

Oksidatif stres, radyasyona bağlı hasar ve radyokoruyucu olarak N-asetil-sistein'in potansiyel rolü

Oxidative stress, radiation-induced damage and the potential role of N-acetylcysteine as a radioprotector

Sevil KILÇIKSIZ,¹ Can DEMİREL²

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Biyofizik Anabilim Dalı

Radyasyon sonrası hücre içi birçok düzenleyici değişiklik serbest oksijen radikalleri, DNA ve DNA çift kırığı (DSB) arasındaki klasik sinyal uyumlulaştırıcılarının etkileşimi aracılığıyla gerçekleşir. Normal dokuların korunabilmesi radyasyon dozunda yükselmeye olanak sağlayıp tümör kontrolünü artırabilir. N-asetil-sistein (NAS) potent serbest oksijen radikalleri temizleyicisi olup azalmış vücut glutatyon depolarını destekler ve oksidatif streste serbest radikal oluşumu durumunda yaralı olabilir. Radyasyona bağlı DNA hasarını azalttığı ve kanserden korunmada yeri olduğu gösterilmiştir. NAS'nin radyasyona bağlı genositotoksisteyi azalttığı söylenebilir. NAS klinikte bu amaçla henüz pek kullanılmamaktadır ve daha ileri çalışmalarla radyokoruyucu etkisinin doğrulanması gereklidir. İncelememizde, NAS'nin radyokoruyucu olarak güncel rolü değerlendirildi.

Anahtar sözcükler: Glutatyon; N-asetil-sistein; oksidatif stres; radyasyon hasarı.

Many of the regulatory changes in cells after irradiation may be mediated through the production and interaction of classical signal transduction, free radicals, and DNA damage. The protection of normal tissues may provide an increase in tumor control by providing an increase in the radiation dose. N-acetylcysteine (NAC) is a potent free radical scavenger and may be beneficial in conditions of glutathione (GSH) depletion and free radical formation during oxidative stress. NAC has been shown to prevent radiation-induced DNA breaks and to have a place in cancer prevention. It may be suggested that NAC decreases irradiation-induced genocytotoxicity. NAC has not yet been widely used clinically for this purpose; further experimental studies are needed for determining its radioprotector effect. In the current review, we aimed to discuss the radioprotective potential of NAC.

Key words: Glutathione; N-acetylcysteine; oxidative stress; irradiation-injury.

Oksidatif stres ve reaktif oksijen veya nitrojen türevleri toksisitenin olası bir mekanizması olarak son yıllarda araştırmaların odağı haline gelmiştir. Oksidatif stres oluşumu ve hasarı çeşitli ksenobiyotiklere maruziyet sonrası gözlenir. Dolayısıyla hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak serbest radikaller oluşurlar. İyonize ve ultraviyole radyasyona maruziyet, çeşitli çevresel faktörler ve kimyasalların etkisi altında kalma gibi etmenler serbest radikalleri toksikolojik açı-

dan önemli kılar.^[1-3] Oksidatif stres ve DNA hasarını içeren genetik kararsızlık kanser oluşumunda da önemlidir.

Diğer yönden hücresel düzeyde tümör için sitogenotoksistite oluşturan tedavi edici radyasyona bağlı oluşan oksidatif stres, korunması gereken normal doku hücreleri için de geçerlidir. Bu sonuç, tedavide tümöre koruma sağlamadan, normal dokuları koruyabilecek radyokoruyucu arayışlarını arttırmıştır.

İncelememizde oksidatif stres ve radyasyona bağlı normal doku hasarı ilişkisinden yola çıkılarak; yıllardır bilinen ve klinikte değişik alanlarda kullanıma sahip bir antioksidan ajan olan N-asetil-sistein (NAS) ele alındı. Genelde oksidatif stres varlığında, özeldede radyasyona bağlı hücrenel değişimlerde etkisi ve dolayısıyla deneysel ve klinik çalışmalarda potansiyel radyokoruyucu olarak değeri verilere dayanarak incelenmeye çalışıldı.

Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikalleri (SOR) ve serbest nitrojen radikalleri (SNR) biyolojik sistemde, sisteme yarar ve zarar anlamında ikili role sahiptirler. Yüksek konsantrasyonda bulunduğunda SOR, protein, lipit ve DNA'yı içeren hücrenel yapıların oksidasyonunun (kısacası oksidatif stresin) mediatörüdür. SOR'nin zararlı etkileri enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar ile dengelenir.^[4-8]

Oksidatif reaksiyonu düzenleyen oldukça etkili, koruyucu ajanlar ve savunma mekanizmaları "anti-oksidan savunma sistemi" olarak adlandırılırlar.^[4,5] Oksidatif hasarı onarmak için enzimler ve hasarlı moleküllerin değiştirilmesi ya da ortadan kaldırılması için çeşitli mekanizmalar vardır. Antioksidanlar eksojen veya endojen kaynaklı olup süpürücü (*scavenger*) ya da koruyucu (*preventive*) olarak sınıflanabilir.^[5]

Süpürücü gruptakiler C vitamini, glutatyon (GSH) gibi suda çözünen veya E vitamini, lipoik asit gibi lipitte çözülebilen küçük moleküllü antioksidanlardır. Enzim antioksidanlar büyük moleküllü olup; süperoksit iyonunu detoksifiye eden süperoksit dismutaz (SOD), hidrojen peroksit (H_2O_2) ile ilgili katalaz ve hücre peroksitlerini detoksifiye eden glutatyon peroksidaz'ı (GPx) içerirler. Koruyucu antioksidanlar yeni SOR oluşumunu engelleyen esansiyel proteinlerdir. Bu grup, albümin, metalloiyonin, transferrin, seruloplazmin, miyogloblin ve ferritini içerir.^[4]

Radyasyon Hasarı ve Oksidatif Stres

Partiküler radyasyonun madde ile etkileşiminde absorblanması sonucu ısı, eksitasyon ve iyonizasyonu oluşur. Bu etkileşimler sonucunda kimyasal ve biyolojik etkiler ortaya çıkar. Elementlerin dış orbitallerindeki elektronlar, kimyasal reaksi-

yonlarda önemli rol oynar. Radyasyon etkisiyle orbital elektronlarının sökülmesi, maddenin kimyasal özelliğini değiştirir.^[4,8] Bu etkileşim hücre içerisindeki makromoleküllerde (DNA-RNA) veya su moleküllerinde görülebilir. Etkileşime göre radyasyonun etkileri doğrudan veya dolaylı olarak ikiye ayrılır.^[4,7,8]

Radyasyonun direkt etkisinde radyasyon doğrudan biyolojik hedef moleküllerle (DNA, enzim vb.) etkileşime girerek, enerjisini direkt olarak transfer eder. Dolaylı etkileşimde, hücrelerin büyük oranda su molekülü içermesi nedeniyle, suyun hidroliziyle açığa çıkan serbest radikaller diğer hücre molekülleriyle reaksiyona girer. Dolaylı gerçekleşen etkileşim radyobiyolojik açıdan direkt etkileşimden daha önemlidir ve memeli hücrelerinde iyonizan radyasyonun olası etkilerinin %70'ini dolaylı yolla gösterdiği düşünölmektedir.^[6,9] SOR'ler oksijen molekülleri ile de etkileşime girerler ve bu etkileşimler sonucunda gerek hidrojen gerekse bazı organik moleküllerin peroksit radikalleri oluşur ve bunlar biyolojik açıdan son derece aktiftirler. Oksijen varlığıyla, sözü geçen peroksit radikallerinin oluşum sıklığındaki artış, bu etkinin mekanizması olarak kabul edilir.^[8] Radyasyon sonrası sistemik hasar özellikle SOR'nin aşırı üretimine bağlı olup; dokuların proksidant/antioksidan dengesinin değişmesine yol açarak, sonuçta hücrenin temel yapılarının oksidasyonuna neden olur.^[10]

