



**RADYASYONLA TEŞVİK EDİLMİŞ MİYOKARDİYAL
HASARLARA KARŞI UMBELLİFERONENİN
ETKİLERİ**

Nurdan DUMLU

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU
Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Ana Bilim Dalı
2023

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**RADYASYONLA TEŞVİK EDİLMİŞ MİYOKARDİYAL HASARLARA KARŞI
UMBELLİFERONENİN ETKİLERİ**

(The Effects of Umbelliferone against Radiation-Induced Myocardial Damages)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nurdan DUMLU

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Erzurum
Ağustos, 2023



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

RADYASYONLA TEŞVİK EDİLMİŞ MİYOKARDİYAL HASARLARA KARŞI
UMBELLİFERONENİN ETKİLERİ

Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU danışmanlığında, Nurdan DUMLU tarafından hazırlanan bu çalışma, 10/08/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **Biyoloji** Anabilim Dalı **Genel Biyoloji** Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Dr. Öğr. Üyesi Yahya TEPE <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Dr. Öğr. Üyesi Tülay ÖZHAN BAKIR <i>Bingöl Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır

Enstitü Yönetim
Kurulunun/....../.... tarih
ve sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof.Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN
Enstitü Müdürü
Aslı Islak İmzalıdır

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU danışmanlığında sunulan **“RADYASYONLA TEŞVİK EDİLMİŞ MİYOKARDİYAL HASARLARA KARŞI UMBELLİFERONENİN ETKİLERİ”** başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	6	30
Kuramsal Temeller	8	30
Materyal ve Yöntem	17	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	3	20
Sonuç ve Öneriler	0	20
Tezin Geneli	11	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Nurdan DÜMLÜ	Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU
2.8.2023	2.8.2023
İmza:	İmza:

* Tez ile ilgili YÖKTEZ'de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma için öncelikle danışmanlığımı üstlenen, çalışmanın yürütülmesinden tezin yazım sürecine dek hiçbir yardımını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU'na en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde her zaman yanımda olan ve benden yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli arkadaşlarım Hatice DANE ve Merve ARSLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca her zaman ilerlememi ve başarılı olmamı isteyen, bugünlere gelmemde maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen canım anneme, çok kıymetli eşim Ahmet DUMLU'ya ve varlıklarıyla bana her zaman güç veren motivasyon kaynağım olan çocuklarım, Hatice Melek DUMLU ve Ahmet Turap DUMLU'ya gönül dolusu sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Nurdan DUMLU

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

RADYASYONLA TEŞVİK EDİLMİŞ MİYOKARDİYAL HASARLARA KARŞI UMBELLİFERONENİN ETKİLERİ

Nurdan DURLU

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Amaç: Modern dünyada her alanda radyasyon ışını yayan cihazlara maruz kalmamız nedeniyle radyasyonun zararlı etkilerinden kurtulmamız imkansız hale gelmiştir. Yüksek dozda radyasyon, kanser hücreleri üzerinde terapötik etki gösterirken miyokardiyal fonksiyonları zayıflatır ve böylece de yaşamı tehdit edebilir. Bu yüzden radyasyonun kalp dokusu üzerindeki etkilerini anlamak giderek daha önemli hale gelmektedir. Günümüzde pek çok çalışma destekleyici tedavilerin hayati organlarda akut radyasyon hasarlarına karşı önemli koruyucu etkiler sağladığını ortaya koymaktadır. Ancak kardiyak radyasyon hasarını önlemede umbelliferonun rolü hala tanımlanmamıştır. Böylece mevcut araştırmanın amacı, radyasyonla teşvik edilmiş kalp hasarlarına karşı umbelliferonun koruyucu etkinliğini oksidatif stres, inflamatuvar yanıt ve vasküler fonksiyon parametreleri ışığında değerlendirmektir.

Yöntem: Sıçanlar kontrol, radyasyon ve tedavi grubu olmak üzere sekiz farklı gruba ayrıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. İkinci grup hayvanların tüm vücutları tek doz (12Gy) radyasyona maruz bırakıldı. Grup 3, 4 ve 5'e üç gün süreyle oral tek doz umbelliferone (25, 50 ve 100 mg/kg) verildi. 6, 7 ve 8. gruplara umbelliferone verildi ve ardından radyasyon uygulandı. Deneylerin ardından sıçanların miyokardiyal dokuları çıkarılarak maddenin radyasyona karşı koruması biyokimyasal ve histolojik yöntemlerle araştırıldı.

Bulgular: Radyasyona maruz kalma kalp dokusunda oksidatif strese, enflamasyona ve vasküler bozukluklara neden oldu. Yüksek doz radyasyon ayrıca miyokard dokusunda ciddi patolojik değişikliklere yol açtı. Oysa umbelliferone ön tedavisi, antioksidan aktiviteyi destekledi ve ayrıca kalp dokusunun radyasyonla ilişkili toksisiteye karşı inflamatuvar yanıtını azalttı. Ayrıca, radyasyona bağlı histopatolojik değişiklikler umbelliferone ile tedavi edilen sıçan gruplarında önemli ölçüde düzeltildi.

Sonuç: Umbelliferone ön muamelesi radyasyonla teşvik edilmiş kalp hasarını azalttı, bu durumun umbelliferonun, radyoterapinin yan etkilerine karşı yeni bir ilaç olarak etkinliği için en büyük fırsatı sağlayacağı düşünüldü. Ayrıca, umbelliferonun akut kalp hasarları için alternatif tedavi seçeneği olarak yeni endovasküler bazlı tedavilerin geliştirilmesine rehberlik edebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Radyasyon, Umbelliferone, İnflamasyon, Oksidatif stress/antioksidan, Vasküler cevap.

Ağustos 2023, 89 sayfa

ABSTRACT

MASTER THESIS

EFFECTS OF UMBELLIFERONE AGAINST MYOCARDIAL DAMAGES INDUCED BY RADIATION

Nurdan DUMLU

Supervisor: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Purpose: In the modern world, it has become impossible to get rid of the harmful effects of radiation due to our exposure to devices emitting radiation beams in all areas. Radiation at the high dose may attenuate myocardial functions while presenting the therapeutic effect on cancer cells and thus can be life-threatening. It is therefore increasingly important to understand the effects of radiation on heart tissue. Today, many studies reveal that supportive treatments provide important protective effects against acute radiation damage in vital organs. However, the role of umbelliferone in preventing of cardiac radiation injury still remains undefined. Thus, the aim of the present study was to evaluate the protective efficacy of umbelliferone against radiation-induced cardiac injuries in the light of oxidative stress, inflammatory response and vascular function parameters.

Method: Rats will be divided into eight different groups as control, radiation and treatment groups. No application was made to the control group. The second group animals were exposed to a single dose (12Gy) radiation throughout the body. Groups 3, 4 and 5 were orally given umbelliferone (25, 50 and 100 mg/kg) single dose for 3 days. Groups 6, 7 and 8 received umbelliferone and then radiation was applied. After the experiments, the myocardial tissues of the rats were removed and the protection of the substance against radiation was investigated by biochemical and histological methods.

Results: Radiation exposure caused oxidative stress, inflammation and vascular disorders in the heart tissue. High dose radiation also led to severe pathological changes in myocardial tissue. Whereas umbelliferone pretreatment supported the anti-oxidant activity and also reduced inflammatory response heart tissue against radiation-associated toxicity. Besides, radiation-induced histopathological changes significantly ameliorated in umbelliferone-treated rat groups.

Conclusion: Umbelliferone pretreatment reduced radiation-induced heart damage, which was thought to provide the greatest opportunity for umbelliferone's efficacy as a new drug against the side effects of radiotherapy. In addition, it was concluded that umbelliferone could guide the development of new endovascular-based therapies as an alternative treatment option for acute heart injuries.

Keywords: Radiation, Umbelliferone, Inflammation, Oxidative stress/antioxidant, Vascular response.

August 2023, 89 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
GİRİŞ.....	1
Araştırmanın Amacı	7
KURAMSAL TEMELLER.....	8
Kumarinler ve Kullanım Alanları	8
Umbelliferone	8
Umbelliferonenin farmakokinetiği	9
Serbest radikaller ve oksidatif stres	11
Antioksidan ve Hücresele Antioksidanlar	12
Oksidatif stres ve antioksidan cevap	12
İnflamasyon.....	13
İmmünite	14
Radyasyon	15
Deterministik etkiler.....	17
Sitokastik etkiler	17
Radyasyonun Etki Mekanizmaları	19
Radyasyondan korunma	20
Dozimetre.....	22
Kişisel koruyucular	22
Radyasyon ve sinyal yolları	23
Radyasyon oksidatif stres ve inflamasyon	24
Radyasyon ve bitkisel tedaviler	25
Radyoterapi	26

Radyoterapide Kullanılan Radyasyon Çeşitleri	27
Foton radyasyon (X- ışınları ve Gama ışınları)	27
Parçacık içeren radyasyon (Elektron, Proton ve Nötron ışınları)	27
Radyoterapinin Faydaları ve Zararları	27
Kanser Tedavisinde Uygulanan Radyoterapi ve Çeşitleri	28
Fraksiyonel radyoterapi.....	28
Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT)	28
Yoğunluk ayarlı radyoterapi	28
Görüntü rehberliğinde radyoterapi	29
Stereotaktik beden radyoterapisi	29
Radyoterapi Hasarlarına Karşı Kullanılan Koruyucu Tedavi Yöntemleri	29
Radyoterapiye bağlı kalp hasarı	30
Radyoterapi ve bitkisel destekler	31
Kalp embriyolojisi.....	31
Kalp anatomisi	32
Kalp histolojisi	33
Kalp fizyolojisi.....	33
MATERYAL ve YÖNTEMLER	36
Araştırmanın Yapıldığı Yer.....	36
Deney Hayvanları.....	36
Materyal	36
Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar	367
Çalışmada kullanılan maddeler	37
Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanması	38
Yöntem.....	39
Deney gruplarının oluşturulması.....	39
Uygulamalar.....	39
Biyokimyasal çalışmalar	40
Histopatolojik çalışmalar	41
İstatistiksel analiz.....	44
ARAŞTIRMA BULGULARI	45
Histolojik Çalışmalar	45
Hemotoksilen Eozin (HXE) boyama yöntemi ile kalbin histolojik yapısı.....	45
Miyokardiyal dokuda periyodik asit schiff (PAS) ile glikojen	55
Miyokardiyal dokuda kongo red boyama ile amiloid depoları	58

Miyokardiyal dokuda masson trikrom boyama yöntemiyle bağ dokusu	60
Histopatolojik Skorelama	62
Biyokimyasal Çalışmalar	63
TARTIŞMA ve SONUÇ	64
Sonuçlar ve Öneriler	701
KAYNAKLAR.....	72
EKLER	88
EK-1. Etik Kurul Onayı	88
ÖZGEÇMİŞ.....	89



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Araştırmada Kullanılan Aletler ve Cihazlar	37
Tablo. 2. Araştırma Yapılırken Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	38
Tablo 3. Radyasyonla Teşvik Edilmiş Kalp Hasarı Üzerinde Umbelliferonenin Histopatolojik Etkileri	62
Tablo 4. Radyasyonla Teşvik Edilmiş Kalp Hasarı Üzerinde Umbelliferonenin TAC, TOD, TNF-a ve TXB2 Seviyeleri Üzerindeki Etkileri	63



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Elektromanyetik spektrum	1
Şekil 2. X Işınının keşfi	2
Şekil 3. Radyasyon yaralanması.....	4
Şekil 4. Radyasyona bağlı katarakt	5
Şekil 5. Radyasyonun doku ve organlar üzerindeki etkileri	6
Şekil 6. Umbelliferone'nin kimyasal yapısı	9
Şekil 7. Serbest radikaller ve oksidatif hasar	12
Şekil 8. Radyasyon etkisiyle mutasyona uğramış hücrenin kanserleşmesi	16
Şekil 9. Radyasyonun deri üzerindeki olumsuz etkileri	17
Şekil 10. Radyasyonun kalıtsal etkileri	19
Şekil 11. Radyoterapi cihazı	26
Şekil 12. Kalp anatomisi	32
Şekil 13. Kontrol grubuna ait hayvanlarda kalbin histolojik görüntüsü.	45
Şekil 14. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalp dokusunda homojen olmayan boyamalar	46
Şekil 15. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalp kaslarındaki hücrelerde silindirik şekli çekirdekler, vende konjesyon ve kas liflerinde açık boyamalar	46
Şekil 16. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalbinde atardamar duvarında dejenerasyon	47
Şekil 17. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalp dokusunda ciddi ödem.....	47
Şekil 18. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda atardamar içinde yoğun konjesyon.....	48
Şekil 19. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda büyük ve küçük kılcıl damarlarda yaygın konjesyonlar	48
Şekil 20. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda birbirine eşlik eden atardamar ve kılcıl damar konjesyonları.....	49
Şekil 21. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda apoptotik hücreler	49
Şekil 22. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi hemoraji	50
Şekil 23. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi vakuolizasyon.....	50
Şekil 24. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi kas hücresi dejenerasyonları	51

