

Radyoprotektif Etkili Ajanlar

Ilker Kelle

ÖZET

1949 yılından bu yana, çalışmalar çeşitli kimyasal bileşiklerin radyasyon hasarına karşı koruyucu etkinliği üzerinde yoğunlaşmıştır. Thiol bileşikleri, -SH grubu içeren bileşikler, farklı farmakolojik ajanlar ve C vitamini ile WR-2721 gibi diğer ajanların ölümcül dozda radyasyona maruziyet öncesinde verilmeleri halinde mortalitede düşüş sağlayabildikleri görülmüştür. Son olarak bal arısı zehirinin ve bileşimindeki melittin ile histaminin radyasyondan kaynaklanan hasarı azaltmada değerli olabildiği gibi radyoterapiyle ilişkili yan etkilere karşı da profilaktik tedavi seçeneği sunduğu gösterilmiştir. Arı zehiri bileşenlerinin radyoprotektif etkilerini hematopoetik sistemi uyarmak suretiyle oluşturdukları düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyasyon Hasarı, Radyoprotektif Etki, Arı Zehiri Bileşenleri.

Radioprotective Agents

SUMMARY

Since 1949, a great deal of research has been carried out on the radioprotective activity of various chemical substances. Thiol compounds, compounds which contain -SH radical, different classes of pharmacological agents and other compounds such as vitamine C and WR-2721 have been shown to reduce mortality when administered prior to exposure to a lethal dose of radiation. Recently, honey bee venom as well as that of its components melittin and histamine have shown to be valuable in reduction of radiation-induced damage and also provide prophylactic alternative treatment for serious side effects related with radiotherapy. It has been suggested that the radioprotective activity of bee venom components is related with the stimulation of the hematopoetic system.

Key Words: Radiation-Induced Damage, Radioprotective Activity, Bee Venom Components

GİRİŞ

Radyoprotektif etkili ajanlar

1949 yılından günümüze değin birçok araştırmacı çeşitli kimyasal bileşiklerin radyasyon hasarına karşı koruyucu etkileri üzerinde çalışmaktadır. Deney hayvanlarından elde edilen sonuçlara göre söz konusu ajanlar, ölümcül dozda radyasyona maruziyet öncesinde verildiğinde mortalitede düşüş sağlayabilmektedir. Bu koruyucu etkinlik insanlarda radyasyondan kaynaklanan hasarın azaltılabilmesi ve radyoterapinin yan etkilerine karşı profilaktik tedavi seçeneği sunması bakımından umut vaat etmektedir (1).

Düşük dozdaki (≤ 10 cGy) iyonizan radyasyonun canlılarda oluşturacağı sağlık sorunlarının çeşitliliği ve boyutları hususunda gerçekçi bir tahminde bulunulamayışı esas olarak çevre koşulları, diyet ve canlılar arasındaki biyolojik değişkenlik gibi bir takım faktörlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, alınan total radyasyon dozu, her bir seansta alınan doz ve maruziyet süresinin uzaması, lineer enerji transferi, organizmanın ortaya koyduğu savunma mekanizmaları, protoonkogen aktivasyonuna yol açabilecek eş zamanlı alınan kimyasal

karsinogenler ve diğer toksinler ile eşlik eden daha pek çok faktörün varlığı da, iyonizan radyasyonla ilişkili hasarlar hakkında sağlıklı bir öngöründe bulunulmasını güçleştirmektedir. Bu bakımdan düşük dozdaki iyonizan radyasyona hiçbir koşulda güvenli ya da tolere edilebilir gözüyle bakılmamalıdır zira, dozdan bağımsız olarak radyasyon etkisiyle neoplastik ve non-neoplastik hastalıklara yol açabilecek somatik mutasyonlar gelişebildiği gibi diğer toksinlerle etkileşim sonucunda hayatı tehdit eden kalıtsal mutasyonlar da tetiklenebilmektedir. Dolayısıyla iyonizan radyasyon ile organizma arasındaki etkileşim, çok değişkenli bir süreç şeklinde düşünülmelidir (2).

İyonizan radyasyon, etkileşime girdiği yüzeylerde iyonların serbestleşmesine yol açmak suretiyle bir takım kimyasal değişiklikleri uyurabilme özelliğine sahip bir elektromanyetik dalga ya da partikül olarak tanımlanabilir. Bu değişiklikler günler ya da haftalar içinde hücre hasarına veya organizmanın ölümüne yol açabilecek bir metabolik düzensizliği tetikler. Radyasyon hasarı hedef moleküller ile doğrudan bir etkileşim neticesinde ya da dolaylı olarak başlıca su moleküllerinden türeyen aktif kimyasal ve farmakolojik elementlere bağlı olarak gelişebilir. Radyasyon absorbe edildikten sonra atomların yapısındaki elektronları ve doku moleküllerini etkiler. Bu süreç pozitif yüklü iyonların oluşumuyla sonlanır. Ancak biyolojik açıdan hücre düzeyinde gelişen en önemli değişiklik, serbest radikaller olarak bilinen, yörüngelerinden birinde eşlenmemiş elektron taşıyan moleküllerin açığa çıkmasıdır. Serbest radikaller ömürleri sadece birkaç saniye ile sınırlı olan bileşiklerdir (1).