İyonlaştırıcı radyasyona maruziyet sonucunda canlılarda oluşan iyonizasyonun sözkonusu biyolojik reaksiyonları etkileyerek bir takım fizikokimyasal değişikliklere neden olması çok kısa bir süre içinde (<1 sn) gerçekleşir. Bu fizikokimyasal değişikliklerin doğurduğu genetik mutasyonlar, kanserleşme ve hücre ölümü gibi biyolojik sonuçlar; saatler, günler, aylar hatta yıllar içinde gözlenebilir.^[11-13] İyonlaştırıcı radyasyona bağlı hücre ölümünün başlıca nedeni nükleik asitlerin reaktif oksijen türevleri ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türevleri DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine neden olabilir. Hatalı onarılmış ya da onarılmamış DNA çift kırığı, silinme, yer değiştirme ve asentrik veya disentrik kromozomlar; ayrıca kromozomal kırık ve

parça oluşumu, hızlı çoğalan hücrelerde mikronükleus artışı olarak gözlenir.^[14-16] Sonuçta bu süreç kromozomal mutasyonlar ve sitotoksisite ile sonuçlanır.^[17-22]

Radyoterapi ve Radyokoruyucular

İyonize radyasyonun tedavi edici etkisi hedef tümör hücrelerini hasarlamak ve yok etmek için SOR üretimine dayanır ve aynı zamanda hedef dışı normal hücreler de hasarlanır. Normal ya da tümör hücresi hasarında ayırım yapılamaması uygulamada kısıtlayıcı bir özelliktir.^[9,23-25] Radyokoruyucuların gelişimi kanser tedavisinin etkinliğini artırır ve radyasyonun etki mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlar.^[9,23-25] Serbest oksijen ve hidrojen radikalleri çok reaktif oldukları için lipit oksidatif biyomarkırlarının (örn. malondialdehit), nitrosiv biyomarkırların (örn. nitrik oksit), antioksidan biyomarkırların (örn. glutatyon, katalaz) ve enflamatuvar biyomarkırların (örn. nötrofil/miyeloperoksidaz) miktarı parametre olarak kullanılmaktadır.^[4,9,23-27]

SOR'leri temizlemede (*scavenging*) ve doku-daki oksidatif dengenin devamlılığında GSH, hücre içinde çözünebilir ve en bol bulunan temel antioksidan ajandır. İndirgenmiş GSH'nın en önemli tiyol-disülfid redoks tamponu olduğu düşünülmektedir.^[28-30]

Araştırılmalarda çalışılan birçok madde arasında, en iyi koruyucu etkinin sülfür içeren bileşiklerle olduğu belirtilmiştir. En çok çalışılan ajan aminothioller (sistein, sistamin, WR-2721, glutatyon) bileşikleridir. Sülfidril bileşiklerinin öne sürülen mekanizması serbest radikalleri temizlemesi ve hidrojen atomu temini ile DNA'da hasarlı bölgenin kimyasal onarımını kolaylaştırmasıdır. Fakat, gerek deneysel gerek klinik çalışmalarda gözlenen toksisiteyi nedeniyle kullanımları kısıtlıdır.^[9] Yeni bir ilaç molekülü bulmak ve geliştirmek çok uzun ve pahalı bir süreçtir. Bu nedenle klinik kullanımda olan ve minimal toksisitesi olduğu bilinen bir ilacı bu alanda denemek daha gerçekçi bir çözüm olabilir.

Amifostin'in (WR-2721) çalışmalarda insanlar için en olası radyokoruyucu olduğuna işaret edilmektedir ve klinik kullanıma girmiştir.^[31] Amifos-

tin, metaboliti olan WR-1065'e dönüşerek etkisini gösterir. WR-bileşiklerinin DNA ile etkileşerek koruma, tamir ve sentez süreçlerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür.^[31,32] Etkisini, SOR'lerini temizleyerek ve/veya hasarlı moleküllere hidrojen aktararak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Koruyucu etkisinin derecesi normal doku tipine bağlı olduğu kadar maruz kalınan radyasyonun dozuna da bağlıdır. Fakat klinikte gözlenen toksisitesi ve yüksek maliyeti; ayrıca tümör koruyuculuğu konusunda tartışmalar amifostinin kullanımını kısıtlamaktadır.^[9,31,32]