Şekil 25. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda infiltrasyon	51
Şekil 26. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda eozin ile açık boyanmış hücreler arasında yaygın nekroz	52
Şekil 27. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesi ile infiltrasyonun azaltılması	53
Şekil 28. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesi ile vakuolizasyonda azalma.....	53
Şekil 29. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesi ile ödemde azalma	54
Şekil 30. Kalp dokusunda interkalar diskler	54
Şekil 31. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesine rağmen seyrek de olsa görülen konjesyon, ödem ve vakuolizasyon ..	55
Şekil 32. Kontrol grubu hayvanların kalp dokusunda glikojen içeriği	56
Şekil 33. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda azalan glikojen muhtevası	56
Şekil 34. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi ödem.....	57
Şekil 35. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle artan glikojen içeriği ve seyrek de olsa hücresel dejenerasyonlar.....	57
Şekil 36. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle kontrollere benzer görüntü	58
Şekil 37. Kontrol grubu hayvanların kalp dokusu.....	59
Şekil 38. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ve damar endotel hücrelerinde amiloidozis	59
Şekil 39. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda damar duvarlarında amiloloidozis	60
Şekil 40. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle kontrollere benzer görüntü	60
Şekil 41. Kontrol grubu hayvanların kalp dokusu.....	61
Şekil 42. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda damar duvarlarında bağ dokusu.....	61
Şekil 43. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle kontrollere benzer görüntü	62

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

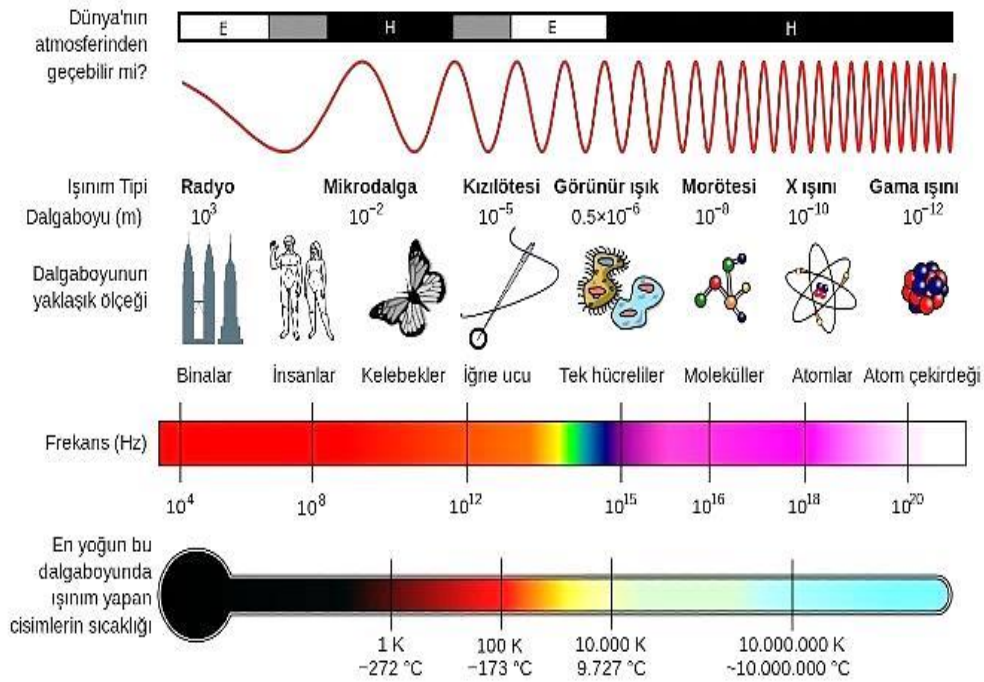
%	: Yüzde konsantrasyon
°C	: Santigrat derece
cc	: Santimetreküp (= mililitre)
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
g	: Gram
kg	: Kilogram
lt	: Litre
M	: Molarite
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
Mm	: Milimetre
nm	: Nanometre
p<	: Anlamlılık düzeyi veya kritik <i>p</i> -değeri
pH	: Suyun asit ve alkalitesini anlatan logaritmik ölçü birimi
rpm	: Revolutions per minute (Dakikadaki devir sayısı)
sn	: Saniye
vd	: Ve diğerleri
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
µmol	: Mikromol

Kısaltmalar

AAH	: Akut akciğer hasarı
ADH	: Antidi üretik hormon
BALF	: Broncheoalveolar lovoj sıvısı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FCA	: Freund's complete adjuvan
Gy/Gry	: Gray
H&E	: Hemotoksilen ile Eozin
HCl	: Hidroklorik asit
LPS	: Lipopolisokkarit
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MDA	: Malondioldehit
MDP	: Majör depresif bozukluk
MPO	: Miyeloperoksidaz
PAS	: Peryodik Asit-Schiff Solüsyonu
RNA	: Ribonükleik asit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SI	: Uluslar Arası Birim Sistemi
SOD	: Süperoksitdismutaz
SV	: Sievert
TAK	: Total antioksidan kapasitesi
TNF-a	: Tümör nekroz faktör-alfa
TOD	: Total oksidasyon durumu
UMB	: Umbelliferone
UV	: Ultraviyole

GİRİŞ

Radyasyon, evrende spektrumun farklı dalga boylarında yer alan atom parçacıkları ya da elektromanyetik dalgalar şeklindeki enerji dağılımıdır (Tulchinsky 2019). Bahsi geçen bu dalgalar; foton diye isimlendirilen, çok hızlı olan, kütlesi bulunmayan enerji kutucuklarıdır (Şekil 1). Parçacık radyasyon bundan farklı olarak belirli bir kütlesi ve enerjisi bulunan, hareket kabiliyeti yüksek olan atomun yapıtaşını oluşturan minik parçacıklardır (Ota 2021).



Şekil 1. Elektromanyetik spektrum (Anonim 2023a)

Evrenin oluşumundan itibaren uzayda bulunan, dünyada var olan radyasyon ve radyoaktivite tüm insanları etkileyen bir olaydır. On dokuzuncu yüzyılın sonlarında herkesi etkisi altına alan bu olayı ortaya çıkaran insanlar, şu anda bile radyasyonu hayatlarına entegre etmenin yeni yöntemlerini keşfetmektedirler (Yamamoto 2021).

Alman fizikçi Röntgen (1895) tarafından bulunan X-ışını modern çağın en önemli buluşları arasındadır. Bu buluş radyasyonun tıp bilimine entegre edilebileceğinin ilk müjdecisidir. Çağdaş fizik dönemini müjdeleyen ve tıp alanındaki teşhiste iz bırakan bu buluş 1901 yılında Nobel Fizik Ödülünü almaya hak kazanmıştır (Şekil 2). Röntgenin keşfiyle 1896'da Fransız bilim insanı Becquerel uranyum tuzlarının bazı girici ışınlar saçtığını ortaya koymuştur. Bu durum radyoaktivite olarak adlandırılmıştır. Bu önemli keşfin ardından araştırmacılar, pitchblende adındaki bir uranyum mineralinden radyoaktivitesi uranyumdan

daha fazla olan iki tane elementi ayırarak tanımlarını yapmışlardır. Bu elementleri polonyum ve radyum olarak isimlendirmişlerdir. Polonya’da dünyaya gelen fakat Fransız asıllı Curie (1898) isimli araştırmacı radyoaktif ışınlarını keşfetmiştir. Söz konusu keşiflerinden ötürü bu bilim insanları 1903 Nobel Fizik Ödülüne layık görülmüşlerdir. Bayan Curie böylelikle radyoaktivitenin önde gelen isimlerinden biri haline gelmiştir. Sonrasında radyasyon farklı sahalarda işlev görmeye başlamıştır. Bu yeni icatlarla birlikte günümüzde onkoloji ve radyoloji bilim dallarında ciddi ilerlemeler görülmektedir (Daşdağ 2010).



Şekil 2. X Işınının keşfi (Anonim 2023b)

Radyasyon çeşitliliğinde enerji (düşük ile yüksek şiddetteki radyasyon enerjisi), tip (iyonlaştıran ve iyonlaştırmayan radyasyon) ve kaynağa (doğal ve yapay kaynaklı radyasyon) bağlı olarak sınıflandırma yapılmaktadır. Yüksek enerjisi olan radyasyonun iyonize edici özelliği vardır fakat düşük enerjisi olan radyasyonun iyonize edici özelliği yoktur (Ersever 2018; Omer 2021).

Günümüzde radyasyon en fazla iyonlaştırma etkisi olan ve iyonlaştırma etkisi olmayan radyasyon şeklinde sınıflandırılır. İyonlaştırma etkisi olan radyasyon atomdan elektronu uzaklaştırabilen, kuvvetle temas ettiği maddede yüklü atom tanecikleri meydana getiren radyasyon çeşididir. Kısaca bu radyasyon çeşidi iyonlar meydana getiren radyasyondur. Bu radyasyon tipi parçacık tipi radyasyon ile elektromanyetik dalga radyasyonundan meydana gelir. Gama ile X ışınları iyonize olan elektromanyetik dalgalar halinde; nöron, proton, alfa ve beta parçacıkları ile elektronlarda parçacık şeklinde olan iyonize radyasyon çeşitlerinden oluşur (Fairand 2012; Tulchinsky 2019). İyonlaştırıcı olmayan radyasyon maddedeki atomları uyarabilen; fakat elektronları uzaklaştırmak için gerekli enerjiye sahip olmayan dolayısıyla atomları iyon haline getiremeyen radyasyon çeşididir. Global pozisyon belirleme sistemlerinde, telefonlarda, televizyon yayın kuruluşlarında, radyo dalgalarında ve mikrodalgada iyonlaştırıcı etkisi bulunmayan radyasyon kullanılır (Tulchinsky 2019; Kaur *et al.* 2023). Diğer radyasyon çeşitleri ise dalga tipi ve parçacık tipi radyasyondur. Belirli bir kütlesi ve enerjisi olan radyasyona parçacık tipi radyasyon denir. Parçacık radyasyonun tümü

iyonlaştırıcı özelliği olan radyasyondur. Belirli enerjisi olan fakat kütlesi olmayan radyasyona ise elektromanyetik radyasyon denir. Elektromanyetik radyasyonun hem iyonize edici olan hem de iyonize edici olmayan özellikleri bulunmaktadır. Radyo dalgaları, mikrodalga, kızıl ötesi ışınlar, görünen ışık ve mor ötesi ışınlar iyonize edici özelliği olmayan elektromanyetik radyasyon; gama ve X ışınları ile kozmik ışınlar iyonlaştırıcı özelliği olan elektromanyetik radyasyondur (Sakaoğlu Manavgat 2011; Tuieng *et al.* 2021).

Radyasyonun biyolojik sonuçları, 1895'te X ışınlarının bulunmasıyla birlikte cilt ve saç kayıpları ile ortaya çıkmıştır. Bu buluşun gerçekleştiği yıldan 2 sene sonra kemik iliği kayıpları ve kan doku kayıpları gözlenmiştir. X-ışınlarından kaynaklı oluşan ilk kanser durumu 1902'de kaydedilmiş ve bu durumun radyasyon etkisinde olan kişilerde risk oluşturduğu anlaşılmıştır. Bu süreçte radyasyonun neden olduğu hasarların farkına varılamadığı için koruma amaçlı önlemler oluşturulamamış ve çok fazla ölüm vakası rapor edilmiştir. Dokularda radyasyonun atom ve molekülleri etkileyerek beklenenden daha da tehlikeli olduğu keşfedildikten sonra 1928'de Radyasyondan Korunma Komitesi kurulmuş, 1950 de Radyolojik Korunmada Uluslararası Komisyon oluşturularak koruyucu önlemler tespit edilmeye çalışılmıştır (Oyar vd 2003; Jiao *et al.* 2022).

