlerinden Alınmış Olduğu Radyasyon Dozunun Değerlendirilmesi. 2011, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 87 sayfa (Prof.Dr. Nuri Yazıcıoğlu)

27. Köklü N. Radyasyonun insan sağlığı üzerindeki etkileri ve tıpta uygulama alanları. 2006, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 87 sayfa, Konya (Yrd.Doç.Dr. Nuretdin EREN).
28. Gezer A. Radyoterapi Uygulanan Ratlarda Testis Hasarının Önlenmesinde Amifostinin Rolü. 2015, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 44 Sayfa, Kars (Doç.Dr. Ebru Karadağ Sarı).
29. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly. New York: United Nations, 2000
30. Ünlü S. İyonize Radyasyonun DNA'ya Verdiği Hasarın Çeşitli Moleküler Teknikler Kullanılarak Araştırılması. 2011, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 133 sayfa Ankara (Prof.Dr. Sibel Sümer).
31. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Ionizing radiation exposure of the population of the United States. NCRP report no 93. Bethesda: NCRP;1987.
32. Uzal C, Çaloğlu M. Kanseri etyolojisinde iyonizan radyasyonun yeri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;19: 177-182.
33. Koç T. İyonize radyasyonun fare beyni üzerine olan etkilerinin epigenetik olarak değerlendirilmesi. 2014, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 73 sayfa, Mersin (Prof.Dr. Hakan ÖZTÜRK/Yrd.Doç.Dr. Nail Can ÖZTÜRK)
34. Pala İ. İyonize radyasyona maruz kalan sıçan ovaryumunda PARP-1 ekspresyonu ve follikülogenez üzerine curcuminin koruyucu etkisi. 2013, Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 74 sayfa, Zonguldak (Yrd.Doç.Dr. Kanat GÜLLE)
35. Hussein A. Radyasyon uygulanan ratlarda D vitamininin asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve çinko düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması. 2013, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 95 sayfa, Ankara (Prof.Dr. Aysel ARICIOĞLU).
36. Aluç E. Rat beyinde yüksek doz radyasyonla oluşan akut hasara karşı melatonin ve diklofenak'ın koruyucu etkisi. 2013, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 76 sayfa, Malatya (Prof.Dr. İsmail TEMEL).
37. Aktaş C. Radyasyonun iyonizan, oksidatif ve redüktif etkilerinde faktör analizi. 2011, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 94 sayfa, Ankara (Prof.Dr. Cengiz KURTMAN).
38. Daşdağ S. İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 2010;37(2): 177-185.
39. Şeker S, ve Çerezci O. *Radyasyon Kuşatması: Elektriğin ve nükleer enerjinin sağlığını etkileri*. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi, 2000.

40. Coşkun M, Coşkun M. Biyolojik dozimetri ve ilgili gelişmeler. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2003; 34(4): 218-207.
41. Güler C, Çobanoğlu Z. Elektromanyetik radyasyon. *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi*, 1994; 32: 28-11.
42. Özdal A. İnternal ve eksternal iyonizan radyasyonun sitogenetik etkilerinin değerlendirilmesi. 2009, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 100 sayfa, Sivas (Doç.Dr. Taner ERSELCAN).
43. Aydıngöz İE. İyonize radyasyonun deri ve yara iyileşmesi üzerine etkileri. Ankara, 1996: 47-56. Erişim: www.dermaneturk.com/yara_online/iyonize_radya.doc (10.05.2017)
44. Kaya A. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 2002;29(3): 75-65.
45. <https://www.iaea.org/sites/default/files/radiation0204.pdf>
46. <https://www.onkokocsel.com/hafun/download/tedavi/12.pdf>
47. Seyrek E. Radyoizotopların Üretimi Ve Radyoterapide Kullanılması. 2007, Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Fizik Eğitimi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 64 sayfa, Ankara (Dr. Mustafa KARADAĞ).
48. Yoneoka Y, Satoh M, Akiyama K, Sano K, Fujii Y, Tanaka R. An experimental study of radiation-induced cognitive dysfunction in an adult rat model. *Brit. J. Radiol.* 1999;72:1196-1201.
49. Alkış H. İyonize Radyasyon Uygulanan Sıçanlarda Beyin Dokusundaki Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Propolis Ve Kafeik Asit Fenetil Esterinin Etkileri 2012. Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, 42 sayfa, Gaziantep (Doç. Dr. Ahmet DİRİER)
50. Delibaş N, Özcankaya R. Serbest radikaller. *SDU Tıp Fakültesi Dergisi*, 1995;2(3):11-17
51. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2004;15(1-2):91-96
52. Çakatay U, Kayalı R. Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2006;37:162-167
53. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *European Journal of Endocrinology*, 1996;134:412-420
54. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayıncılık, Konya, 1995