Oksidatif strese bilinen temel koruyucu glutatyonudur ve oksidatif stres enzimlerine karşı deokside edici bir kofaktördür. Canlılardaki oksidatif stres temel olarak GSH'nın azalması veya onun prekürsörü olan sisteinin azalması olarak ifade edilebilir.^[4,20] Düşük toksisiteyi ve insanlarda belirli hastalıklarda kullanılmaları nedeniyle, diğer sülfidril (SH) içeren ajanlardan örneğin NAS, propranolol ve benzeri ajanların belirli şiddetteki radyasyona karşı (radyasyon kazası dışı, uzun süreli düşük doz ya da tedavi amacıyla verilen radyasyon, ... gibi) koruyucu etkilerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmektedir.^[9,32] NAS sisteinin ön ajanı olup, serbest oksijen radikallerini temizler ve azalmış vücut glutatyon depolarını destekler.^[28]

NAS, Oksidatif Stres ve Radyasyon

NAS, radyasyon dışı oksidatif stres varlığında, hayvan deneylerinde etkisi gösterilmiş, klinikte mukolitik ve parasatemol hepatotoksitesinde antidot olarak yeri olan ve 50 yılı aşkındır klinikte kullanılan bir ajandır. Oral yolla verilen NAS, iyi tolere edilen ve önemli yan etkisi gözlenmeyen bir ilaç olup; endotoksis, sepsis, asetaminofen zehirlenmesi ve kistik fibrozis gibi GSH eksikliği yaşanan durumlarda klinikte ve deneysel çalışmalarda faydası gösterilmektedir.^[33-38] Örneğin, asetaminofen zehirlenmesinde, aşırı GSH düşüşüne bağlı kalıcı karaciğer hasarı oluşur ve asetaminofen detoksifikasyonu yüksek konsantrasyonda GSH gerektirir. NAS karaciğer GSH'nın başlıca kaynağı olarak sisteini artırır ve ayrıca proteinlerde disülfid bağları azaltarak serbest radikalleri ve bağlanan metalleri uzaklaştırır. Antioksidan, antienflamatu-

var ve hücre koruyucu etkilerinin yanı sıra, mikrovasküler kan akımını arttırdığı ve endotelial koruma sağladığı belirtilmektedir.^[38] Çalışmalar NAS'nin SOR kaynaklı apoptotik süreci ve redoks potansiyel dengesizliğini baskıladığını göstermektedir. Çalışmalarda, NAS'nin bu aktivitesi yapısındaki tiyolün antioksidan ve nükleofilik özelliklerine bağlanmaktadır.^[15]

Yaygın kullanılan antioksidanlar (örneğin C vitamini, K vitamini ve lipoik asit) GSH sentezi ve desteği yapmaksızın direkt SOR'lerini nötralize eder. NAS'nin sistein ön ilacı olarak, GSH sentezi için gereken sisteini temin etmesi nedeniyle oksidatif stresle ilişkili hastalık ve hasarda daha etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.^[28,30,35-37,39] Benzer mekanizma ile NAS'nin doku GSH'sını destekleyerek radyasyona bağılı hasara karşı savunmada ana rol oynadığı belirtilmektedir.^[6,40-43] NAS tedavisinin iyonizan radyasyon kaynaklı hücre hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir.^[6,44] Neal ve ark.nın^[6] iyonizan radyasyon uyguladıkları hayvan modeli çalışmalarında, radyasyon NAS'nin (D ve L izomerlerinin ikisiyle de) fare akciğer, karaciğer, dalak ve kırmızı kan hücrelerinde, sınırlı da olsa radyokoruyucu etkisini gözlemişlerdir.

Lipit peroksidasyonu, hücre zarı geçirgenliğini ve hücre zarı protein oksidasyonunu arttırarak hücre zarı işlevini büyük oranda bozar.^[5,45,46] NAS, lipit peroksidasyonunu, protein oksidasyonunu önleyerek hücre bütünlüğünün devamına yardım edebilir.^[6,25,42] Yaşlı farelerde yapılan bir çalışmada NAS ile beslenen grupta sinaptik mitokondrilerde lipit peroksidaz ve protein karbonil seviyesi daha düşük bulunmuştur.^[47]