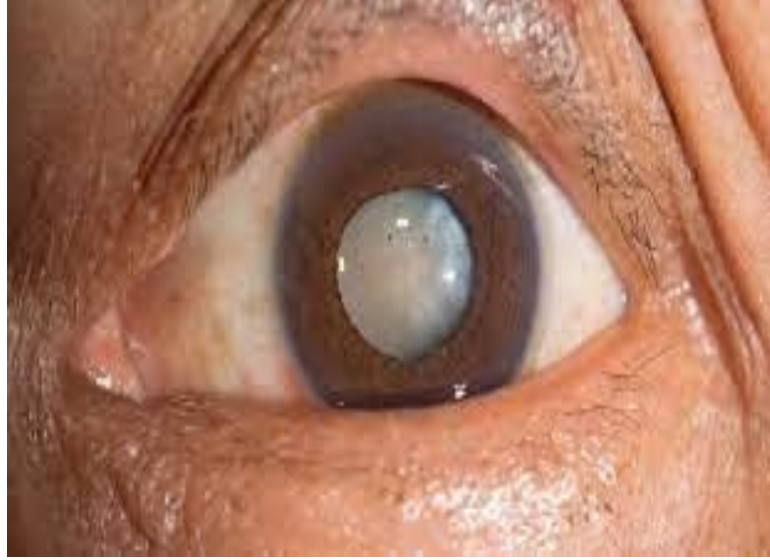
Radyasyonu etkisiyle hücrelerin birçoğu mutasyon geçirir veya ölür. Biyolojik etkilerin tespitinde emilen radyasyonun dozu, süresi ve etki altında kalan bölge dikkate alınır. Böylece radyasyon dozunun ne düzeyde hücre hasarı ve kansere neden olacağı belirlenebilir (Bozbıyık vd 2002; Fania *et al.* 2019). Biyolojik dokularda radyasyonun somatik ve genetik etkileri son derece önemlidir. Radyasyonla uğraşan ve bu alandaki çalışmalarından dolayı yaşamı süresince radyasyona maruz kalan bireylerde ortaya çıkan fiziksel bozukluklar radyasyonun somatik etkilerini oluşturur (Chambers and Long 2008) (Şekil 3). Radyasyonla uğraşan kişilerin nesillerinde oluşabilecek kalıtsal bozukluklar ise genetik etkileri oluşturur. Somatik etkiler süreç bakımından iki şekilde incelenir. Belirtileri radyasyonla etkileşimden itibaren aniden ortaya çıkıyorsa erken dönem (akut) etki, bir kuluçka sürecinden sonra oluşuyorsa geç dönem (kronik) etki diye adlandırılır (Daşdağ 2010; Bray *et al.* 2016; Çapuk 2016; Havránková 2020).



Şekil 3. Radyasyon hasarı (Chambers and Long 2008)

Radyasyonun erken dönem etkileri radyasyonla etkileşimden hemen sonra oluşan durumlardır. Kandaki lökosit miktarının düşmesi, periferik yaymada lenfosit miktarının yükselmesi, granülositlerde düşme ve üreme hücrelerindeki anormal durumlar erken dönem etkilere örnektir. Bu hematolojik durumların ortaya çıkması için bünyeye 0,25 Sv ışın miktarının alınması yeterlidir. Eritrosit miktarındaki düşme ve kan anormallikleri en geç karşılaşılan ve en kötü radyasyon hasarına uğrandığının kanıtıdır. Uzun zaman etkileşimde olunan radyasyon, vücutta emildiği için ani hastalıklara neden olmaz fakat yüksek seviyede maruz kalınan radyasyonun tesiri insan vücudunda daha tehlikeli hastalıklara ve de ölümlere neden olmaktadır (Harbron and Pasqual 2020).

Radyasyonun geç dönem etkileri radyasyonla etkileşimden çok sonra oluşan etkilerdir. Maruz kalınan doz az ama süresi uzundur. Maruz kalınan doz miktarı vücutta anormallikler ortaya çıkarabilmektedir. Kısırlık ve katarakt en sık görülen hücre tahribinden kaynaklı hasarlardır (Şekil 4). Geç dönem etkilerinin en kötülerini lösemi, kanser ve genetik hastalıklardır. Hatta bu tesirler kromozomlarla gelecek nesilleri etkilemesi sebebiyle toplumsal sağlığı ciddi şekilde tehdit etmektedir. Pek çok insan sık sık yüksek doza maruz kalarak radyasyonun kronik etkileri altında kalmaktadır. Röntgen, tomografi alanında çalışanlar sürekli olarak dozla etkileşim içinde olduklarından kronik riskleri daha fazladır (Daşdağ 2010; Zayed *et al.* 2021).



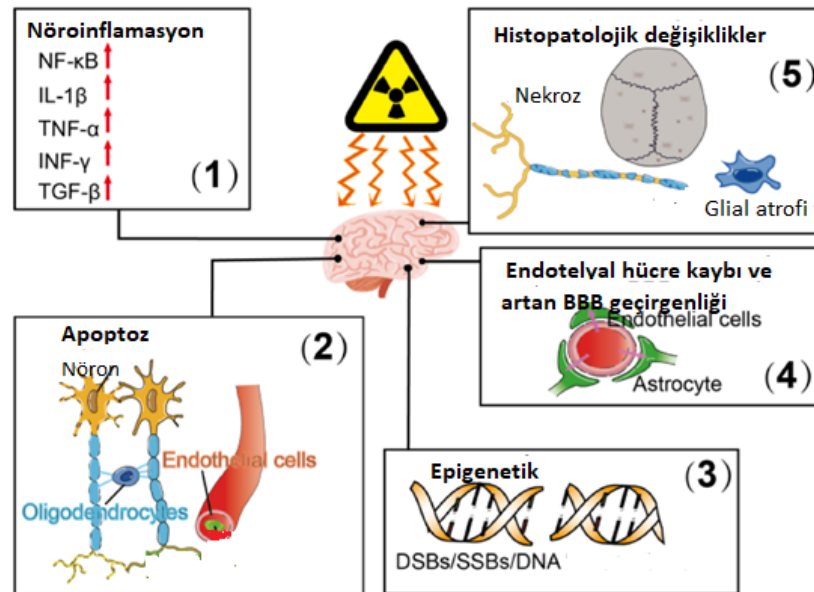
Şekil 4. Radyasyona bağlı katarakt (Anonim 2023c)

Günümüzde başta tıp olmak üzere pek çok teknolojinin kullanım alanında yer alan radyasyonunun, keşfinden itibaren sağlık açısından tesirlerinin araştırılması üzerinde durulmuştur. Röntgen'in 1895 yılında X ışınını fark etmesi ve açıklamasından kısa bir süre sonra radyasyon yanığı gibi durumlar görülmeye başlanmıştır. Becquerel bu buluştan az bir süre sonra radyasyonun canlılar üzerindeki tesirini, üzerinde taşıdığı küçük bir radyumun teninde hasar oluşturmasıyla tecrübe etmiştir. Çok fazla doz içeren radyasyonun canlıda kanser etkeni olduğunun da 1905 gibi farkına varılmıştır. Uzun süre radyasyon tesirinde kaldıkları için, bağırsak kanseri nedeniyle Röntgen 1923'te, lösemi nedeniyle ise Marie Curie 1934'te ölmüştür (Ekinci 2019). Saat yapımında kullanılan ve radyum içeren boyalar işçilerde iç radyasyona neden olmuştur. 1920'lerde pek çok işçi kemik kanseri sebebiyle ölmüştür. Radyasyonun zararlı etkileri, genetik değişikliklere neden olduğu ve mutasyona yol açtığı genetikçi Müller tarafından bulunmuştur. Müller bu buluş nedeniyle 1946 yılında Nobel Tıp Ödülü kazanmıştır (Ekinci 2019). Yirminci asırda radyasyonun çevre ile insanlardaki tesirleri hakkında çok fazla inceleme yapılmıştır. Radyasyondan etkilenen gruplarının en önemli değerlendirmesi, İkinci Dünya Savaşı'nın bitiminde Nagazaki ve Hiroşima'nın atom faciasından kurtulan binlerce insan üzerinde yapılan araştırmalardır. Daha sonra radyoterapi tedavisi gören hastalar, bilmeden radyasyona maruz kalan çalışanlar ve hayvanların laboratuvarlardaki deney sonuçlarından elde edilen veriler radyasyonun tesirleri ile ilgili güvenilir sonuçlar oluşturmaktadır (Ekinci 2019).

İyonlaştırıcı özelliği olan radyasyon, 10-3 ile 10-13 sn kadar kısa bir süre içinde enerjisini hücreye iletir, hücreyi uyararak, hücredeki atomları iyonlaştırmaktadır. Fiziksel olay etkisiyle oluşan iyonlar kararsız durumda olduklarından, hücredeki moleküler parçalanmaya yol açan reaktif radikallerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hücrede

oluşan aktif radikaller saniyeler ya da saatler içerisinde kendi aralarında ve daha önce etkileşime girmemiş moleküller ile kimyasal reaksiyonlar vererek biyomoleküler bozukluklara sebep olmaktadır. (Eken vd. 2012; Piccardo *et al.* 2021). Düşük dozlarda radyasyona uğrayan hücrelerde, mitozda görevli kimyasal maddelerde de değişim meydana gelmektedir. Mitoz için önemli proteinler üretilmemekte kısaca DNA yapımı ile mitoz azalmaktadır. Fazla miktarda radyasyon dozlarında ise hücre yok olmaktadır. Genellikle çabuk bölünen indifferansiye hücrelerin, bölünmeyen diferansiye hücrelere kıyasla radyasyon duyarlılıkları çok daha fazla olmaktadır. Özellikle küçük matür lenfositlerde olduğu gibi hücre radyasyona maruz kaldığında; sitoplazmik organellerin bütünlüğü korunmakta; fakat değişen elektrolit dengesi sebebiyle hücre zarının bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum “interfaz ölümü” diye adlandırılan hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır (Arslan 2017; Zhu *et al.* 2021).

Radyasyonun doku ve organlardaki tesiri radyasyon hassasiyeti ile alakalıdır (Wang *et al.* 2020) (Şekil 5). Beyin ve sinir dokuları, kalp ve kas dokuları radyasyona karşı hassasiyeti yüksek dokular değilken kimi dokuların hassasiyeti çok yüksek olabilmektedir. Doku ve organdaki zararlar; enzim, hormon yükselmesi ve düşmesi nedeniyle düzende aksaklıklara ve de ölümlere sebep olabilmektedir. Doku ölümleri oluşabilmekte ve hücre bölünmesi sebebiyle tümörler meydana gelmektedir. Kan, deri, kemik iliği, saç, gözler, sindirim sistemi, lenfatik sistem, tiroit bezi, adrenal bezler, üreme organları, mesane sistemi, idrar yolları, akciğerler, hemapoetik sistem ve kemik yapısı radyasyon hassasiyeti olan doku ve organlardır (Güngör 1991; Raskosha *et al.* 2010).



Şekil 5. Radyasyonun doku ve organlar üzerindeki etkileri (Wang *et al.* 2020)

Radyasyonun moleküllerle teması sonucunda; moleküllerin, dış yörüngesindeki elektronları saçtırmaktadır. Bu durum molekülü iyonlaştırma olarak bilinmektedir. Bu durumda ilk olarak iyonlaşma havada gözlenmektedir. Havadaki bu iyonlaşma elektriksel özellik oluşturmaktadır. Elektriklenme yüksek seviyede ise; sinirlilik ve baş ağrısı şeklinde olumsuz bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu durumla en az tesirli olan televizyonun yakın mesafeden izlenmesi sonucunda da karşılaşılabilmektedir. Fakat röntgen odalarında radyasyon tesiri çok daha yüksek olmasına rağmen havadaki iyonlaşma, zararlı olmayan düşük radyasyondan kaynaklanmaktadır (Dörter Keskin 1998; Mothersill and Seymour 2022). Radyasyon daha çok hücrelere etki ederek canlıların hayatını olumsuz yönde etkilemekte ve biyolojik tesirler göstermektedir. Radyasyonun iyonlaştırıcı etkisi hücre ve dokularda vuku bulduğunda buradaki oksijen miktarının artmasına neden olmaktadır. Artan oksijen hücre işlevlerinin hızlanmasına yol açmakta ve yükselen oksijen miktarı da enzim faaliyetlerini durdurmaktadır. Enzimlerin çalışamaması hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır. Kaplıcaların tüm kronik rahatsızlıklara şifa olması hücre ve dokuların etrafında dengeli bir şekilde oksijen dağılımını sağlamasından kaynaklanmaktadır (Dörter Keskin 1998)

Araştırmanın Amacı

Radyasyon maruziyetinin doza bağlı olarak hayati organlarda ilerleyen fizyolojik bozukluklara yol açabileceği ve böylece de akut, geri dönüşümü olmayan hasarlara rehberlik edeceği kaydedilmiş bulgular arasındadır (Wang and Tepper 2021). Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde umbelliferonenin radyasyonla teşvik edilmiş miyokardiyal hasarlar üzerindeki etkilerinin günümüze kadar araştırılmadığı anlaşılmaktadır. Böylece mevcut araştırma ile umbelliferone ön muamelesinin radyasyona bağlı kalp hasarını önleyip önleyemeyeceği deneysel rat modelinde ilk defa araştırılmıştır. Bu amaçla, umbelliferonenin etkinliği oksidatif stres/antioksidan, inflamasyon ve vasküler mekanizmalara bağlı olarak çalışılmış ve aynı zamanda histopatolojik çalışmalar ışığında değerlendirilmiştir. Böylece mevcut çalışma sonuçlarının, bu doğal bitkisel ürünün radyasyonla teşvik edilmiş organ hasarlarına karşı umut verici bir terapötik olarak radyoterapi uygulamalarında yeni kullanım alanlarının geliştirilmesi için önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