55. Sumida S, Tanaka K, Kitao H, Nakadomo F. Exercise-induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *J Biochem*, 1989;21(8):835-838
56. Hall JE. Radiobiology for the radiologist. Sixth edition. J.B. Lippincott Company, 2006.
57. Chaialo PP, Liakhovchuk NN, Chobot'ko GM, Voziiian PA, and Kholodova IUD. The composition and physicochemical properties of the blood lipoproteins in rats exposed to external gamma irradiation. *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal* (1978), 1991;64(6):26-32.
58. Andrade FH. *Reactive Oxygen Species and Skeletal Muscle Function, Free Radicals in Exercise and Aging*, Human Kinetics, USA, 2000: p.117-120
59. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: What Role Do They Play In Physical Activity And Health. *Am J Clin Nutr*, 2000;72:637-646
60. Singh VN. A current perspective on nutrition and exercise. *J Nutr*, 1992;22:760-765
61. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc*, 1998;63(4):381-9
62. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 1982;47(5):412-26
63. Sözmen EY. Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri, İnsan Biyokimyası, Ankara: Palme Yayıncılık, 2002
64. Seymen HO, Mengi M, Özçelik D. Effect of iron overloading on the plasma copper and the zinc levels. *Cerrahpasa J Med*, 1999;30(2):155-58
65. Ishii H, Kurose I, Kato S. Pathogenesis of alcoholic liver disease with particular emphasis on oxidative stress. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997;12:272-282
66. 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*, 1992;37(11):1932-7
67. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, 2000:23
68. Halliwell B. Drug antioxidant effects: A basis for drug selection. *Drugs*, 1991;42(4):569-605
69. Akyol Ö. Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004;5(1):15–2
70. Robert WS. Manual of Nephrology. Nefroloji El Kitabı, Süleymanlar G, Güneş Kitapevi, 2000
71. Ünal D. Serbest radikaller. *Sendrom Dergisi*, 1999;11:68-80

72. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, Mccord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*, 1987;107(4):526-45
73. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002;33(2):110-118
74. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Pubmed*, 1994;23;78(6):915-8
75. Patel RK, McAndrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, Darley-Usmar V. Biological aspects of reactive nitrogen series. *Biochim Biophys Acta*, 1999;1411:385-400
76. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, Stamler JS. A redox based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, 1993;364:626-632
77. Ozan G. Kobay Beyin Dokusunda Endotoksin Aracılı Lipid, Protein Ve Dna Oksidasyonu Üzerine Taurinin Etkisinin İncelenmesi. 2007, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 112 sayfa, Ankara (Prof.Dr. Nurten TÜRKÖZKAN).
78. McMillan K, Bredt DS, Hirsch DJ, Snyder SH, Clark JE, and Masters BS. Cloned, expressed rat cerebellar nitric oxide synthase contains stoichiometric amounts of heme, which binds carbon monoxide". *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1992, 89:11141–11145
79. Eroğlu L. Nitrik oksit: genel Özellikleri, *ANKEM Dergisi*, 1999;13: 370-373
80. Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, ve Gözükar EM. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'ın Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri/Journal of Pediatrics*, 2001;10(4): 226-235.
81. Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 1997;4(4):453-461.
82. Kwon N, Stuehr D, Nathan C. Inhibition of tumor cell ribonucleotide reductase by macrophage-derived nitric oxide. *The Rockefeller University Press Volume* 174, 1991;761-767
83. Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, and Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *Journal of cellular physiology*, 2000;184(3): 409-420.
84. Karakaya D, Barış S, Tür A Nitrik oksit. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2000;17(3):139-148
85. Aladağ A, Türköz Y, Özerol H. Nitrik oksit ve nörofizyopatolojik etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri*, 2000; 20:107-111.