Tedavi edici radyasyona bağılı nötropeni ve trombositopeni, tedaviyi takiben karşımıza sık çıkan doz kısıtlayıcı sorunlardır. Daha önceki yayınlarda da belirtildiği gibi, özellikle geniş alan ve yüksek doz radyasyon uygulaması lökopeni ve dolayısıyla bakteriyemi ve baskılanmış fagositoz ile sonuçlanabilir.^[48,49] Konkabaeva ve ark.^[50] artan radyasyon dozuyla nötrofilik miyeloperoksidaz (MPO) düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir. Maymunlarda yapılan bir çalışmada 7 Gy radyasyon uygulamasından bir gün sonra günde iki kez

cilt altı MPO uygulamasını takiben radyasyona bağılı miyelosupresyonda düzelleme gözlenmiştir.^[51] Kistik fibrozisle ilgili bir çalışmada oral uygulanan NAS ile kan nötrofillerinin GSH içeriğinde artış ve havayolu nötrofil sayısında ve elastaz aktivitesinde azalma bulunmuştur.^[30] Bununla birlikte NAS'nin tüm bu süreçlerde temel hücresel yolları nasıl etkileyebildiği bilinmemektedir.

NAS ve DNA Hasarı

Radyasyon sonrası hücre içi birçok düzenleyici değişiklik, SOR, DNA ve DNA çift kırığı (DSB) arasındaki klasik sinyal uyumlulaştırıcılarının etkileşimi aracılığıyla gerçekleşir.^[5,52] Yukarıda açıklandığı gibi serbest radikallerin temizlenmesi ve DNA'da hasarlı bölgenin kimyasal onarımında hidrojen atomu temini radyasyona bağılı hücre hasarının düzenlenmesinde önemli role sahiptir.^[9] İndirgenmiş GSH, sözü edildiği gibi, sitozol, mitokondri ve hücre çekirdeğinde bol bulunan, çözünebilir bir non-enzimatik antioksidan olup; majör tiyol-disülfit redoks tamponu olarak çok işlevlidir.^[5,53] NAS'nin bir aminotiyol ve intrasellüler sisteinin ve GSH'nın prekürsörü olarak oksidatif stresle ilgili hastalıklarda -yan etkisi olmaksızın- yararı gösterilmesi yanısıra; radyasyona bağılı DNA kırıklarını ve kanser gelişimini önlemede de etkinliği gösterilmektedir.^[25,32,37,54]

Reliene ve ark., *Atm-deficient* fareler ile yaptıkları çalışmada NAS ile desteklenen farelerde karsinogenezle ilgili biyolojik markırların (örn. DNA hasarını) düştüğünü göstermişlerdir.^[55] Birçok çalışma, NAS'nin SOR kaynaklı apoptotik süreci ve redoks potansiyel dengesizliğini engellediğini göstermektedir.^[28,30,37]

Oda ve ark.nın^[56] çalışmasında, risin verilerek uyarılan apoptotik hücre ölümü, NAS tarafından güçlü bir şekilde baskılanabilmiştir. Campaign ve ark.^[57] deneysel çalışmalarında, NAS ve katalaz uygulayarak nikotine bağılı oksidatif hasarın ve mikronükleus oluşumunun azaldığını bildirmişlerdir. Birbirinden bağımsız birçok çalışmada test edilen kemopreventif ajanlar arasında sadece NAS'nin sigara dumanına bağılı apoptoz artışını baskılayabildiği belirtilmiştir.^[15] NAS'nin etkinliğini temelde serbest radikalleri temizleme ve GSH

depolarını destekleme yeteneğine bağlamışlardır. NAS'nin akciğer tümör gelişiminde en umut verici kemopreventif ajan ve antioksidan olduğu düşünülmektedir.^[58] Dikkat çekici özellik ise NAS'nin normal hücrelerde değil, transformasyona uğramış hücrelerde apoptozisi arttırmasıdır.^[15]