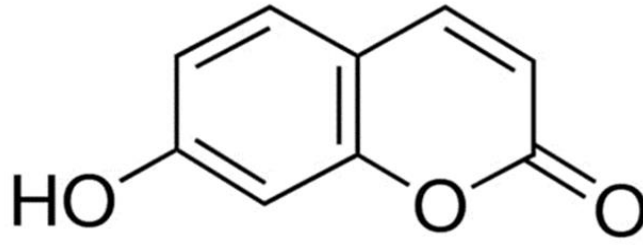
KURAMSAL TEMELLER

Kumarinler ve Kullanım Alanları

Kumarin serbest şekilde ilk kez 1820 de Vogel tarafından tonka baklası (*Tonquin bean*) diye adlandırılan ve Güney Amerika’da yetişen Fabaceae ailesinden *Dipteryx odorata* (*Coumarouna odorata*) adlı ağacın kurutulmuş kokulu tohumlarından elde edilmiştir. Bileşik ilk kez bu bitkiden elde edildiğinden, bitkinin cins ismine bakılarak coumarin ismi verilmiştir. Literatürde “coumarin” şeklinde kayıtlı olan bu bileşik, Türkçe kaynaklarda “kumarin” ismi ile bilinmektedir. Kumarin güzel kokusu nedeniyle parfüm sanayinde güzel koku elde etmek ve ayrıca kötü kokuları da örtmek amacıyla kullanılmaktadır. Gıda sanayinde yine güzel kokusu sebebiyle bir süre tercih edilse de hayvanlar üstünde yapılan çalışmalarda zehirli özelliği tespit edildiğinden, bu sahada kullanılmamaktadır (Murray *et al.* 1982). Kumarinlerin belki de en çok bilinen kullanım alanlarından birisi kanın pıhtılaşmasını önleyen antikoagülan etkileri oluşturmaktadır. Bundan dolayı da bazı kumarin türevleri ticari olarak oral antikoagülan olarak satılmaktadır. Antikoagülan etkilerine ilaveten, antibiyotik etkileri nedeniyle de kumarinler birçok biyolojik ve farmakolojik araştırmalarda kullanılmaktadır. Önemli bir biyoaktivite gücüne sahip olması nedeniyle, son yıllarda etkili farmakolojik değeri olan yeni kumarin türevleri de sentezlenmeye devam etmektedir (Bhattarai *et al.* 2021).

Umbelliferone

Umbelliferone (7-Hidroksikumarin) farmakolojik açıdan aktif olan önemli bir kumarin bileşiğidir. Formülü $C_9H_6O_3$ şeklindedir (Şekil 6). Umbelliferone, Apiaceae (Umbelliferae) ve Rutaceae bitki ailelerinde çokça bulunmaktadır. Umbelliferonenin en verimli ekstresi metanol kullanılarak; rezorsinol ve etil asetoasetat türevlerinin sülfürik asit ya da inorganik asit ile malik asit varlığında Pechmann yoğunlaşma reaksiyonu ile elde edilmektedir. Bununla birlikte umbelliferone başka kumarinler ile heterosiklikler için bir senfon şeklinde kullanılmaktadır. Umbelliferone etanolde fazla çözünürlüğü olan sarımtırak beyaz kristalli bir yapıya sahiptir. Suda ise çözünürlüğü azdır. 7-Hidroksikumarin (7-HC), fazla miktarda Çin otlarında (örn. *Eucommiae cortex*, *Prunellae spica*, *Radix angelicae* ve *Biseratae*) ve sebzelerde bulunmaktadır (Vasconcelos *et al.* 2009).



Şekil 6. Umbelliferonenin kimyasal yapısı (Anonim 2023d)

Umbelliferonenin farmakokinetiği

Anwar *et al.* (2015) umbelliferonenin (7-hidroksikumarin), güçlü anti-inflamatuar özelliklere ve serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Yapılmış çalışmalarında, Wistar cinsi sıçanlarda dietilnitrosamin (DEN) ile başlatılan ve ferrik nitrilotriasetat (Fe-NTA) ile indüklenen oksidatif stres, inflamasyon ve böbrek hasarına karşı Umbelliferone β -D-galaktopiranosidinin renal koruyucu etkinliğini incelemeyi amaçlamışlardır. Söz konusu çalışmalarında, Umbelliferone β -D-galaktopiranosidinin reaktif nitrojen türlerini (RNT) ve reaktif oksijen formasyonlarını (ROF) temizleme kapasitesi değerlendirmişler ve ayrıca hidroksil (OH), süperoksit (O₂), nitrik asit (NO) ve hidrojen peroksidi temizleme etkinliğini araştırmışlardır. Bu amaçla, hidrojen peroksit (H₂O₂) radikalleri ve tek bir intraperitoneal DEN enjeksiyonu (200 mg/kg vücut ağırlığı) ile sıçanlarda indükledikleri renal karsinom üzerine 22 hafta boyunca haftada iki kez Fe-NTA (9 mg/kg) tedavisi uygulamışlardır. Aynı zamanda, Umbelliferone β -D-galaktopiranosidinin antitümör potansiyelinde rol alan moleküler mekanizmayı tespit etmek için böbrek tümörü enfeksiyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Etken maddenin proinflamatuvar sitokinler, interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörleriyle birlikte prostaglandin E₂ (PGE₂), ornitin dekarboksilaz (ODC) ve nükleer faktör kappa B (NF κ B) seviyelerini azalttığını ifade etmişlerdir. Üstelik H₂O₂ radikalleri ve DEN enjeksiyonunu takiben kreatinin, laktat dehidrojenaz (LDH), kan üre nitrojeni (BUN) ve [3H] timidin dahil olmak üzere serumdaki seviyelerinde anormal artışların indüklendiğini ayrıca artan renal lipid peroksidasyonunun (LPO), endojen antioksidan enzimler, faz II metabolize edici enzimler ve buna eşlik eden glutatyonun (GSH) uygulanan umbelliferone β -D-galaktopiranosidinin etkisiyle azaltıldığını vurgulamışlardır. Araştırmacılar, Umbelliferone β -D-galaktopiranosidinin etkisiyle 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) modellerinde %95 ve %99 antioksidan aktivite artışı gözlemlendiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, Umbelliferone β -D-galaktopiranosidinin, RNT ve ROT radikalini önemli ölçüde inhibe ettiğini ve antioksidan aktiviteyi belirgin bir şekilde artırdığını *in vitro* deneysel çalışmalarında da ifade etmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar,

bozulan önemli böbrek oksidatif stres belirteçlerinin Umbelliferone β -D-galaktopiranosidin tarafından modüle edildiğini göstermişlerdir. Bunu yanı sıra, DEN + Fe-NTA'nın indüklediği renal karsinogeneze negatif yönde değişmiş inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin Umbelliferone β -D-galaktopiranosidi dengeye getirilerek böbrek yapı ve fonksiyonunun korunduğunu ifade etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak, Umbelliferone β -D-galaktopiranosidinin deneysel sıçanlarda DEN'in neden olduğu ve Fe-NTA'nın teşvik ettiği renal karsinomu engelleme yeteneğine sahip etkili bir kemoprotektif ajan olduğunu teklif etmişlerdir.

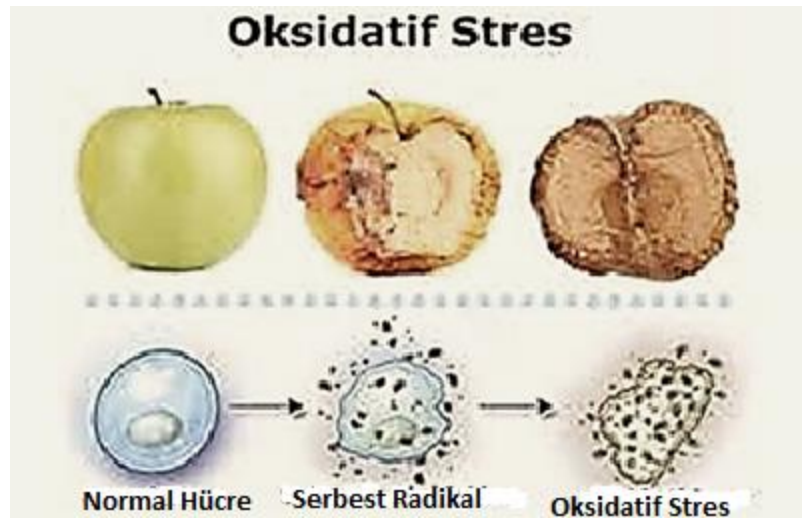
Gan *et al.* (2018) yaptıkları çalışmanın amacının umbelliferonenin (Umb) koroner arter ligasyonu ile indüklenen miyokardiyal iskemi (MI) üzerindeki kardiyoprotektif etkilerinin araştırılması olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar MI modelini, Sprague-Dawley sıçanlarının sol ön inen koroner arterini bağlayarak oluşturmuşlardır. Söz konusu çalışmalarında, sol toraks segmenti yükselmesi, LDH, kreatin kinaz (KCK), katalaz (KAT), Süperoksit dismutaz (SOD), MDA, inflamatuvar sitokinler, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler)/(NF)- κ Bp65 yolu ve apoptoz üzerinde Umb varlığı veya yokluğunun tedavi edilen sıçanlardaki etkilerini değerlendirmişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre; MI'nın neden olduğu elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerini, ST segmentinin yükselmesini ve miyokard enfarktüsünü Umb tedavisinin önemli ölçüde azaltabileceğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, Umb ile LDH, KK ve MDA seviyelerinin baskılandığını aynı zamanda SOD içeriğinin artırıldığını rapor etmişlerdir. Diğer taraftan, MI modeli oluşturulmuş sıçanlarda TNF-a, interlökin-1 beta (IL-1 β) ve IL-6 gibi enflamatuar sitokinlerin yüksek konsantrasyonlarının Umb uygulamasıyla etkili bir şekilde tersine çevrildiğini gözlemlemişlerdir. Üstelik, MI indüklenmiş sıçanlarda TLR/NF- κ B ve apoptoz ile ilişkili proteinlerin, Umb tedavisi ile kontrollerdekine benzer bir şekilde normal değerlerine geri döndüğünü ifade etmişlerdir. Sonuç olarak; Umb'nin MI hasarına karşı koruyucu etkisinin, inflamasyon ve apoptoz yolu ile ilişkili olabileceğini açıklamışlardır.

Hassanein *et al.* (2018) nefrotoksisitenin, metotreksatın (MTX) doz sınırlayıcı ana yan etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Umbelliferonenin iyi bilinen bir kumarin türevi olduğunu ifade ettikleri çalışmalarında umbelliferonenin MTX kaynaklı nefrotoksisiteye karşı olası koruyucu etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Erişkin erkek albino sıçanları kontrol grubu, umbelliferone grubu (30 mg/kg), MTX grubu (20 mg/kg tek i.p. enjeksiyon) ve MTX + umbelliferone grubu olarak ayırmışlardır. Serum üre ve kreatinini ayrıca umbelliferonenin renoprotektif etkileri renal Nrf-2/Keap-1 ve P38MAPK/NF- κ B, GSH, MDA, NO₂⁻ içerikleri ve SOD aktivitesini tespit ederek değerlendirilmelerde bulunmuşlardır. Ayrıca Bcl-2, Bax ve

kaspaz-3 ekspresyonlarını tespit etmişlerdir. Araştırma bulgularına göre; umbelliferonenin MTX tarafından indüklenen histopatolojik değişiklikleri hafiflettiğini ve aynı zamanda serum kreatini ile üre düzeylerini önemli ölçüde azalttığını gözlemlemişlerdir. Keap-1'in aşağı regülasyonu ve Nrf-2'nin yukarı regülasyonu ile hem renal MDA hem de NO₂- içeriğinin düşürülerek azaltıldığını, GSH ve SOD aktivitesinin böbrek içeriğini kontrollerdekine benzer haline getirerek oksidatif stresi sınırlandırdığını belirtmişlerdir. Diğer taraftan, umbelliferonenin P38MAPK ve NF-κB ekspresyon seviyelerini aşağıya doğru regüle ettiğini ve ayrıca umbelliferonenin hem Bax hem de kaspaz-3 ekspresyon seviyelerini azaltırken Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırdığını gözlemlemişlerdir. Daha da önemlisi, umbelliferonenin MTX ile3 indüklenen insan kanser hücre hatlarının sitotoksik aktivitesini arttırdığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, umbelliferoneni sitotoksik aktivitesinin artışıyla birlikte oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozun modüle edildiği böylece de MTX'in neden olduğu böbrek hasarına karşı belirgin renoprotektif etkilere sahip olduğu belirtilmiştir.