86. Galley F, Webster NR. Nitric oxide in a nutshell: genetics, physiology and pathology. *Current Anaesthesia and Critical Care*, 1998;9: 209-21.
87. Bildik A. Nitrik Oksitin Sentezi ve Biyolojik Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2006;9(2): 27-32
88. Özkan M, Yükseköl İ. Nitrik oksit ve akciğerler. *Toraks Dergisi*, 2003;4(1):88-94.
89. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic Messenger. *Ann Intern Med*, 1994;120:227-237
90. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*, 2000;16(7-8):716-8
91. Niki E. Free radicals in the 1900's: From in vitro to in vivo. *Free Radic Res*, 2000;33:693-704
92. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişimi*, 1998;11(1-2):336-41
93. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation aging and disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002;32(9):790-6
94. Wallace SS. Biological consequences of free radical-damaged DNA bases. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002;33(1):1-14
95. Matsuo M, Kaneko T. The Chemistry of Reactive Oxygen Species and Related Free Radicals, Free Radicals in Exercise and Aging. Human Kinetics, USA, 2000: p.1-33
96. Burk RF. Protection against free radical injury by selenoenzymes. *Pharmac Ther*, 1990;45:383-385
97. Marklund SL. Expression of extracellular superoxide dismutase by human cell lines. *Biochem J*, 1990;266:213-219
98. Gürdal F, Ademoğlu E. *Biyokimya*. İstanbul: Nobel Kitap Evi, 2005
99. Aköz M, Vatansev H, Gürbilek M, Akkuş İ, Vatansev C, Kaptanoğlu B. Glutasyon S-transferaz (GST) izoenzimlerinin çeşitli kanser vakalarında araştırılması. *Genel Tıp Dergisi*, 2000;1(10):1-6
100. Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angewandte Chemie International Edition*, 1986;25:1058-71
101. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *J Sports Sci*, 1997;15:353-363
102. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: A review. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 2004;29(3):245-263

103. Kılınç A, Kılınç K. *Nitrik Oksit; Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri*. Ankara: Palme yayıncılık, 2003.
104. Zhang L, Looney CG, Qi WN, Chen LE, Seaber AV, Stamler JS, and Urbaniak JR. Reperfusion injury is reduced in skeletal muscle by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *J Appl Physiol*, 2003;94:1473–1478
105. Sikka SC. Relative impact of oxidative stress on male reproductive function. *Curr Med Chem*, 2001; 8: 851-62
106. Robbins MEC, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation late normal tissue injury: a review. *Int J Radiat Biol* 2004; 80(4): 251-9.
107. Mansour HH. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacol Res* 2006; 54: 165-71.
108. Kocer I, Taysi S, Ertekin MV, Karslioglu I, Gepdiremen A, Sezen O, and Serifoglu K. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts: a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 588-94
109. Murley JS, Kataoka Y, Weydert CJ, Oberley LW, Grdina DJ. Delayed radioprotection by nuclear transcription factor KB-mediated induction of manganese superoxide dismutase in human microvascular endothelial cells after exposure to the free radical scavenger WR1065. *Free Radic Biol Med*, 2006; 40: 1004-16
110. Varanda EA, Tavares DC. Radioprotection: mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. *J. Venom Anim Toxins*, 1998;4:5-21
111. Yamini K, Gopal V. Natural Radioprotective Agents against Ionizing Radiation – An Overview”. *International Journal of PharmTech Research*, 2010;2(2): 1421-1425
112. Doğanay Ş. Osmaniye'den toplanan bazı propolis örneklerinin biyolojik aktiviteleri. 2016, Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 139 sayfa, Osmaniye (Prof.Dr. Zeynep ULUKANLI)
113. Bankova V, De Castro SL, Marcucci M. Propolis: Recent Advances in Chemistry and Plant Origin. *Apidologie*. 2000;31:3-15.
114. Basnet P, Matsushige K, Hase K, Kadota S, Potent Antihepatotoxic Activity of Dicafeoyl Quinic Acids from Propolis. *Biol Pharm Bull*. 1996;19(4):655-657.
115. Kumova U, Korkmaz A, Avcı BC, Ceyran G. Önemli Bir Arı Ürünü: Propolis. *Uludağ arıcılık Dergisi* May 2002; 10-24.
116. Yangı B. Propolis ekstrelerinin deneysel inflamasyon ve antioksidan sistem üzerine etkisi. 2012, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri

Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 93 sayfa, Eskişehir (Yrd.Doç.Dr. Cengiz ÜSTÜNER)

117. Yavuz C. Türkiye'nin bazı illerinden toplanan propolislerin antimikrabiyal, antioksidan aktiviteleri ve biyoaktif bileşenlerinin tayini. 2011. Ordu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 63 sayfa, Ordu (Yrd.Doç.Dr. Ömer ERTÜRK).
118. Bekar A. Trabzon yöresi propolisinin yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile fenolik bileşiklerinin belirlenmesi ve antioksidan aktivitelerinin tayini. 2011, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 51 sayfa, Ankara (Prof.Dr. Ahmet YAŞAR).
119. Durak I, Kavutcu M, Kacmaz M, Avcı A, Horasanlı E, Dikmen B, Cimen MY, Öztürk HS. Effect of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium. *Acta Anesthesiol Scand*. 2001; 45(1): 119-122.
120. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*. 1990;36(8 Pt 1):1440-1443.
121. Vanuffelen BE, Van Der Zee J, De Koster BM, Vansteveninck J, Elferink JG. Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochem J*. 1998;330 (Pt 2):719-22
122. Al-Nimer MS, Al-Ani FS, Ali FS. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3(1):41-44.
123. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976;72:248-254
124. Şahin M. Çörek Otu Yağının Karaciğer Gelişimine Etkisi. 2012, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, 70 sayfa, Gaziantep, (Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ).
125. Baytop T. Türkiye’de bitkiler ile tedavi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 1999: s.189.
126. Alkış HE, Kuzhan A, Dirier A, Tarakcioglu M, Demir E, Saricicek E, Demir T, Ahlatci A, Demirci A, Cinar K, Taysi S. Neuroprotective effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the radiation-injured brain tissue (Neuroprotective effects of propolis and CAPE). *International Journal of Radiation Research* 2015;13(4):297-303.
127. Motalebnejad M, Abedi SM, Seyedmajidi M, Moghadamnia AA, Ashrafpour M, Salehi M, Moslemi D, Ghorbani A. Evaluation of protective effect of propolis on parotid salivary glands in gamma-irradiated rats. *J Contemp Dent Pract*. 2014 Jan 1;15(1):8-11.