Su içeriği yüksek olan dokularda iyonizan radyasyonun etkileri özellikle su molekülleri üzerinden gelişir. Su molekülünün radyolizisi, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler hidrojen (H_2) gibi moleküllerin ve aynı zamanda hidrojen radikali (H^\bullet), hidroksil radikali (OH^\bullet), hidroperoksil radikali (HOO^\bullet) ve süperoksit (O_2^\bullet) gibi yüksek aktiviteli radikallerin oluşumuna yol açar. Sülfhidril bileşikler radyasyonun dolaylı etkilerine karşı son derece duyarlıdır. Ayrıca kompleks organik moleküllerin yapısındaki disülfid bağları ve sülfür atomları da sayılan radikallerin etkilerine oldukça duyarlı hedefler

olarak sayılabilirler. Zira hücresel proteinlerin yapısında bulunan sülfhidril bileşiklerinin oksidasyonu radyasyona bağlı hasarın gelişiminde rol oynayan başlıca faktördür.

Serbest radikaller hücrenin genetik materyalinde de bir takım değişikliklere yol açabilir. Örneğin serbest radikallerin etkisiyle nükleik asitlerin yapısındaki hidrojen bağları ile baz – şeker molekülleri arasındaki bağlar kopabilir, şeker molekülleri okside olabilir, nükleotid zinciri kırılabilir ve terminal fosfatlar serbestleşebilir (1).

Radioprotektif etki mekanizmaları

Radyoprotektif etki mekanizmaları, serbest radikal ürünlerinin etkisizleştirilmesi, hedef moleküllere hidrojen atomu bağlanması, karışık disülfid bileşiklerinin oluşumu, hücre bölünmesinin yavaşlatılması ve dokularda hipoksi gelişiminin uyarılması şeklinde tanımlanır. Radyoprotektif ajanlar başlıca 4 grupta incelenirler: bunlar tiol bileşikler, diğer sülfür bileşikler, anestezi ilaçlar, analjezikler ve trankilizanlar gibi farmakolojik ajanlar ve WR-1065, WR-2721, vitamin C ve E ve glutatyon gibi diğer radyoprotektif etkili bileşiklerdir (1).

Serbest radikallerin etkisizleştirilmesi süreci, hidroksil radikali (OH^\bullet), hidroperoksil radikali (HOO^\bullet) ve süperoksit (O_2^\bullet) gibi radyasyon etkisiyle oluşan su metabolitlerinin, eksojen ya da endojen bir takım ajanları okside etmeleri neticesinde diğer hücre içi yapılarla etkileşime girme yeteneğinden yoksun kararlı yapıları bileşiklerin oluşması şeklinde özetlenebilir. Bu mekanizma sayesinde serbest radikallerin yaşamsal öneme sahip hücresel moleküller üzerindeki etkisi büyük ölçüde sınırlandırılmış olur (1, 3).

Diğer bir radyoprotektif etki mekanizması, serbest radikale hidrojen atomu bağlanmasıdır. R - H şeklinde sembolize edilen bir molekülün radyasyon etkisiyle R^\bullet (radikal R) metabolitine dönüşmesi halinde, koruyucu etkili ajan, R^\bullet radikalının yapısına bir hidrojen atomu ekleyerek kararlı yapıdaki R - H formunun yeniden oluşmasını sağlar (1).

Aminothiollerin radyoprotektif etkisi deney hayvanları üzerinde yapılan pekçok çalışmada gösterilmiştir. Aminothiollerin koruyucu etkisi, radyasyona maruziyet

sonrasında hücrel proteinlerin yapısındaki sülfhidril bileşiklerinde okside ve redükte formda sülfür atomlarının oluşumu üzerinden gerçekleşir. Okside ve redükte formların birlikteliğine 'karışık disülfidler' adı verilir ve aminothiollerin yapısındaki sülfhidril gruplarının hücrel proteinlerdeki sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girmesi sonucunda oluşur. Disülfidler serbest radikal tarafından saldırıya uğradığında sülfür atomlarından birisi indirgenir diğeri ise yükseltgenir. İndirgenen sülfür atomunun proteine ait olması halinde aminothiol bileşiğinin sülfür atomu yükseltgenir. Bu durum hücrel proteinin serbest radikal hasarından %50 oranında korunması anlamına gelir (1, 4).