Serbest radikaller ve oksidatif stres

Organizmalardaki hücreler çoğunlukla oksidatif dengelerini korumak durumundadırlar. Yani, serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların yok olma hızı bir denge halindedir. Oksidatif dengenin devam etmemesi durumunda hücre ve dokular serbest radikallerden zarar görebilmektedir (Şekil 7). Hücrede bu serbest radikallerin niceliği fazlaştığında veya yok olma hızında bir düşme meydana gelmesi halinde serbest radikaller ile antioksidan kaynaklı bağışıklık sistemi arasındaki denge serbest radikallerden yana gelişmektedir. Bu şekilde oksidatif stres meydana gelmekte ve bu durum dokularda zarara neden olmaktadır (Mercan 2004; Barnes 2020). Bireylerde özellikle nötrofil ve makrofaj gibi savunma hücreleri için serbest radikal niceliğinin fazlaşması işlevsel olarak gerekli olmakla beraber çoğunlukla serbest radikal çoğalması ve bunların yok olamaması, savunma mekanizması hücrelerinin dışında bulunan hücreler için çok tehlikeli olmaktadır (Halliwell *et al.* 1992; Nakai 2021).



Şekil 7. Serbest radikaller ve oksidatif hasar (Anonim 2023e)

Antioksidan ve Hücresel Antioksidanlar

Antioksidanlar hücredeki yapım ve yıkım reaksiyonlarının zehirli yan ürünü olan serbest radikallerle savaşıyor, bu radikallerin meydana getirecekleri zararları engelleyen maddelerdir. Reaktif oksijen ile azot çeşitlerinin oluşturduğu oksidatif zararları engellemek ve bu radikallerin bir kısmını inaktif hale getirmek için antioksidanlar bağışıklık sistemini destekleyici görev yapmaktadırlar. Aynı zamanda metabolizmadaki oksidan düzeyini ayarlayarak oksidan/antioksidan dengesini oluşturmaktadırlar (Lobo *et al.* 2010).

Antioksidanlar endojen ve eksojen şekllindedirler. Endojen antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere iki şekilde incelenirken; eksojen antioksidanlar da vitamin ve ilaç şeklinde yararlanılanlar olmak üzere iki kısımda incelenmektedirler. Endojen antioksidanlardan enzimatik olanlara katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz örnek verilirken, nonenzimatik olanlara da glutatyon, bilirubin, albümin, ürik asit, melatonin, koenzim Q10, transferrin ve selenyum örnek verilebilir. Antioksidanlardan vitamin olarak kullanılanlarına β -karoten, α -tokoferol, folik ve askorbik asit örnek olarak verilebilir. Kullanım alanı ilaç olanlarına ise allopürinol, oksipürinol, adenozin, nötrofil adezyon inhibitörleri, lokal anestezikler, rekombinant süperoksit dismutaz, sitokinler, mannitol, albümin, demir redoks döngüsü inhibitörleri, trolox-C, barbüratlar ve demir şelatörleri örnek gösterilebilir (Karabulut ve Gülay 2016b).

Oksidatif stres ve antioksidan cevap

Geyikoglu vd. (2019) böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olan iskemi reperfüzyon (I/R) hasarının, doğrudan oksidatif stres ile bağlantılı en çok çalışılan sendromlardan birisi olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bağlamda, antioksidan yanıtın indüklenerek hücreleri hasara karşı korumanın önemli olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada, propolis ve borik asidin

böbrek I/R hasarındaki terapötik rollerini ve olası mekanizmalarını temel araştırma ve klinik çalışmalara dayanarak değerlendirmeyi amaçladıklarını belirtmişlerdir. Araştırmalarında Sprague-Dawley sıçanları, 50 dakikalık iskemiye ve ardından 3 saatlik reperfüzyona tabi tuttuklarını ifade etmişlerdir. Hayvanları; rastgele bir şekilde kontrol grubu (karın duvarı açılıp kapatılmış), I/R grubu, propolis muamele grubu (200 mg/kg, intragastrik uygulama, iskemiden 1 saat önce), borik asit muamele grubu (14 mg/kg, iskemiden 1 saat önce intragastrik uygulama) ve propolis + borik asit muamele grubu (iskemiden 1 saat önce intragastrik uygulama) şeklinde gruplandırmışlardır. Mevcut çalışmalarında böbrek fonksiyonu, antioksidan savunma sistemi ve böbrek hasarını değerlendirmişlerdir. Ek olarak, böbrek dokusunda oksidatif stresi ve enflamatuvar yanıtı tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra immünohistokimyasal çalışmalarla renal dokuda DNA hasarını ve apoptozu değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre; I/R grubu ile karşılaştırıldığında, tek başına propolis ve özellikle propolis + borik asit gruplarında çalışılmış fonksiyonel parametrelerin belirgin bir şekilde düzeldiğini gözlemlemişlerdir. Her iki grupta da antioksidan yanıt artarken, böbrek hasarı boyutu ve apoptozisin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Diğer taraftan, 8-OHdG oluşumlarının yanı sıra malondialdehit (MDA) ve TNF- α seviyelerinin de kontrollere benzer bir şekilde azaldığını ifade etmişlerdir. Sonuç olarak; özellikle propolisin borik asit ile birlikte antioksidan, antienflamatuvar ve antiapoptotik etki göstererek I/R'nin neden olduğu böbrek hasarlarını azaltarak fonksiyonlarını iyileştirebileceğini ortaya koymuşlardır. Sonuç olarak, propolisin tek başına ve borik asit ile kombinasyonunun ciddi renal I/R hasarlarına karşı terapötik ajan olarak geliştirilebileceğini ortaya koymuşlardır.

İnflamasyon

İnflamasyon (yangı); özetle dokularda fiziksel, kimyasal ya da patojenlerce oluşturulan hasar, yara ya da yıkıma karşı oluşan fizyolojik bir tepkidir. Dokuda oluşan bu cevabın temelinde kompleks hücresel bağlantılar mevcuttur. Ayrıca farklı sinyallerle koordineleşmiş hücreler dokudaki zarara ve buna neden olan uyarıcı (mediatörler, sitokinler, aktivatörler ve inhibitörler, vs.) oluşumlara karşı durdurucu (inhibitör), azaltıcı (suprasör) veya bloke edici yanıtlar oluşturmaktadırlar. Öte yandan dokuyu iyileştiren veya tekrar şekillendiren bu önemli olaylar çeşitli kompleks hücresel ilişkilerle oluşturulmaktadır (Arulselvan *et al.* 2016).

Dokuyu onaran ve yenilenmesini sağlayan durumlarda karmaşık hücresel bağlantılarla sağlanmaktadır. Bağışıklık sisteminin kompleks ilişkiler içeren fizyolojik düzeninin zarar görmesi çok sayıda hastalığın oluşmasının en önemli nedenidir. Bu sistemin yönetiminin

sağlanması, yaraların iyileşmesi ve dokuların yenilenmesinin en önemli nedeni inflamasyondur. Bağışıklık sistemi dokuyu iyileştirmek ve savunmakla görevli olduğu halde oluşan hastalıkla organize bir şekilde işlev görmektedir. Bazen hastalığın oluşmasına neden olan birincil nedenlerden daha çok inflamatuvar yanıtın dozu önem arz etmektedir. Ayrıca bu yanıtın meydana getirdiği tesir hastalığın odağından daha da uzaklaşarak sistemsel bir şekilde yayılma gösterebilmektedir. Yanıtın şiddeti ve olay süresi birbirinden ayrı şekilde dursa da birbiriyle bağlantılıdır. Çünkü bazen inflamasyon cevabı uzun ve yıkıcı olurken bazen de kısa ve etkili olabilmektedir. İnflamasyon süreye bağlı olarak; kısa süreli olursa akut, daha uzun sürerse kronik inflamasyon adını alır. Yanıtın giderek kronikleşmesi oluşan rahatsızlığın patolojisiyle doğudan bağlantılı olmayabilir. Daha dikkatli analiz edildiğinde akut faz bir savunma mekanizması kronik faz ise yenilenme sürecidir (Makowski *et al.* 2020).

Mitaka *et al.* (2014) renal iskemi-reperfüzyon hasarının (IRI), akut böbrek hasarının yaygın bir nedeni olduğunu ve kritik durumdaki hastalarda sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Renal IRI'nın, böbrek ve diğer organ sistemleri arasında fonksiyon bozukluklarına neden olabilecek proinflamatuvar sitokinlerin serbest bırakılmasına yol açabileceğini ifade etmişlerdir. Atriyal natriüretik peptidin (ANP), natriüretik etkilerin yanı sıra anti-inflamatuvar etkilere de sahip olduğunu, kan basıncı, sıvı homeostazı ve inflamasyonun düzenleyicisi olarak önemli işlevlere sahip olduğunu vurgulamışlardır. Mevcut çalışmalarında, tedavi sonrası ANP' nin böbrek-akciğer-kalp dokuları üzerindeki etkilerini sıçan renal IRI modelinde açıklamış ve etkilerini değerlendirmişlerdir.

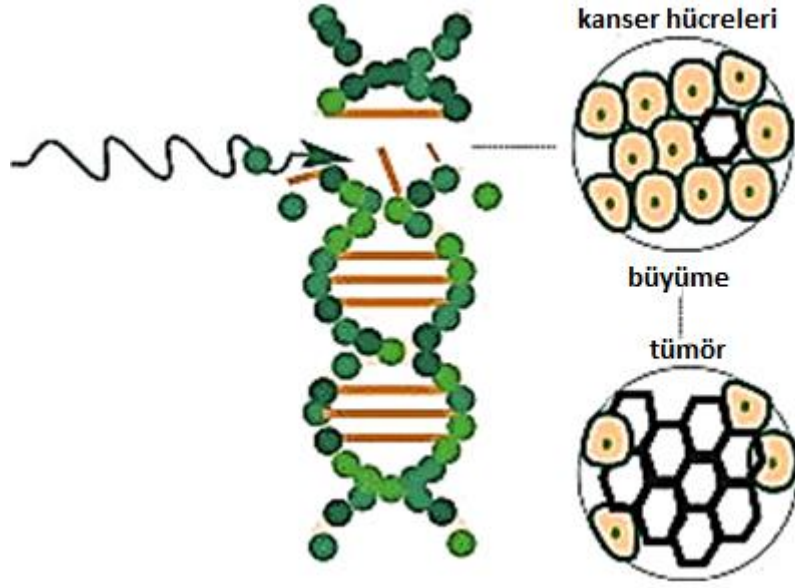
İmmünite

Moreno *et al.* (2018) çalışmalarında akışkanlığı düşük sıvı ortamındaki hücrelerin büyürken gelişmesi ve polarize olması için gerekli oksijen ve besinleri sağlayan bir süspanسیون kültür sisteminde dönen duvarlı kap (RWV) biyoreaktörü kullanarak mikro yerçekiminin hücreler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları uygulanmanın özellikle kök hücre, doku rejenerasyonu ve kanser araştırmaları alanlarında dikkat çektiğini ifade etmişlerdir. Araştırmacılar, RWV'lerde inkübe edilen immün hücrelerin bozulmuş lökosit proliferasyonu, sitokin cevapları ve antikör üretimi dahil olmak üzere çeşitli immünosupresyon özellikler sergilediklerini belirtmişlerdir. İlginç bir şekilde, stres hormonlarının hücre proliferasyonu, apoptoz, DNA onarımı ve T hücresi aktivasyonu gibi mikro yerçekiminden etkilenen hücresel bağışıklık yollarını da etkilediğini açıklamışlardır. Araştırmacılar bu yolların, hücreyi toksinlerden, patojenlerden ve radyasyondan koruyan çok önemli savunma mekanizmaları olduğunu vurgulamışlardır. Mevcut çalışmalarında araştırmacılar adrenerjik reseptörün bağışıklık sistemini düzenlemedeki önemine rağmen,

mikro yerçekiminin adrenerjik sistem üzerindeki etkisinin yeterince çalışmadığını ifade etmişlerdir. Bundan dolayı da aktiveleştirilmemiş bağışıklık hücreleri üzerinde izoproterenol (sempatomimetik ilaç), radyasyon ve mikro yerçekiminin sinerjistik etkilerini araştırmayı hedeflemişlerdir. Bu amaçla, 0.8 veya 2 Gy-radyasyonuna maruz bırakılan periferik kan mononükleer hücrelerinin RWV'lerde inkübasyonu ile sempatomimetik ilaç izoproterenol ile tedavi edilebildiğini göstermişlerdir. Karışık model regresyon analizleri ile β 2-adrenerjik reseptör geninin ADRB2 ekspresyonu üzerinde önemli sinerjistik etkilere sahip olduğunu açıklamışlardır. Radyasyonun tek başına ADRB2 ekspresyonunu arttırdığını ve mikro yerçekiminde inkübe edilen hücrelerin, normal yerçekiminde inkübe edilen hücrelere göre daha fazla DNA zinciri kırıklarına sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Radyasyona bağlı sitokin üretiminin yalnızca mikro yerçekiminde vuku bulduğunu vurgulamışlardır. En önemlisi de izoproterenol ile ön tedavinin mikro yerçekiminin neden olduğu olumsuz etkilerin çoğunluğunu önlediğini ifade etmişlerdir. RWV'lerin, yalnızca astronotlara değil, aynı zamanda bağışıklık bozukluklarından muzdarip veya radyoterapi gören hastalara da fayda sağlayan yeni düzenleyici yollar hakkında bilgi sağlamak için yararlı bir araç olabileceğini belirtmişlerdir.