128. Cikman O, Taysi S, Gulsen MT, Demir E, Akan M, Diril H, Kiraz HA, Karaayvaz M, Tarakcioglu M. The radio-protective effects of caffeic acid phenethyl ester and thymoquinone in rats exposed to total head irradiation. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127(3-4):103-108.
129. Taysi S, Memisogullari R, Koc M, Taylan A, Aslankurt M, Gumustekin K, Al B, Ozabacigil F, Yilmaz A, Ozder HT. Melatonin reduces oxidative stress in the rat lens due to radiation-induced oxidative injury. *Int J Radiat Biol.* 2008; 84(10):803-808.
130. 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(7): 662-668.
131. Taysi S, Okumuş S, Ezirmik S, Uzun N, Yilmaz A, Akyüz M, Tekelioglu Ü, Dirier A, 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(1):15-21.
132. İlhan A, Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Ciralik H, Akyol O. The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(4): 458-463
133. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2001; 1(8), 1397-1406.
134. Gross SS, Wolin MS. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. *Annu. Rev. Physiol.*1995; 57, 737-769.
135. Szabo C. Role of poly (ADP-ribose) synthase in inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 350,1-19.
136. Taysi S, Koc M, Buyukokuroglu ME, Altinkaynak K, Sahin YN. Melatonin reduces lipid peroxidation and nitric oxide during irradiation-induced oxidative injury in the rat liver. *J Pineal Res* 2003; 34(3): 173-177.
137. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002;33: 110-118.

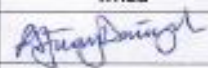
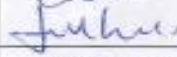
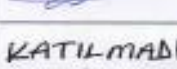
8. ÖZGEÇMİŞ:

1991 yılında Halep/Suriye’da doğdum. İlk orta ve lise öğrenimini Halep’e tamamladıktan sonra 2013 yılında Alhwash Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldum. 4 yıl Suriye’de eczacı olarak çalıştım.2015 yılında da Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında yüksek lisansa başladım. Arapça yanı sıra, İngilizce ve Türkçe konuşabilir, yazabilir ve anlayabilir.



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

	T.C. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ UNIVERSITY OF GAZİANTEP HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI LOCAL ETHICS COMMITTEE OF ANIMAL EXPERIMENTS ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI RESEARCH APPLICATION CONSENT			
TOPLANTI TARİHİ (Meeting Date)	TOPLANTI SAYISI (Meeting No)	TOPLANTI YERİ (Meeting Place)		
02.01.2017	1	Temel Tıp Bilimleri		
BAŞVURU BİLGİLERİ Application Information	Araştırmanın Başlığı Research Title Başvuru Tarihi Application Date Protokol no Protocol no	Total kafa ışınlaması yapılan sıçanlarda oksidatif, nitrosatif ve antioksidan sistem üzerine propolis ve kafeik asit fenetil esterinin etkisinin araştırılması 14.12.2016 2		
KARAR BİLGİLERİ Decision	Karar No: 2017/2 Decision No: 2017/2 ☒ Kabul (Accepted) ☐ Red (Not Accepted) Prof. Dr. Seyithan TAYSI'nın yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, 05.2010-25 nolu Etik Kurul onayı ile yapılan çalışmanın dokularının kullanılması ve yeni canlı materyali kullanılmaması şartıyla başvurunun "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.			
Yürütücü Coordinator	Prof. Dr. Seyithan TAYSI Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU YÖNERGESİ			
Ünvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	İlişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek (Başkan)	GAÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan Kaplan (Başkan Yardımcısı)	GAÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	E	E	
Prof. Dr. Behçet Al (Üye)	GAÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.	H	E	
Doç. Dr. İbrahim Halil Kılıç (Üye)	GAÜ Fen Edebiyat F. Biyoloji	H	E	
Doç. Dr. Mehmet Kahraman (Üye)	GAÜ Fen Edebiyat F. Kimya	H	H	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Ebru Deniz Karslı (Üye)	GAÜ Diş Hekimliği F. Çene Cerrahisi AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Berna Kaya Uğur (Üye)	GAÜ Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD.	H	E	
Öğr. Gör. Ahmet Sarper Bozkurt (Üye)	GAÜ Teknik Bilimler MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim	H	E	
Veteriner Hekim Celal Özsoyler (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	H	KATILMADI
Tekniker Ahmet Özkul (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	
E: Evet, H: Hayır				