Aminothiol ve disülfidler nükleer materyale de bağlanabilir. Aminothioller, DNA molekülüne bağlanmaları halinde geri dönüşümlü olarak replikasyonu inhibe eder ve genetik materyalin yapısını stabil vaziyette tutar. Bu durum DNA yapısındaki bozulmanın düzeltilmesine yönelik faaliyetler için zaman kazandırır.

Koruyucu etkili thiol gruplarının serbest radikallerce oksidasyonu ortamda oksijenin yeterli düzeyde bulunması halinde mümkün olabilir. Oksijenin oksidasyon sürecinde tüketilmesi özellikle hücre içi ortamda oksijen doygunluğunda bir düşüşe yol açar ve bunun sonucunda thiol gruplarının ve hücrel proteinlerin yapısındaki sülfür atomlarının oksidasyonu azalabilir. Nitekim yapılan çalışmalarda ortamın hipoksik hale getirilmesinin radioprotektif etkili olabileceği ve/veya aminothiol bileşikler gibi ajanların koruyucu etkilerine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.

Dokulardaki oksijen basıncı radioprotektif etkide rol oynayan tek mekanizma değildir. Örneğin bazı koruyucu etkili ajanlar, radyasyona maruz kalan sisteme ve maruziyet koşullarına bağlı olarak farklı mekanizmalarla da radioprotektif etki oluştururlar. Çok açık olmamakla birlikte olası mekanizmalardan birisi, hücre içi geri dönüşümsüz bir hasar meydana geldiğinde koruyucu etkili ajanın, düzeyleri azalan yaşamsal öneme sahip bir molekülün yerine geçerek biyokimyasal süreçleri idame ettirmesidir. Diğer mekanizmalar ise; koruyucu etkili ajanlarca hücrel metabolizmanın yavaşlatılması, ışınlama ya da diğer yollardan gelişen hücrel

stresin kendisinin zamanla radiorezistansa eğilim yaratması ve gonadlar gibi spesifik organ düzeyindeki radyasyon hasarının kastrasyon gibi girişimlerle önlenmesi şeklinde sıralanabilir.

En son tanımlanan kastrasyon modelinin deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda radiorezistansı dışı sıçanlarda düşürdüğü, erkek sıçanlarda ise yükselttiği gösterilmiştir (1, 4).

Memelilerde iyonizan radyasyona bağlı hasarın gelişimi ile ilgili çalışmalar, terapötik ve profilaktik uygulamalar üzerinde yoğunlaşmış durumdadır. Deneysel olarak en başarılı bulunan tedavi modeli, ışınlama sonrası hematopoetik doku transplantasyonudur. Profilaktik anlamda etkili olabilecek uygulama ise ışınlama öncesinde radioprotektif ajanların tatbikidir. Bu amaçla sistein ve 2-aminoethylisothiuronium bromide / hydrobromide (AET) ya da östrojen ve endotoksinler gibi biyostimulan etkili koruyucular kullanılabilir. Biyostimulan etkili koruyucular, radioprotektif etkilerden birisi olarak kabul edilen hematopoetik sistemi rejenere edici yöndeki etkileriyle klinik uygulamalarda başarılı olabirler (1).

Radyoprotektif ajanlar

Radyoprotektif etki ve radyoprotektif ajan tanımlamaları ilk olarak Dale (1942) tarafından terminolojiye sunulmuştur. Araştırmacı deney hayvanlarındaki çalışmalarında belirleyici moleküller olarak enzimleri kullanmıştır. İnsanlarda kullanılacak radioprotektif etkili ilaçlara yönelik ilk çalışma ise Patt ve ark. (1949) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar üzerindeki bu çalışmada ölümcül dozda ışınlamadan 15 dk önce intravenöz yolla sülfür içeren sistein aminoasidi uygulamasının sıçanların yaşam sürelerinde belirgin bir artış sağladığı gözlenmiştir. 1957'de Birleşik Devletler Savunma Bakanlığı'nca başlatılan radyasyon hasarına aracılık eden doğal bileşiklerin ve enzim sistemlerinin rolünün tanımlanmasına ve radioprotektif ajanların geliştirilmesine yönelik programlar ve benzer amaçlı yapılan çalışmalarda, radioprotektif etki gücü bakımından daha potent çok sayıda ajan bulunmuştur. Bu ajanların birçoğu etkilerini sülfür içeren bileşiklerin kimyasal yapısında bir takım değişiklikler oluşturarak göstermektedir. Prasad'a göre radioprotektif ajanlar başlıca dört grupta incelenirler (Tablo 1)(1).