Radyasyon

Eşik dozdaki radyasyonun hücrelere canlılık kazandırdığını ancak yüksek dozdaki radyasyonun oksidasyonun yükselmesine bağlı olarak olumsuz etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. Diğer taraftan, radyasyonun biyolojik tesiri DNA iplikleri üzerinde görülmektedir. Hayatın şifresi olan DNA, hücrede sarmal şekilde bulunmaktadır. Bu sarmal elektromanyetik bir düzene sahiptir. Sürekli ve yüksek dozda ışınlar bu sarmalın çözülmesine yol açmaktadır. Çözülme hayati bir kısımda meydana gelirse hücre canlılığını kaybetmektedir. Hücre kaybına neden olmayan çözümler daha zararlıdır ve bu durum hücrede mutasyona neden olmaktadır (Dörter Keskin 1998; Zhang *et al.* 2022). Birçok kanser türünün tedavisinde radyasyonun yüksek dozları kullanılarak hücrelerin yok edilmesi amaçlanmaktadır (Şekil 8). Diğer taraftan, güneşin ultraviyole ışınları da radyasyon içermektedir. Tenimize temas eden ultraviyole ışınları düşük dozda ise hormon salınımını olumlu yönde etkilemekte kemiklerimizi güçlendirmekte ve bu şekilde sağlığınıza katkı sağlamaktadır. Bu ışınların, aynı zamanda mikrop öldürücü özellikleri de bulunmaktadır (Weller *et al.* 2021).



Şekil 8. Radyasyon etkisiyle mutasyona uğramış hücrenin kanserleşmesi (Anonim 2023f)

Radyasyonun zararlı kabul edilmesi için; ışının gücü ve ışının etki süresi gibi durumlar dikkate alınmaktadır. Işın çok tesirli olsa dahi etki süresi kısa ise zararlı olmamaktadır. Fakat zayıf bir ışına uzun süre maruz kalınırsa zararlı olabilmektedir. Burada süreç çok önemlidir. Tüm hücre, doku ve organların radyasyon duyarlılıkları farklıdır. Üreme yeteneği fazla olan aktif hücreler radyasyona karşı daha hassastır ve ışınlar bu hücrelere daha çok zarar vermektedir (Şeker ve Çerezci 2000; Bennett and Khachemoune 2022). Radyasyonun en zararlı tesiri kemik iliği üzerindedir. Çünkü kemik iliği sürekli olarak hücre oluşumunu sağlamaktadır. Işın miktarı kaplıca ve güneşteki gibi az ise kemik iliğinde güçlendirici etki yapmaktadır. Bu nedenle kaplıca ve güneş ışınları anemiyi tedavi edici özelliktedir. Işınların şiddeti artarsa zararlı hale gelmektedir. Başlıca zararları; anemi, savunma hücrelerinin sayısında azalma, kemik iliğinde iflas, kan kanseri ve ölümdür (Bennett and Khachemoune 2022). Çoğunlukla yüksek miktarlardaki X ışının etkisinde kalmak bu durumlara neden olmaktadır. Daha fazla ışınlanma nedeni ise nükleer kazalar ve savaşlar sonucu oluşmaktadır. Radyasyon zararlarının en fazla gözlendiği kısım deridir. Radyasyon deride kuruluk, yanıklar ve yaralar oluşturmaktadır (Şekil 9). Radyasyonun kıllar üzerinde de tesiri fazladır. Bu etki sonucu saç dökülmeleri artmaktadır. Ayrıca radyasyon böbrek disfonksiyonları ve bağırsak delinmesi gibi durumlara da neden olmaktadır (Şeker 2000; Bennett and Khachemoune 2022).



Şekil 9. Radyasyonun deri üzerindeki olumsuz etkileri (Anonim 2023g)

Radyasyonun sağlık üzerindeki olumsuz etkileri, radyasyona maruz kalan dokunun tesir oranına göre; somatik ve genetik etkiler şeklinde, dokunun radyasyonun tesiri altında kalma süresine göre ise nonsitokastik ile sitokastik etkiler şeklinde sınıflandırılabilir (Arslan 2017; Hamada and Fujimichi 2014). Somatik etkiler hayat boyu gözlenir. Somatik etkiler, iki şekilde incelenir. Bunlar deterministik ile stokastik etkileri içermektedir (Fidan 2014).

Deterministik etkiler

Bu etkiler genellikle büyük bir beden alanına tesir ederek akut fazla miktarda doz tesiri nedeniyle hedef dokuda yüksek miktarda hücre ölümü veya hücre hasarıyla kendini göstermektedir. Dokulardaki radyasyon tesiri sonrasındaki en az doz olan eşik dozu, kliniksel olarak çok değerlidir. Eşik dozdan fazla olan dozlarının tesiri arttıkça dokunun savunma mekanizması zorlaşır ve hasar miktarı yükselir. Eşik dozun üzerine çıkıldığında; erken doku etkileşimleri, hücresel sitokinlerin salınması nedeniyle enflamatuar şekilde ya da hücre kaybıyla ilişkili reaksiyonlar şeklinde kendini göstermektedir. Geç doku reaksiyonları o dokuda oluşturulan hasarın direkt bir sonucu şeklinde ya da erken hücresel zararın bir sonucu şeklinde meydana gelmektedir (Loose and Wucherer 2021).

Sitokastik etkiler

Eşit radyasyon dozu etkisinde kalanların % 1'inde belirtilerin ortaya çıktığı doz, eşik doz diye bilinmektedir. Düşük doz seviyesinde radyasyonun tesirinde kalmanın etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Alkol ve sigara kullanma alışkanlıklarının kansere daha çok sebep olması bu sonucu desteklemektedir. Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu düşük dozlu radyasyon tesirlerinin de birkaç olumsuz etkiye sahip olabileceği düşünerek radyolojik

koruma standartlarını ortaya koymaktadır. Lineer enerji transferi (LET) veya yüksek LET çok fazla olmadığı zaman dokularda kliniksel şekilde anlamlı fonksiyonel bozukluklar meydana gelmemektedir (ICRP 2007). Deterministik tesirin erken veya akut aşamasında radyasyon hastalığı sonucu eritem ve pulmoner pnömoni, kronik aşamada ise katarakt, akciğer fibrozisi, keratozis, infertilite, fibroartropati gibi klinik sonuçlar meydana gelmektedir (Arslan 2017).

Stokastik tesirler çoğunlukla tesirden yıllar sonra rastlantı sonucu meydana gelmektedir. Stokastik tesirin şiddeti maruz kalınan doz ile alakalı değildir ve eşik değer olarak kabul görmemektedir. Fakat tesir eden doz yükseldikçe sitokastik etkinin oluşması ihtimali yükselmektedir. Örnek olarak, stokastik tesir sonucu oluşan kanser ve genetik mutasyonların fazla miktarda dozlarda dahi meydana geleceği net değildir; fakat maruz kalınan doz yükseldikçe meydana gelme ihtimali yükselmektedir (Ulanowski *et al.* 2020). Stokastik tesir sonucu oluşan lösemi, kanser ve genetik mutasyonlar, değişik bir etken tesiri ile oluşan mekanizmalarla meydana gelir. En önemli sorun zarar görmüş DNA'nın, onarılma mekanizmalarıyla tamir edilirken yanlış şekilde tamir edilerek yeni mutasyonların oluşmasına neden olmasıdır. Bu genetik farklılıklar yavru nesillere aktarılarak fetal malformasyonlara ve kalıtsal anomalilere sebep olmaktadır (Burt *et al.* 2016).

Radyasyonun tesiri altında kalan insanın germ hücreleri içindeki kromozomların radyasyonla ilişkili olarak zarar görmesi ile sonraki kuşaklarda anomaliler oluşması ya da vücut hücrelerindeki mutasyonla ilişkili olarak tümörlerin oluşması radyasyonun genetik tesirleridir. Bu tesirler stokastik tesirlerin içinde değerlendirilmektedir (Arslan 2017).

İnsanlarda radyasyonun genetik etkileri 1920'lere kadar araştırılmamıştır. Bu tarihten sonra *Drosophila melanogaster* ile yapılan araştırmalarda kalıtımla aktarılan mutasyonlar araştırılmıştır. Amerika, Almanya ve Japonya'da hayvansal deneyler ilk sırada fareler üzerinde yapılmıştır. Araştırma planlarına göre kazazede bireylerde kanser oluşumu ve bir sonraki kuşaktaki kalıtsal değişiklikler araştırılmaya hala devam etmektedir. Atom bombasından zarar gören insanların nesillerinin incelenmesi sonucunda kromozomlarda anormallikler görülmemiştir. Hayvan deneylerinde ise fonksiyon kaybı, mutasyon, malformasyon ve ölüm gibi kötü durumlar gözlemlenmiştir. Radyasyona maruziyet sonucu DNA hasarları görülebildiği gibi dolaylı şekilde uyarılma durumunda da hasarlar görülebilmektedir. Bu hasarlar DNA onarım mekanizmalarıyla tamir edilemezse hücreler ya ölür ya da mutasyona uğrar (Şekil 10). DNA'nın değişim durumu doza bağlı şekilde çok kısa sürede ya da yıllar sonra oluşabilir (Eğilmez 2009; Nagane *et al.* 2021).



Şekil 10. Radyasyonun kalıtsal etkileri (Anonim 2023h)

Radyasyonun Etki Mekanizmaları

İyonize özelliği olan radyasyon hücreler üzerinde direkt ve indirekt etki göstermektedir. Direkt özelliği radyasyonun ışıyım şeklinde direk hücredeki DNA sarmalında hasara neden olmaktadır. Bu etki hücreye göre daha yüksek miktarda doz içeren, pek çok iyonizasyona sebep olan ve yüksek lineer enerji aktarımına sahip; daha çok alfa, beta, nötron ışıyım şekillerinde görülen radyasyondur. Örnek olarak, 4 MeV’lik enerjiye sahip alfa parçacığı standart ebattaki hücre nükleusunda binlerce iyonizasyona neden olmaktadır (Arslan 2017; Danforth *et al.*2022). Çizgisel enerji aktarımı, yüklü parçacığın ışıyım yolu üzerindeki etkileşime geçtiği maddenin birim mesafesinin soğurduğu enerjinin niceliğini açıklamaktadır. Nötron, alfa, proton parçacıkları ile ağır iyonlar yüksek LET içermektedirler (3-200 keV/μm). Fotonlar, pozitronlar ve elektronlar ise düşük LET içermektedirler (0,2-3,0 keV/μm). X ve gama ışıyımı şeklinde LET seviyesi az olan radyasyonlar enerjilerini iletişime geçtikleri dokuya süratli bir şekilde aktarmadan uzun bir yol alarak daha az zarara sebep olmaktadır. Fakat LET seviyesi fazla olan radyasyon kısa mesafede süratli bir şekilde enerji transferi yaparak daha fazla zarara neden olmaktadır. LET seviyesi az iken onarılması daha kolay olan bir zincir hasarı ve nokta şeklindeki mutasyonlar fazla görülürken, LET seviyesi fazla olanlarda ise onarılması daha zor zincir hasarı ve çerçeve kayması şeklinde mutasyon gözlenmektedir. Hücre ve radyasyon etkileşiminde rölatif biyolojik etkinlikte önem kazanmaktadır. Rölatif biyolojik etkinlikte 250 keV enerji içeren X ışınının hücrede meydana getirdiği tesir standart şeklinde kabul edilmektedir. Değişik türdeki radyasyonların biyolojik zarar meydana getirme gücünü karşılaştırmada faydalanılan Rölatif biyolojik etkinlik (RBE), radyasyonun tesir ettiği doku veya hücrenin şeklinden, dokunun fizyolojik özelliklerinden ve

doz süratinden etkilenmektedir. Çoğunlukla LET yükseldikçe de yükselmektedir. Alfa ve beta ışınımlı şeklinde yüksek LET'li radyasyona sahip RBE'de yüksek, X ve gama ışınımlı şeklinde düşük LET içeren radyasyona sahip RBE'de düşüktür. Netice itibariyle; alfa ve beta ışınımları yüksek nüfuz yeteneğine sahip olmadıklarından, rölatif olarak zararı daha düşüktür. Alfa ve beta ışınımlarının düşük nüfuz yeteneğine sahip olmaları nedeniyle derimiz daha çok alfa ve beta emisyonu şeklinde çevresel hasar kaynaklı ışınımlara karşı bedenimizi koruyabilmektedir. Direkt olmayan etkide ise iyonizan radyasyon, direkt DNA ile iletişim kurmadan hücredeki moleküllerle iletişim kurarak serbest oksijen radikalleriyle DNA da zarar oluşturmaktadır. Örneğin hücredeki su moleküllerinin radyoliziyle önce hidrojen peroksit daha sonra oksijen radikallerinin oluşmasını sağlamaktır. Bu oksijen radikalleri DNA alt birimleri ile iletişime geçerek çeşitli zincir kırılmalarına neden olmakta ya da büyük moleküllerle iletişime geçerek bazlarda hasar meydana getirmektedir. Zincir hasarı az ise hücrenin yok olmasına sebep olmaz; fakat kromozomların fazla hasar görmeleri çoğunlukla onarılsa dahi yeni nesillerde ölümle sonuçlanabilmektedir. Radyasyon tesiri ile yapısı değişikliğe uğrayan çok sayıda molekülün görevini benzer moleküller yapmaktadır. Bu sebeple hücrede radyasyon sebebiyle ciddi bir zarar oluşmazken, DNA gibi komütatör molekül diye tanımlanan büyük moleküllerde meydana gelen farklılıklar hücreyi direkt olarak etkilemektedir. Eğer DNA'daki zarar tamir edilmezse, bu zarar, kademesi oranınca genetik mutasyona yol açarak kanser oluşumuna ya da hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Çoğunlukla maruz kalınan radyasyonun niceliği, çeşidi ve süresi iyonize radyasyonun sağlık üzerine tesirini belirlemektedir (Niu and Zhang 2021; Saleh and Hassan 2023).