NAS'nin deneysel çalışmalarda UV ve diğer iyonizan radyasyon nedenli oksidatif hasarda da radyokoruyucu olarak benzer etkinliği gösterilmiştir.^[6,25,55,59] Morley ve ark.^[59] NAS kullanımının, UVA, UVB ve görünür radyasyona bağlı artan DNA hasarını yavaşlattığını bildirmişlerdir. Sonuç bölümünde, NAS'nin özgün koruyucu mekanizmasının aydınlatılamamasına karşın, etkisinin mantığını NAS'nin bilinen antioksidan özelliklerine dayandırmışlardır. Karşıt bir görüş olarak, He ve Häder,^[60] NAS'nin UVA kaynaklı lipid peroksidasyonu ve DNA çift kırıklarında anlamlı etkisinin gözlenmediklerini bildirmiştir. Mansour ve ark.^[25] ise, 6 Gy tüm vücut gama radyasyon ışınlanması yaptıkları hayvan modeli çalışmalarında radyasyon öncesi NAS vererek antioksidan enzim seviyelerinde anlamlı yükselme ve DNA hasarında azalma göstermişlerdir. Wagdi ve ark.^[44] sınırlı sayıda akciğer kanseri hastasıyla yaptıkları çalışmada, kemoterapi ve/veya radyoterapi verilen hastalarda bir gruba NAS içeren anti-oksidan kombinasyonu ile koruyucu tedavi verilirken, diğer gruba plasebo uygulanmıştır. Antioksidan verilen grupta, kalp sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda korunma ve plasebo grubuna göre kontrol grubunun verilerine yakın istatistiksel anlamlı değerler bulunmuştur.

NAS'yi klinik kullanımda bir radyokoruyucu olan WR-2721 ile karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Mantovani ve ark.^[61] 120 ileri kanser evreli hastada yaptıkları çalışmada kaşeksi ile ilgili oksidatif stress ve SOR parametreleri kullanılmıştır. Bu çalışmada sonuçta, NAS ve WR-2721'in her ikisinin de periferik mononükleer hücrelerin hücre döngüsünde ilerlemesini anlamlı arttırarak; bu hasta grubunda immün sistemin onarımına katkı sağladığına dair kanıtlar bulunmuştur. Klingler ve ark.^[62] NAS ve WR-1065'in radyasyon sonrası granulosit/makrofaj koloni-oluşturan hücrelerin klonlanmasında düzelme gözlemişlerdir. Çalışma-

nın sonucunda, NAS'nin progenitör hücrelerin hücre döngüsünde toplanmasını sağladığı, WR-1065'in ise, olasılıkla hücre döngüsünün S yada G2/M duraklamasına ilerlemesini baskıladığına işaret edilmektedir.

Sonuç olarak, tüm bu çalışmaların ışığında NAS'nin gerek oksidatif stresle ilgili hasarlarda, gerekse radyasyona bağlı genositotoksistide, normal hücreleri hasardan koruyucu kapasitesi olduğu söylenebilir. Klinik ve deneysel düzeyde, radyoterapiye bağlı normal doku hasarından korunmada NAS dozu, veriliş zamanı ve tümöre etkisi konularını içeren daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Maliyeti düşük, hakkında klinik deneyim fazla ve yan etkisi pek gözlenmeyen bir ajan olarak NAS daha fazla araştırmaya değerlidir.

Kaynaklar

1. Bergendi L, Benes L, Duracková Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 1999;65(18-19):1865-74.
2. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 1995;18(2):321-36.
3. Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem* 2000;267(16):4928-44.
4. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40.
5. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
6. Neal R, Matthews RH, Lutz P, Ercal N. Antioxidant role of N-acetyl cysteine isomers following high dose irradiation. *Free Radic Biol Med* 2003;34(6):689-95.
7. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları; 1993. s. 38.
8. Steel GG (editor). *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. Oxford University Press Inc., 198 Madison Avenue, New York, and NY10016. Edward Arnold Ltd.; 2002; p. 2-4.
9. Weiss JF. Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage. *Environ Health Perspect* 1997;105 Suppl 6:1473-8.
10. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J.

- Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17(10):1195-214.
11. Görpe A, Cantez S. Pratik nükleer tıp. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, Nobel Tıp Kitabevi; 1992. s. 14-7.
 12. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987;1(6):441-5.
 13. Mc Clellan RO. In the control of exposure of the public to Ionizing radiation in the event of accident or attack. *Bio effect of low-level rad* 1983;288-301.
 14. Barker S, Weinfeld M, Zheng J, Li L, Murray D. Identification of mammalian proteins cross-linked to DNA by ionizing radiation. *J Biol Chem* 2005;280(40):33826-38.
 15. De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F, Balansky RM. Mechanisms of N-acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. *Carcinogenesis* 2001;22(7):999-1013.
 16. Hofer M, Mazur L, Pospíšil M, Weiterová L, Znojil V. Radioprotective action of extracellular adenosine on bone marrow cells in mice exposed to gamma rays as assayed by the micronucleus test. *Radiat Res* 2000;154(2):217-21.
 17. Lloyd DC, Edwards AA, Prosser JS, Corp MJ. The dose response relationship obtained at constant irradiation times for the induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by cobalt-60 gamma rays. *Radiat Environ Biophys* 1984;23(3):179-89.
 18. Edwards AA, Lloyd DC, Purrott RJ. Dicentric chromosome aberration yield in human lymphocytes and radiation quality; A resume including recent results using alpha-particles. In: Booz J, Ebert HG, Hartfiel HD, editors *Seventh Symposium on Microdosimetry, Report EUR7147*, Harwood Academic Publishers, Chur. 1980. p. 1263-73.
 19. Tawn EJ, Whitehouse CA, Martin FA. Sequential chromosome aberration analysis following radiotherapy - no evidence for enhanced genomic instability. *Mutat Res* 2000;465(1-2):45-51.
 20. Bump EA, Brown JM. Role of glutathione in the radiation response of mammalian cells in vitro and in vivo. *Pharmacol Ther* 1990;47(1):117-36.
 21. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997;272(32):19633-6.
 22. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999;424(1-2):83-95.
 23. Prasad NR, Srinivasan M, Pugalendi KV, Menon VP. Protective effect of ferulic acid on gamma-radiation-induced micronuclei, dicentric aberration and lipid peroxidation in human lymphocytes. *Mutat Res* 2006;603(2):129-34.
 24. Jagetia GC, Reddy TK. The grapefruit flavanone naringin protects against the radiation-induced genomic instability in the mice bone marrow: a micronucleus study. *Mutat Res* 2002;519(1-2):37-48.
 25. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM, Hanafi N. Protective effect of N-acetylcysteine against radiation induced DNA damage and hepatic toxicity in rats. *Biochem Pharmacol* 2008;75(3):773-80.
 26. Juránek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species-cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys* 2005;24(3):263-78.
 27. Chandra Jagetia G, Rajanikant GK, Rao SK, Shrinath Baliga M. Alteration in the glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation by ascorbic acid in the skin of mice exposed to fractionated gamma radiation. *Clin Chim Acta* 2003;332(1-2):111-21.
 28. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(4):355-9.
 29. Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2005;45(4):409-13.
 30. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(12):4628-33.
 31. Yuhás MJ, Philips TL. Pharmacokinetics and mechanisms of action of WR-2721 and other protective agents. *Radioprotector and Anticarcinogenesis*. New York: Academic Press; 1982. p. 639-653.
 32. Utley JF, Seaver N, Newton GL, Fahey RC. Pharmacokinetics of WR-1065 in mouse tissue following treatment with WR-2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(9):1525-8.
 33. Sjödin K, Nilsson E, Hallberg A, Tunek A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine. Some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem Pharmacol* 1989;38(22):3981-5.
 34. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33-50.
 35. De Rosa SC, Zaretsky MD, Dubs JG, Roederer M, Anderson M, Green A, et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur J Clin Invest* 2000;30(10):915-29.