Tablo 1. Radioprotektif etkili ajanlar

Thiol bileşikleri	-SH içeren diğer bileşikler	Farmakolojik ajanlar	Diğer radioprotektif ajanlar
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Sistein ▫ Sisteamin ▫ Sistamin ▫ 2-aminoethylisothio-uronium bromide / hydrobromide (AET) ▫ 2-mercaptoethyl-guanidine (MEG) 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Tioureler ▫ Tiourasil ▫ Ditiokarbamat ▫ Tiazolinler ▫ Sulfoksidler ▫ Sulfonlar 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Alkol ▫ Analjezikler ▫ Trankilizanlar (Rezerpin) ▫ Kolinomimetikler ▫ Sempatomimetikler ▫ Dopamin ▫ Histamin ▫ Serotonin ▫ Hormonlar ▫ Kolşisin ▫ Ca⁺⁺ kanal blokörleri ▫ Probukol(5) 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Siyanid ▫ ATP gibi nükleik asid türevleri ▫ Sodyum fluoroasetat ▫ Paraaminopropiophenon ▫ Melittin ve diğer arı zehiri bileşenleri ▫ Endotoksinler ▫ Adenozin ▫ cAMP ▫ Antibiyotikler ▫ Lipidler ▫ Eritropoetin ▫ CO ▫ Hidroklorik merkaptotilamin (MEA) ▫ WR-638 ▫ WR-2721 ▫ WR-44923 ▫ Polisakkaridler(Glukan, Mannuronan) ▫ Asemannan ▫ Bestatin

1)Thiol bileşikleri: Bu grupta sistein, sisteamin, sistamin, *2-aminoethylisothio-uronium bromide / hydrobromide* (AET) ve *2-mercaptoethylguanidine* (MEG) bulunur. Sülfhidrilaminler vücut ısısını ve fizyolojik pH'yı düşürebilen potent radioprotektif etkili ajanlardır. Memelilerde hücreleri radyasyon hasarına duyarlı kılan oksidasyon ve redüksiyon gibi biyokimyasal reaksiyonlarda, aminothiol bileşiklerinin koruyucu etkilerine katkıda bulunmak üzere bazı endojen kaynaklı maddeler de görev alabilir. Bu maddelerin en tipik örneği glutatyondur. Vücutta normal şartlarda yüksek düzeylerde bulunan glutasyon, sistein ve sisteamine benzer şekilde serbest radikalleri bağlayarak etkisizleştirebilir ve bir radyoprotektif etkinlik gösterebilir(1).

Bu grupta yer alan bileşikler, sülfhidril bileşikleri(SH) ve amin bileşikleri(NH) olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar.

2) –SH radikali içeren diğer bileşikler: Yapısında –SH radikali bulunduran yüzlerce bileşik test edilmiş ancak bunlardan sadece *thiourea*, *thiouracil*, *dithiocarbamate*, *thiazoline*, *sulfoxide* ve *sulfon*'ların radioprotektif etkili olduğu gösterilmiştir(1).

3)Farmakolojik ajanlar:

a)Anestetik ilaçlar ve alkol: Anestezide kullanılan ajanların yeterli bir koruyucu etki

sağlamadığı görülmüştür. Buna karşılık alkol, solunumu baskılamak suretiyle doku hipoksisine yol açar ve radioprotektif etki oluşturur(1).

b)Analjezikler: Morfin ve eroin, ışınlama için LD50 değerini 609'dan 830R(Röntgen)'e yükseltir. Sodyum salisilat ise 700R ışınlama sonrasında yaşam süresini %50 oranında artırır (1).

NSAİİ'dan indometazin, *Broncho-Vaxom* ve lipozomal *muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine* (MTP-PE) ile birlikte verilmesi durumunda hematopoezi uyarmak suretiyle radyoprotektif etki oluşturabildiği gösterilmiştir(6, 7).

c)Trankilizanlar: Rezerpinin ışınlamadan 12 saat önce enjeksiyonu erkek fareler için LD50 değerini 605'den 825R(Röntgen)'e, dişilerde 635'den 727R(Röntgen)'e yükseltir. Bununla birlikte, rezerpin sıçanlarda bu yönde bir koruyucu etkinlik göstermez(1).

d)Kolinomimetikler: Asetilkolin ve metakolinin, sıçanlarda koruyucu etkili olabileceği ifade edilmektedir (1).

e)Adrenalin ve noradrenalin: Adrenalin deney hayvanlarını radyasyondan ileri gelen ölümlere karşı koruyabilir; buna karşılık noradrenalin aynı endikasyonda etkisizdir. Metoksamin ise, sıçanlarda ışınlama için LD50 değerini 825'den 1100R (Röntgen)'a yükseltir (1).

f)Dopamin: Tüm vücut ışınlaması öncesinde verildiğinde, hiçbir önlem alınmaması halinde %100 ölümcül kabul edilen 700R şiddetindeki ışınlamaya karşı farelerin %80'in de koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir (1).

g)Histamin: Histamin uygulaması sonrası dalakta oksijen basıncının düştüğü görülmüştür. Histaminin etkisini esas olarak doku hipoksisi oluşturmak suretiyle gösterdiği ifade edilmektedir (1).

h)Serotonin: Farelerde sisteamin kadar etkilidir (1).

i)Hormonlar: Adrenal bez hormonları, tiroid hormonları ve östrojen radioprotektif etki potansiyeli taşımaktadır (1).

j)Ca⁺⁺ kanal blokörleri: Diltiazem, nifedipin ve nimodipinin birlikte kullanılması halinde güçlü bir radyoprotektif etki elde edilebilmektedir (8).