Radyasyondan korunma

Radyasyonun hasar veren tesirlerinden korunmak için, ulusal ve uluslararası müesseselerin belirlediği standartlarda çalışma ortamları ve çalışma koşulları ortaya koyulmuştur. Koruyucu giysi giymek ve koruyucu ekipmanların kullanılması çalışan sağlığı için ehemmiyetlidir (Tsai and Chien 2022).

Radyasyondan korunma nedeni ile Radyolojik Korunma Uluslararası Komisyonunun saptadığı ilkeler, yurdumuzda 24.3.2000 zamanlı 23999 sayılı resmi gazetede yazılan radyasyon güvenliği talimatnamenin ilk kısmında irdelenmektedir. Bu ilkeler; gereklilik, optimizasyon ve doz sınırlamasından oluşmaktadır. Tatbik etmenin zararı faydasından fazla ise zararlar dikkate alınarak radyasyon uygulamasına müsaade edilmektedir. Bütün uygulamalarda yerinde bir tıbbi uygulama mutlaka olmalıdır. Örneğin hamilelerde röntgen uygulaması yerine ultrason uygulaması yeterliyse röntgen uygulaması seçilmemelidir. Radyasyon kullanımında ışınlamalar için en yüksek doz yerine en düşük doz uygulanmalıdır.

En düşük hasta dozu hastalığın belirlenmesi için olası en az dozdan daha fazla radyasyon uygulanması anlamına gelmektedir. Böylece, hastaya uygulanan dozun en az düzeyde olması ilkesine uyum sağlanmış olur. Bütün radyasyon etkilerinin radyasyon riski bulundurduğu var sayılarak hasta dozları en az seviyede tutulmaktadır. Fazla doz görüntülemeyi daha iyileştirmediği kalitesini artırmadığı gibi tanısal performansı da artırmamaktadır. Kararlaştırılan doz sınırlarını geçmeden ışınlama yapılarak kişilerin ve toplumun korunması amaçlanmaktadır. Skopi çekimlerinde çok görüntü çekmek yerine yeterli görüntüleri yeterli dozlarda uygulayarak hastayı korumak hedeflenmektedir (Huda 2010).

Doz Sınırlaması: Tıbbi ışınlamalardan başka, müsaade edilen bütün ışınlamaların niçin meydana geldiğiyle alakalı organ ya da dokudaki eşdeğer doz ile etkin doz, bu tüzüğün 10. maddesinde sunulan yıllık doz limitini geçmemektedir. Yıllık doz sınırları Radyolojik Korunma Uluslararası Komisyonu tarafından izin verilen sınır doz, kişinin yaşamı süresince stokastik ya da deterministik tesire maruz kalmayacağı doz diye adlandırılmaktadır. Radyasyonla uğraşanların tesirli doz değerleri bir yılda 50 Msv, beş yılda yaklaşık 20 Msv'nin üzerinde olmamalıdır (Dawood *et al.* 2021).

Radyasyondan korunmak için temel uygulamalar;

Zaman: Radyasyona maruz kalınan doz miktarı süre ile direkt ilgilidir. Bu nedenle radyasyon kaynağının olduğu yerde harcanan zaman çoğaldıkça dokudaki absorpsiyon yükseleceği için zamanın azaltılması önemlidir. Hasta için sürenin azaltılması gerekli olduğundan, skopi çekimlerinde doz niceliği çok önemlidir. Işınlama süresinin azalması da radyasyonun negatif etkilerini düşürmektedir.

Mesafe: Radyasyon saçan aletlere yaklaştıkça maruz kalınan doz da fazlalaşacağından mesafenin yükselmesi çok önemlidir. Cihazlardan uzaklaştıkça ters orantılı şekilde emilen doz düşecektir.

Zırhlama: Radyasyonun çeşidine, cihazın türüne, enerjisine, şiddetine göre elverişli materyal kullanımı ve elverişli kalınlıkta zırhlama dikkate alınmak zorundadır. İyonlaştırma özelliği olan radyasyonun madde ile iletişimi her bir iyonlaştırıcı radyasyon çeşidi için farklı olup, bu radyasyondan koruyucu malzemelerle tesirli bir şekilde korunulabilmektedir (Kaya 2013; Kang *et al.* 2019).

Radyasyondan korunmak için kullanılan ekipmanlar;

Dozimetre

Radyasyon güvenliği yönünden kişisel beden dozunun belirlenmesi “personel monitoring” olarak adlandırılmaktadır. Bu hedefle radyasyon kaynaklarıyla uğraşanların ne derece doza maruz kaldıklarını belirlemek ve kanunda izin verilen sınırlara dâhil etmek için geliştirilmiş aletlere dozimetre denilmektedir. Radyasyonlu ortamlarda çalışan kişiler bireysel dozimetre kullanmak zorundadırlar. Kontrol dozimetreleri alet kumanda birimlerine konularak bu bölgelerin radyasyon dozu da belirlenmektedir. Kurumlarca dozimetrelerin sağlanması, doz izlenimi ile doz kaydı kanunda da bulunmaktadır. Dozimetre kullanan personeller, kişisel sıhhatini koruduğu gibi yüksek dozda radyasyona maruz kaldığında, kurumda bu durumun nedenleriyle alakalı inceleme yapılabilir. Doz takiplerinde üst sınır aşılsa çalışanlara sağlık izni verilerek, radyasyon alanından uzaklaşması sağlanmaktadır. Kullanım hedeflerine göre dozimetreler şu şekilde gruplandırılır: Film Dozimetreler, Termoluminesan Dozimetreler, Gazla dolu dedektörler ve Sintillasyon taraması (Kaya 2013; Alyani and Geraily 2022).

Kişisel koruyucular

İşin vasfına göre koruyucu kıyafet giyilmeli, denetimli sahalarda da bu mecburiyeti belirten uyarıcı işaretler olmalıdır. Skopi ile girişimsel radyolojik uygulamalar sırasında, çalışanlar içerde olacaksa mutlaka kurşun önlük, tiroit koruyucu, gonad koruyucu, kep ve kurşun eşdeğer gözlük gibi koruyucu kıyafetler giymelidirler. Çekim alanında ise koruyucu set bulundurularak çalışanlarla arada mesafe olması sağlanmalıdır. Röntgen ve tomografi şeklinde çekimler sırasında kumanda alanı ve setle ayrılmış kısım olan alanlarda koruyucu kıyafet mecburi olmayıp, çalışanın seçimine bırakılmaktadır. Nükleer tıp benzeri radyofarmasötik ilaç aktarılan ünitelerde koruyucu eldiven kullanılmalıdır. Koruyucunun türü ve eni uygulamanın türüne göre farklılık göstermektedir. Röntgen aletlerinde 0,25 mm eninde kurşun uygunken, girişimsel radyolojide 0,5 mm eninde kurşun olmalıdır. Koruyucu giysinin türü ve kurşunun eni uygulanan işlemlere uygun olmalıdır. Hastaya yardım nedeniyle temasta olan sağlık personeli ve hasta refakatçilerine koruyucu giysi verilmesi, organlarının korunması açısından önem arz etmektedir (Tsai and Chien 2022).

Radyasyondan korunmada görev alan komite ve kuruluşlar;

Radyasyon Güvenliği Komiteleri iyonlaştırıcı radyasyon kaynaklarının yer aldığı kurumlarda çalışanların, hastaların, toplumun ve çevrenin radyasyondan muhafaza edilmesi, radyoaktif kaynakların güvenlik ve emniyeti için oluşturulan komitelerdir. Bu komitelerin

faaliyetleri var olan aletlerin lisans ruhsatlarının temin edilmesi ve radyasyon sahalarının düzenlemeleri gibi organizasyonları kapsamaktadır. Ayrıca komiteler, personelin dozimetre ve bireysel koruyucu donanımlardan faydalanması için maddi desteğin verilmesi ve gerekli eğitimin uygulanmasına yönelik konularda yönetsel etkinliklerde de bulunmaktadır. Diğer taraftan da bu komiteler doz izlemlerinin rutin şeklinde yapılarak çalışanlara bu alanda bilgi aktarımını sağlamakla görevli olup doz sınırının aşılması durumunda çeşitli tedbirler almakla görevlidir. Yine bu komiteler denetimli ve gözetimli sahalar için önemli düzenlemeler yaparak levha ve işaretleri bulundurmaya mecburi kılar. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği'ne göre çalışanların sağlık izinlerinden faydalanmasını da bu komiteler sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, bu komiteler radyoaktivite ve radyasyon doz tespitlerini hesaplayarak kaydını oluşturmaktadır. Tehlike ve acil durum şeklinde olağanüstü durumlar için yönerge oluşturarak, bu vaziyette akışı sağlamak ve bu durumların meydana gelmemesi için tedbirler almaktadır (González 2004).

Radyasyonun tehlikeli etkilerinin bulunması ile riskler ve tehditler için tedbir alınmakta ve bu riskleri kontrol edici mekanizmaların yaşama aktarılması gerekli hale gelmektedir. Bu nedenle 1928 yılında Stockholm'de düzenlenen bir toplantıyla "Uluslararası X-Işını ile Radyasyondan Korunma Komitesi kurulmuş ve bu kuruluşun 1950 yılında önemi arttırılarak "Radyolojik Korunma Uluslararası Komisyonu" adını alarak çalışmalarına devam etmektedir. Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı, Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümü Komitesi gibi uluslararası çoğu teşkilat iş birliği şeklinde çalışmalar yapmaktadır. Bu çalışmaların hedeflerinden bazıları; radyasyondan korunma ölçütleri, terminoloji, ölçüm yöntemleri ile iyonlaştırıcı radyasyonun tıbbi tanılama ve iyileştirmede kullanılması, teknoloji alanındaki ilerlemeler, kişilerin ve tür topluluklarının radyasyondan etkilenmemesinde güvenli uygulamaların yapılabilmesi için uluslararası görüş geliştirmek ve iletmeştir. Yurdumuzda ise Türkiye Atom Enerjisi Kurumu teftiş edici ve belirleyici görev üstlenmektedir. Radyasyon saçan aletlerle çalışmak için Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Radyasyon Güvenliği tüzük maddelerinin tatbik edilmesi ve şartların uygulanması gerekmektedir. İlgili tüzükler bu yasayla ilişkili şekilde hazırlanmış ve pratiğe de aktarılmıştır (Öksüz 2012; Wagner 2020).