36. Ratjen F, Wönne R, Posselt HG, Stöver B, Hofmann D, Bender SW. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1985;144(4):374-8.
37. Sölen G. Radioprotective effect of N-acetylcysteine in vitro using the induction of DNA breaks as endpoint. *Int J Radiat Biol* 1993;64(4):359-66.
38. Spapen H. N-acetylcysteine in clinical sepsis: a difficult marriage. *Crit Care* 2004;8(4):229-30.
39. Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2005;45(4):409-13.
40. Sridharan S, Shyamaladevi CS. Protective effect of N-acetylcysteine against gamma ray induced damages in rats-biochemical evaluations. *Indian J Exp Biol* 2002;40(2):181-6.
41. Lauterburg BH, Corcoran GB, Mitchell JR. Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo. *J Clin Invest* 1983;71(4):980-91.
42. Sener G, Tosun O, Sehirli AO, Kaçmaz A, Arbak S, Ersoy Y, et al. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2003;72(24):2707-18.
43. Allameh A, Vansoun EY, Zarghi A. Role of glutathione conjugation in protection of weanling rat liver against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Mech Ageing Dev* 1997;95(1-2):71-9.
44. Wagdi P, Fluri M, Aeschbacher B, Fikrlé A, Meier B. Cardioprotection in patients undergoing chemo- and/or radiotherapy for neoplastic disease. A pilot study. *Jpn Heart J* 1996;37(3):353-9.
45. Logani MK, Davies RE. Lipid oxidation: biologic effects and antioxidants--a review. *Lipids* 1980;15(6):485-95.
46. Koizumi A, Weindruch R, Walford RL. Influences of dietary restriction and age on liver enzyme activities and lipid peroxidation in mice. *J Nutr* 1987;117(2):361-7.
47. Martínez M, Hernández AI, Martínez N. N-Acetylcysteine delays age-associated memory impairment in mice: role in synaptic mitochondria. *Brain Res* 2000;855(1):100-6.
48. Shechmeister IL, Fishman M. The effect of ionizing radiation on phagocytosis and the bactericidal power of the blood. I. The effect of radiation on migration of leucocytes. *J Exp Med* 1955;101(3):259-74.
49. Balabanli B, Türközkan N, Balabanli S, Erdamar H, Akmansu M. The effect of vitamin A pretreatment on radiation induced alteration in neutrophil functions. *Mol Cell Biochem* 2006;286(1-2):103-5.
50. Konkabaeva AE, Bazeliuk LT. Effects of ionizing radiation on catecholamine level in experimental animals. [Article in Russian] *Gig Sanit* 2001;(6):22-3. [Abstract]
51. MacVittie TJ, Farese AM, Smith WG, Baum CM, Burton E, McKearn JP. Myelopoietin, an engineered chimeric IL-3 and G-CSF receptor agonist, stimulates multilineage hematopoietic recovery in a nonhuman primate model of radiation-induced myelosuppression. *Blood* 2000;95(3):837-45.
52. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. X-irradiation, phorbol esters, and H₂O₂ stimulate mitogen-activated protein kinase activity in NIH-3T3 cells through the formation of reactive oxygen intermediates. *Cancer Res* 1994;54(1):12-5.
53. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005;16(10):577-86.
54. Wanamarta AH, van Rijn J, Blank LE, Haveman J, van Zandwijk N, Joenje H. Effect of N-acetylcysteine on the antiproliferative action of X-rays or bleomycin in cultured human lung tumor cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989;115(4):340-4.
55. Reliene R, Fischer E, Schiestl RH. Effect of N-acetylcysteine on oxidative DNA damage and the frequency of DNA deletions in atm-deficient mice. *Cancer Res* 2004;64(15):5148-53.
56. Oda T, Iwaoka J, Komatsu N, Muramatsu T. Involvement of N-acetylcysteine-sensitive pathways in ricin-induced apoptotic cell death in U937 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999;63(2):341-8.
57. Campaign JA. Nicotine: potentially a multifunctional carcinogen? *Toxicol Sci* 2004;79(1):1-3.
58. van Zandwijk N. N-acetylcysteine (NAC) and glutathione (GSH): antioxidant and chemopreventive properties, with special reference to lung cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995;22:24-32.
59. Morley N, Curnow A, Salter L, Campbell S, Gould D. N-acetyl-L-cysteine prevents DNA damage induced by UVA, UVB and visible radiation in human fibroblasts. *J Photochem Photobiol B* 2003;72(1-3):55-60.
60. He YY, Häder DP. UV-B-induced formation of reactive oxygen species and oxidative damage of the cyanobacterium *Anabaena* sp.: protective effects of ascorbic acid and N-acetyl-L-cysteine. *J Photochem Photobiol B* 2002;66(2):115-24.
61. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, et al. Antioxidant agents

are effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in advanced cancer patients: assessment of the most important laboratory indexes of cachexia and oxidative stress. *J Mol Med* 2003;81(10):664-73.

62. Klingler W, Kreja L, Nothdurft W, Selig C. Influence of different radioprotective compounds on radiotolerance and cell cycle distribution of human progenitor cells of granulocytopoiesis in vitro. *Br J Haematol* 2002;119(1):244-54.