4)Diğer radioprotektif ajanlar: Bu grupta siyanür, ATP, adenosin ve cAMP gibi nükleik asit türevleri, eritropoetin, CO, *hydrochloric mercaptoethylamine* (MEA), *sodium hydrogen S-(2-aminoethyl) phosphorothioic acid* (WR-638), *S-2-(3-aminopropylamino)ethyl phosphorothioic acid* (WR-2721) ve *S-2-(3-aminopropylamino) propylphosphorothioic acid* (WR-44923) gibi radioprotektif etkili birçok ajan bulunmaktadır. Yine bu başlık altında incelenen fenilhidrazinin, farelerde siklofosfamide bağlı hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiş bestatin ve AM5 isimli bileşiğin yapılan araştırmalar neticesinde hematopoetik sistemi stimüle ederek radioprotektif etki oluşturdukları gösterilmiştir.

Thiol bileşikler olan WR-2721 ve *2-mercaptopropionylglycine*(MPG), keşfedildikleri günden itibaren gerek insanlarda gerekse diğer memeli türlerinde radyasyona bağlı ölümlere karşı koruyucu etkinlikleriyle tedavi ve profilaksi prosedürlerinin vazgeçilmez bileşeni haline gelmiş özel bileşiklerdir. WR-1065 ve onun fosforile türevi WR-2721, koruyucu etkilerini iyonizan radyasyona maruziyet esnasında oluşan serbest radikalleri bağlayarak gösterirler. Etkilerinin malign dokular yerine belirgin olarak sağlıklı dokularda gelişiyor olması, WR-1065 ve WR-2721'i kanser radyoterapisi gibi klinik uygulamalarda değerli kılmaktadır.

Varanda (1998)'nın belirttiğine göre WR-2721 etkisini WR-1065'e dönüştürerek göstermektedir. WR-1065'in memeli hücrelerinde radyasyona bağlı genetik hasarı, DNA zincirindeki kırılmaları, kromozomal anormallikleri ve mutasyon gelişimini önleyebileceği ifade edilmektedir.

Daha önceden WR-2721 gibi thiol grubu ajanların koruyucu etkilerine katkıda bulunduğu gösterilmiş olan glutatyonun plazma düzeyleri, batına yapılan ışınlama sonrasında azalabilir. Işınlama öncesinde ve sonrasında diyetle glutatyon eklenmesi, intestinal mukozanın rejenerasyonunu hızlandırır ve aynı zamanda lümen içerisinde bakteriyel translokasyonu engellemek suretiyle morbidite ve mortalitede düşüş sağlar (1).

Yapılan çalışmalarda ışınlama öncesinde diyetle glutamin eklenmesinin de intestinal doku bütünlüğünün korunmasına ve mukozal rejenerasyonun daha kısa sürede gerçekleşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (9, 10).

Besin öğeleri olan antioksidan etkili C ve E vitaminlerinin de iyonizan radyasyon hasarına karşı koruyucu etkilere sahip olduğu ifade edilmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda radyasyona maruziyet anında vücutta bulunmaları halinde C ve E vitaminlerinin serbest radikalleri bağlayarak kromozomal anomali gelişim sıklığını düşürdükleri gösterilmiştir (11-14).

Vitaminlerin yanısıra sitokinler de radyasyona karşı organizmanın direncini artırabilir. Radyoprotektif etkinlik yönünden üzerinde en çok çalışılan sitokinler IL-1, TNF- α , G-CSF ve GM-CSF'dir. Bunların arasında IL-1'in radyasyona karşı, kök hücreleri ve dolayısıyla da hematopoezi uyarmak suretiyle koruyucu etki gösterdiği ifade edilmektedir (1).

İmmünomodülatörler, deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, radyasyona maruziyet halinde yaşam süresini uzattığı ortaya konulmuş olan yeni radyoprotektif etkili ajanlar grubudur. İmmünomodülatörler etkilerini muhtemelen, hematopoetik kök hücrelerinin büyük kısmını hücre siklusunun nispeten daha radyorezistan fazına geçişini uyararak ve/veya radyasyona maruziyet sonrasında kök hücre popülasyonunun sayısını arttırarak oluşturur. *Broncho-Vaxom*, endotoksinlerden arındırılmış

bakteriyel ekstratın liyofilize formudur ve radyoprotektif aktiviteli immünomodülatör ajanlar arasında yer almaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, *Broncho-Vaxom*'un WR-2721 ile birlikte verilmesi durumunda gelişen radyoprotektif etkinliğin, ajanların tek başlarına uygulanmaları halinde elde edilenden çok daha güçlü olduğu görülmüştür (1, 15, 16).

Broncho-Vaxom gibi endotoksinsiz bakteriyel ekstratın yanısıra endotoksinin kendisi de koruyucu etki oluşturabilir. Endotoksinlerin bu yöndeki etkisi 30 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Son çalışmalarda radyoprotektif etkinin, endotoksinlerin detoksifiye edilmeleri halinde de devam ettiği görülmüştür. Bunun nedeni koruyucu etkinlikten sorumlu bölge ile toksisiteden sorumlu bölgenin aynı endotoksin molekülü üzerinde farklı yerlerde bulunuyor olmasıdır. Endotoksinlerin etki mekanizması net bir şekilde tanımlanamamıştır, ancak hematopoetik sistem rejenerasyonunu uyarmak suretiyle radyoprotektif etkinlik sergiliyor olmaları muhtemeldir (1, 15, 16).

Bir diğer immünomodülatör olan AS101 [*Amonium trichloro(dioxyethylene-0-0')* *Tellurate*], koruyucu etkisini IL-1, IL-6, TNF- α ve c-kit ligand(mast hücresi büyüme faktörü) gibi çeşitli sitokinlerin üretimini uyarak gösterir (17).

Sitokinler aracılığıyla radyoprotektif etkinlik sergileyebilen diğer ajanlar asemannan, glukon ve mannuronan gibi polisakarid bileşikleridir. Aloe veranın etken maddesi olan asemannanın, TNF- α ve IL-1 gibi bazı sitokinlerin salınımını uyurabildiği gösterilmiştir. Bu sitokinler iyonizan radyasyon ile ilişkili doku hasarının sınırlandırılmasında ve doku iyileşmesinde görev almaktadır. Asemannan sitokin aracılı dolaylı etkisi dışında hematopoezi uyarmak suretiyle doğrudan radyoprotektif etkinlik de sergileyebilmektedir (3).

Glukon ve mannuronan (*Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı), asemannan gibi, makrofajlar tarafından IL-1 salınımını uyurabilirler. Sayılan ajanlara bağlı gelişen makrofaj uyarısı fırsatçı enfeksiyonlara karşı koruyucu etki oluştururken IL-1'in beraberinde salınan diğer sitokinler de glukon ve mannuronanın radyoprotektif etkilerine aracılık eder. Bu bakımdan polisakaridlerin radyoprotektif amaçlı olarak sitokinlerin yerine kullanılmasının hem daha

ekonomik hem de daha güvenli olacağı vurgulanmaktadır (3).

Putresin, spermin ve spermidin normal şartlarda bütün memeli hücrelerinde bulunan doğal poliamin bileşikleridir. Radyoprotektif etki mekanizmalarının incelendiği çalışmalarda, poliamin bileşiklerinin de serbest radikalleri bağlamak suretiyle DNA molekülünde radyasyon ile ilişkili tek veya çift zincir kırılmalarına karşı koruyucu etki oluşturabildiği görülmüştür. Bu ajanlar içerisinde söz konusu koruyucu etkinlik bakımından spermin ve spermidinin potansi, putresine göre daha yüksek bulunmuştur (1).

Biyostimulanlar arasında yer alan bestatinin ışınlamayı takiben verilmesi durumunda hematopoezi uyarmak suretiyle farelerin yaşam sürelerini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (18).

Nitroksid tempol(*4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl*), radyasyon etkisiyle insanlarda özellikle periferik dolaşımdaki lenfositlerin nükleer materyalinde izlenen çift zincir kırılmalarına karşı koruyucu etkinliği kanıtlanmış bir ajandır (19).

Stobadin, piridoindol yapısında antioksidan etkili bir ajandır. Farelerde yapılan çalışmalarda stobadinin DNA'da tamir sürecini hızlandırdığı ve aynı zamanda hidroksil radikallerini (OH \cdot) bağlayarak gama ışını kaynaklı kromozomal anomali gelişimini önlediği görülmüştür. Tanımlanan radyoprotektif etki mekanizmasıyla stobadin, halihazırda klinik denemeler aşamasındadır (1).

Bal arısı zehirinin radyoprotektif etkisi

Venomların radyoprotektif etkinliği üzerindeki çalışmalar çok az sayıdadır ve ağırlıklı olarak arı zehiri ve bileşenleri üzerinde yoğunlaşmıştır. *Apis mellifera* türü arı zehirinin insanlar için toksik etkili olduğu binlerce yıldır bilinmektedir. Buna karşılık etki mekanizması ve bileşimi ile ilgili araştırmalar yaklaşık 40 yıllık bir zaman dilimiyle sınırlıdır.

Arı zehiri molekül ağırlıklarına göre 10 farklı bileşenden oluşur. Bu bileşenler, enzimler (hyalüronidaz ve fosfolipaz A₂), melittin, oligopeptidler (sekapin, mast hücresi degranülasyon peptidi(MCD), tertapiin ve apamin), prokamin ve düşük molekül ağırlıklı bileşikler (histamin, dopamin ve noradrenalin) olarak sayılabilirler.

Zehir bileşenlerinin etki mekanizmalarına ilişkin araştırmacıların kesin bir tanımı yoktur. Ancak zehirin kendisi kortikosteroid ve histamin salınımını uyararak antienflamatuar etki gösterebilir veya bileşimindeki MCD peptid, antienflamatuar aktiviteden sorumlu olabilir. *Apis mellifera* zehiri için kesin olarak söylenebilecek şey, güçlü antienflamatuar etkili olduğudur. Zira Birleşik Devletler’de söz konusu etkinliği iyi bilinen zehir, multipl skleroz ve romatoid artrit olgularında ve yine atopik bünyeli bireylerin desensitize edilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1).

Apis mellifera zehiri aynı zamanda, radyoprotektif etki de gösterebilir. Deney hayvanlarında ölümcül doz olarak nitelendirilen 850 rad’lık X-ışını uygulaması öncesinde subkütan yolla enjekte edilen arı zehirinin, 30 günlük zaman diliminde %64’lük bir sağkalım oranı oluşturduğu görülmüştür. Kobalt-60’ın kullanıldığı bir başka çalışmada, farelerde 937 rad şiddetindeki gama ışınlaması öncesinde verilen arı zehiri doza bağlı olarak denekleri, 60 günlük periyotta %10-18 oranında koruyabilmiştir. Arı zehiri verilmeyen grupta ise, ışınlamadan 15 gün sonra deneklerin tümü radyasyon hasarı sonucunda kaybedilmiştir. Sadece zehir ile tedavi edilen hayvanların kemik iliği ve karaciğerinde saptanan radyasyona bağlı patolojik değişiklikler dışında bizzat zehir ile ilişkili herhangi bir toksisiteye rastlanılmamıştır.

Her bir arı zehiri bileşeninin radyoprotektif etkilerinin incelendiği diğer çalışmalarda, ışınlamadan 24 saat önce 60mg/kg dozunda subkütan yolla verilen melittinin deney hayvanlarını 30 gün süreyle yaşatabildiği görülmüştür. Aynı zamanda 5 mg/kg dozundaki melittin ile de tatminkar sağkalım oranları elde edilmiştir. Buna göre melittinin doza bağlı koruyucu etkileri muhtemelen farmakolojik süreçler üzerinden gelişmektedir.

Sıçanlarda gama ışınlamasından 24 saat önce intraperitoneal yolla verilen tüm arı zehirinin, kemik iliği hücrelerinde kromozomal anomali sıklığını belirgin şekilde düşürdüğü görülmüştür. Sadece radyasyon alan grupta kromozomal anomali sayısı 234 iken, tüm arı zehiri + radyasyon alan grupta bu rakam 68 olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar, tüm arı zehirinin radyasyon hasarına karşı %70 oranın-

da ki koruyucu etkinliğinin melittin ve fosfolipaz A₂’ye bağlı geliştiğini ifade etmektedir.

Melittin gibi zehir bileşenlerinden olan histaminin de radyoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir. Arı zehirinde 2 tane histamin-terminal peptid yapılı molekül bulunmaktadır ve bu bileşikler in vivo yavaş bir şekilde hidrolize olmak suretiyle histamin serbestleştirerek radyoprotektif etkinlik gösterirler.

Arı zehiri bileşimindeki maddeler iyonizan radyasyon hasarına karşı koruyucu etkiler sergileyebilmektedir. Bu koruyucu etkinliğin, başlıca zehir bileşiminde yer alan melittin, histamin salınımını uyan MCD peptid ve fosfolipaz A₂ aracılığıyla gerçekleşiyor olması muhtemeldir.

Arı zehiri bileşenleri gibi biyostimülanlar, organizmanın fizyolojik dengeleri üzerinde etkili olabilen ajanlar olarak ayrı bir başlık altında incelenirler. Zehir ya da bileşenlerinin etkili olabilmeleri için ışınlamadan birkaç gün önce uygulanmaları gereklidir. Nitekim deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, ışınlamadan 24 saat önce subkütan uygulama ile elde edilen radyoprotektif etkinliğin, 30 dk önceki uygulamaya göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu yönüyle arı zehiri, ışınlamadan yalnızca 30 dk önce uygulanmaları halinde etkili olabilen sistein, sisteamin ve AET gibi klasik radyoprotektiflerden farklılık gösterir.

Apis mellifera zehiri, deney hayvanlarında “Adaptasyon sendromu” adı verilen bir stres hali oluşturarak iyonizan radyasyona karşı organizmayı dirençli kılabilir.

Zehir bileşenleri aynı zamanda, sergiledikleri antibakteriyel özelliklerin yanısıra interlökin benzeri hemopoetik sistemi uyarıcı yöndeki etkileri ile radyasyon enteriti gibi iyonizan radyasyona bağlı komplikasyonların gelişimini de önleyebilirler (1).

Çağımızda nükleer teknolojinin insanlığa uzay mühendisliği, enerji sanayii, nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi gibi alanlarda yaptığı katkılar yadsınamaz boyuttadır. Öte yandan sayılan alanlarda çalışan bireylerin ve bu gücün kontrolden çıkması ve/veya kötüye kullanılması halinde bizlerin risk aldığı da bir gerçektir. Bu bakımdan risk altındaki sağlıklı bireylerde ve radyoterapi görmekte olan

malignensili hastalarda iyonizan radyasyon hasarına karşı koruyucu etkili bir takım ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. WR-2721, MPG, WR-1065, endotoksinler gibi klasik ajanlar ve son olarak da arı zehiri, tek başına veya kombinasyon protokolleri şeklinde uygulanmaları halinde söz konusu ihtiyaca cevap verebilirler. Özellikle de arı zehiri, güçlü radyoprotektif etkinliğinin yanısıra düşük yan etki potansiyeli ile radyasyona maruziyet riski bulunan bireylerde kullanılabilir ideal bir seçenek olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Varanda EA, Tavares DC. Radioprotection: mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. *J. Venom. Anim. Toxins*, 1998; 4:5-21.
2. Prasad KN. Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. *Br J Radiol*. 2005; 78: 485-492.
3. Muscatello AC. Nutritional supplements as radioprotectors: a review and proposal. <http://www.marssociety.org/content/proceedings1998/mar98074.htm>
4. Biaglow JE, Varnes ME, Clark EP, Epp ER. The role of thiols in cellular response to radiation and drugs. *Radiat Res*. 1983; 95: 437-455.
5. Bonsack ME, Felemovicius I, Baptista ML, Delaney JP. Radioprotection of the intestinal mucosa of rats by probucol. *Radiat Res*. 1999; 151: 69-73.
6. Fedorocko P, Mackova NO. Radioprotective effects of combination Broncho-Vaxom, a macrophage activator, and indomethacin, an inhibitor of prostaglandin production: a relationship to myelopoiesis. *Eur J Haematol*. 1996; 56:54-61.
7. Fedorocko P, Mackova NO. Combined modality radioprotection: enhancement of survival and hematopoietic recovery in gamma-irradiated mice by the joint use of liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE) and indomethacin. *Int J Immunopharmacol*. 1996; 18: 329-337.
8. Floersheim GL. Radioprotective effects of calcium antagonists used alone or with other types of radioprotectors. *Radiat Res*. 1993; 135: 438-439.

9. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer*. 1990; 66:62-68.

10. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M, et al. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg*. 1990; 125:1040-1045.

11. el-Nahas SM, Mattar FE, Mohamed AA. Radioprotective effects of vitamins C and E. *Mutat Res*. 1993; 301:143-147.

12. Felemovicius I, Bonsack ME, Baptista ML, Delaney JP. Intestinal radioprotection by vitamin E(alpha-tocopherol). *Ann Surg*. 1995; 222:504-508.

13. Prasad KN. Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity. *Integr Cancer Ther*. 2004; 3:310-322.

14. Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr*. 2004; 134: 3182-3183.

15. Mackova NO, Fedorocko P. Combined radioprotective effect of Broncho-Vaxom and WR-2721 on hemopoiesis and circulating blood cells. *Neoplasma*. 1995; 42:25-30.

16. Fedorocko P, Mackova NO, Brezani P, Kopka M. Administration of the bacterial extract Broncho-Vaxom enhances radiation recovery and myelopoietic regeneration. *Immunopharmacology*. 1994; 28:163-170.

17. Kalechman Y, Gafter U, Barkai IS, Albeck M, Sredni B. Mechanism of radioprotection conferred by the immunomodulator AS101. *Exp Hematol*. 1993; 21:150-155.

18. Horiuchi K, Miyamoto T. Radioreductive effect of bestatin (Ubenimex) in BALB/c mice. *Int J Radiat Biol*. 1992; 62: 73-80.

19. Johnstone PA, DeGraff WG, Mitchell JB. Protection from radiation-induced chromosomal aberrations by the nitroxide Tempol. *Cancer*. 1995; 75:2323-2327.

Yazışma Adresi

İlker KELLE
Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D. / Diyarbakır
E-mail: ikel@dicle.edu.tr