Radyasyon ve sinyal yolları

Gu *et al.* (2020) ultraviyole A (UVA) radyasyonunun (320-400 nm aralığı), deri hücresi mikroçevresinde cilt hasarına, foto yaşlanmaya (erken cilt yaşlanması) ve kansere yol açan zararlı sonuçları tetiklediğini ifade etmişlerdir. Hücre içi ROT'nin birikmesinin bu etkide önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Kozmetik sağlık ve yaşam kalitesindeki hızlı

ilerleme ile birlikte güvenli ve yüksek etkili fitokimyasalların kullanımının güncel bir ihtiyaç haline geldiğini vurgulamışlardır. *Zingiber zerumbet* rizomlarından elde edilen doğal bir seskiterpen olan Zerumbone'nin (ZER), faydalı etkileri ile tanınmış bir bitki olduğunu açıklamışlardır. Çalışmalarında, ZER'nin (2-8 μ M) UVA radyasyonuna (3 J/cm²) karşı anti foto yaşlanma ve dermatoprotektif etkilerini araştırdıklarını ve insan derisinin fibroblast (HSF) hücrelerinde altta yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmayı amaçlamışlardır. Araştırma sonuçlarına dayanarak düşük dozdaki UVA maruziyetinden önce ZER tedavisinin, hücre canlılığını arttırdığını ifade etmişlerdir. UVA ile indüklenen ROS üretimine paralel olarak MMP-1 aktivasyonu ve kollajen III proteininin bozulduğunu ancak ZER tarafından bu inhibisyonun bastırıldığını açıklamışlardır. Bunun nedeninin AP-1 (c-Fos ve c-Jun) translokasyonunun inhibisyonu olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca ZER'in UVA'nın neden olduğu SA- β -galaktosidaz aktivitesini hafiflettiğini vurgulamışlardır. Üstelik ZER tarafından antioksidan gen ifadelerinin, HO-1 ve γ -GCLC'nin doza veya zamana bağlı artışı ile Nrf2'nin artan ekspresyonunun yanı sıra azalmış sitozolik Keap-1 ekspresyonları ile de ilişkilendirildiğini belirtmişlerdir. ZER'in dermatoprotektif özelliklerinin altında yatan mekanizmanın değişen lusiferaz aktivitesine (ARE) bağlı olarak Nrf2/ARE yoluyla açıklanabileceğini ifade etmişlerdir. İnsan deri hücrelerinde (HSF) ZER'in farmakolojik inhibisyonuna nükleer Nrf2 aktivasyonu ve Nrf2 translokasyonunun bastırılması ile ayrıca ERK, JNK, PI3K/AKT, PKC, AMPK, kazein kinaz II ve ROS sinyal yolları gibi çeşitli sinyal yolları ile aracılık edildiğini doğrulamışlardır. Diğer taraftan, artan bazal ROT seviyelerinin ve Nrf2 translokasyonun ZER aracılı Nrf2/ARE sinyal yolunda çok önemli bir sinyal olarak görüldüğünü belirtmişlerdir. Aynı zamanda, ZER'in Nrf2'nin yokluğunda UVA kaynaklı ROT oluşumunu baskılayamadığını Nrf2 yokluğunda yaptıkları çalışmalarla kanıtladıklarını açıklamışlardır. Bu çalışmayla UVA'nın neden olduğu erken cilt yaşlanmasının tedavisinde ZER'in cilt koruması ve/veya cilt bakım ürünlerinin hazırlanması için arzu edilen bir gıda takviyesi olarak değerlendirilebileceği sonucuna ulaşıldığını açıklamışlardır.

Radyasyon oksidatif stres ve inflamasyon

Ma *et al.* (2019) taurinin (2-aminoetansülfonik asit), antioksidan ve antienflamatuar etkilerinin yanı sıra birçok önemli etkiye sahip kükürt içeren bir organik asit olduğunu belirtmişlerdir. İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın, ışınlanmış hücrelerde serbest radikaller ve ROT ürettiğini ve serbest radikal oluşumunun oksidatif strese yol açtığını ifade etmişlerdir. Radyasyon nefropatisinin, ROT ve sitokinlerin sorumlu olduğu inflamasyona dayalı bir süreci içerdiğine vurgu yapmışlardır. Radyasyonun farklı dozlarının böbreklerde

apoptoz, iltihaplanma ve artan oksidatif strese neden olabildiğini belirtmişlerdir. Oksidatif stresin hem iyonlaştırıcı radyasyona hem de inflamasyona maruz kaldıktan sonra böbrek hasarına neden olduğunu açıklamışlardır. Bu derlemede, taurinin çeşitli böbrek hastalıklarına karşı koruyucu etkisini ve radyasyon nefropatisinin hafifletilmesindeki potansiyel etkilerini açıkladıklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca X ışınlarının böbrekte taurin ve TauT ifadesini azalttığını da belirtmişlerdir. Taurin uygulamasının ise radyasyona maruz kaldıktan sonra böbrekte taurin ve TauT ekspresyonundaki azalmayı baskıladığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, taurinin, radyasyonun neden olduğu böbrek hasarının hafifletilmesine önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini açıklamışlardır.

Radyasyon ve bitkisel tedaviler

Farhood *et al.* (2018) kanserin dünya çapında ikinci sırada ölüm nedenlerinden birisi olduğunu ifade etmişlerdir. Kemoterapi ve radyoterapinin, kanser tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemler olduğunu vurgulamışlardır. Deneysel çalışmalar, inflamasyonun tümörün direnci, kemoterapi ve radyoterapi sonrasında çeşitli yan etkilerin ortaya çıkmasında merkezi bir rol oynadığını açıklamışlardır. Radyoterapi ve kemoterapiden kaynaklanan inflamasyonun dermatit, mukozit, pnömonit, fibröz ve kemik iliği toksisitesi gibi olumsuz olaylardan sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Kronik inflamasyonun, tedaviden yıllar sonra sekonder kanserlerin gelişmesine de yol açabileceğini de rapor etmişlerdir. Radyoterapi veya kemoterapiden sonra kronik enflamatuvar reaksiyonları hafifletmek için nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar gibi bir dizi anti-inflamatuvar ilaç önerildiğini ifade etmişlerdir. Kurkuminin, iyi bilinen bitkisel anti-inflamatuvar ajanlardan birisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmaları sonucunda, kurkumin'in radyoterapi ve kemoterapi sırasında ve sonrasında inflamasyonun kontrol altına alınabilmesine yardımcı olabileceğini rapor etmişlerdir. Kurkuminin hedeflerinin siklooksijenaz-2, indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve NF- κ B gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler olduğunu ve böylece de proinflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin salınımını azaltarak doku hasarının iyileşmesi ile sonuçlanan kronik serbest radikal üretimini baskıladığını tespit etmişlerdir. Kurkuminin ayrıca NF- κ B'nin modülasyonu ve aşağı regülasyon sinyal kaskadı yoluyla anjiyogenezi, tümör büyümesi ve metastazı azaltabileceğini belirtmişlerdir. Diğer taraftan kurkuminin düşük toksisitesinin, normal dokulardaki sitoprotektif etkileriyle bağlantılı olduğunu ifade etmişlerdir. Böylece araştırmacılar bu fitokimyasalın tümör hücrelerini radyoterapi ve kemoterapiye duyarlı hale getirme kapasitesi ile birlikte koruyucu etkisinin onun kanser tedavisinde bir adjuvan olarak kullanımı için potansiyel bir aday olarak önerilebileceği teklifinde bulunmuşlardır. Bunun yanı sıra dermatit ve mukozit gibi radyoterapi sırasında oluşan akut inflamatuvar reaksiyonlar

için de kurkuminin gl etkinliğinin olduğunu gösteren klinik çalışmalardan elde edilen kanıtların da bulunduğunu ifade etmişlerdir.

da Silva *et al.* (2020) ultraviyole radyasyon türlerinin A ve B (UV) (sırasıyla 400–315nm ve 315–280nm), cilt hasarlarına neden olduğunu ve bu türlerin güneş ışığında bulunan ana bileşenler olduğunu ifade etmişlerdir. *Arnica montana*'nın, lezyonları önleyebilen veya iyileştirebilen anti-inflamatuar, iyileştirici ve analjezik özellikler içermesi açısından geniş çapta araştırılan bir bitki olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmalarında, Sprague-Dawley sıçanlarda UVB'nin neden olduğu cilt hasarlarından sonra *Arnica montana*'nın topikal uygulamasının terapötik etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir.

Radyoterapi

Radyoterapi, kanser tedavisinde uygulanan öncelikli yöntemlerdendir. X ışınlarının bulunması ve sonrasında doğal radyoaktivitenin keşfiyle birlikte 19. yüzyılın son yıllarından itibaren tıbbın güncel ilgi sahası olarak oluşmuş ve yıllarca teknolojiyle birlikte ilerlemiştir. Tarihsel açıdan incelediğimizde radyoterapi, radyolojinin bir bölümü şeklinde diagnostik radyoloji ile beraber oluşup, ilerlemektedir (Gong *et al.* 2021). Başka bir deyişle radyoterapi, iyileştirme gayesiyle fazla enerji içeren radyasyonun uygulandığı bilim dalıdır. Radyoterapi, fazla seviyede enerji aktaran X ışınları veya partiküllerinin tercih edilerek uygulanan bir iyileştirme şekliidir (şekil 11). Radyoterapinin en öncelikli amacı ise; seçilmiş tümör hacmine, tümörü kuşatan sağlıklı dokuya en az hasar verecek şekilde, en doğru şekilde hesaplanmış radyasyon dozunu bulmak ve buna bağlı olarak tümörün içindeki sağlıksız hücreler ve hücre bölünmelerini ya da artışlarını devamlı olarak önlemek, hayat standardını yükseltmek, tümörün kaybolmasını sağlamak ve kanserli hastanın yaşamını uzatmaktır (Doğan 2013; Schick *at al.* 2021).



şekil 11. Radyoterapi cihazı (Mallum *et al.* 2022)

Radyoterapide Kullanılan Radyasyon Çeşitleri

Foton radyasyon (X- ışınları ve Gama ışınları)

Yük ve kütle içermeyen, az doğrusal/lineer enerji transferine sahip elektromanyetik ışınlar diye bilinirler. X-ışınları, elektronları süratlendirip fazla atom numaralı amaca çarptıran doğrusal süratlendiriciler ile üretilirken; gama ışınları, kobalt-60, radyum gibi radyoaktif maddelerin bozunmasından meydana gelmektedir (Behrens 2022).

Parçacık içeren radyasyon (Elektron, Proton ve Nötron ışınları)

Düzenli uygulanan radyoterapi tedavisinde genellikle elektron ışınları kullanılmakta ve dokuların derinlerine giremedikleri için özellikle beden yüzeyine yakın tümörleri iyileştirmek amacıyla bu uygulamadan faydalanılmaktadır. Proton ışınları, dokulardaki emilim profili sayesinde daha iyi doz dağılımı sağlamakta ve sağlıklı dokulara daha az hasar verirken tümörde en yüksek enerji birikmesine neden olmaktadır (Laramore 2009; Mishra and Luderer 2019). Nötronlar ise fotonlardan daha çok DNA zararına sebep olmakta, fakat nötron partiküllerinin oluşturulmasındaki zorluk sebebi ile klinik uygulamaları kısıtlı gözükmektedir. Karbon gibi iyonlar barındıran radyasyon ışınları fazla kütle içermeleri sebebiyle radyasyona dayanıklı kanserlerde, örneğin sarkomlar, renal hücreli karsinomlar, melanomlar ve glioblastomlarda fazla etkili olmaktadır (Jiang *et al.* 2019).

Radyoterapinin Faydaları ve Zararları

Radyasyon, kanser hücrelerini öldürmek için uygulanan fiziksel bir ajandır. Uygulanan radyasyon iyonlaşmaya (elektrik yüklü parçacıklar) neden olduğundan iyonlaştırıcı radyasyon diye de adlandırılır ve nüfuz ettiği dokuların hücrelerinde enerji depolanmasına yol açarak etkiler oluşturmaktadır. Bu depolanan enerji, kanser hücrelerini yok edilebilir ya da kanser hücresi kaybıyla neticelenen genetik farklılıklara sebep olabilir. Fazla enerjili radyasyon, hücrelerin kalıtsal materyaline hasar vermekte ve bu şekilde bölünme ve artış özelliklerini önleyebilmektedir. Radyasyon kanser hücrelerine hasar vermekle beraber sağlıklı dokuya da hasar verebilmektedir. Radyoterapinin hedefi sağlıklı dokuya en az zarar vererek tümörlü dokuda en fazla etki meydana getirmek ve kanser hücrelerinin artışını önleyerek onları yok etmektir. Normal sağlıklı dokular radyoterapinin tesiri ardından kendilerini çabuk bir biçimde tamir edebilirken, kanser hücreleri meydana gelen zarar karşısında kendilerini onarmada sağlıklı hücreler kadar iyi değildir ve bu da kanser hücrelerinin yok olmasını sağlamaktadır (Begg *et al.* 2011) Radyasyonun biyolojik tesiri direkt transfer edilen enerji aktarımına, totalde uygulanan doza, fraksiyon oranına ve dokunun radyasyon duyarlılığına bağlı olarak değişmektedir (Baskar 2010). Radyasyonun hücredeki

amacı DNA'dır. Radyasyon DNA'ya direkt veya indirekt şeklinde tesir etmektedir. İndirekt şeklinde hücrenin sitoplazmasındaki suyun iyonize hale gelmesi sonucu meydana gelen serbest radikaller ile DNA'da zarar oluşturmaktadır. DNA'da meydana gelen zarardan ve hücre kaybından en fazla DNA çift zincir kırıkları sorumludur. Neticede radyasyon iyileştirmesinin temel hedefi, kanser hücrelerini artma potansiyellerinden mahrum bırakmak ile sonunda kanser hücrelerini yok etmektir. DNA'sı onarılamayacak kadar zarar görmüş kanser hücreleri çoğalmayı durdurur ve yok olur. Hücrede enerji reaktif oksijen radikalleri depolanması ile moleküler farklılıklar başlar, DNA zararı oluşur, lipid ve proteinler zarar görür ve transkripsiyon faktörleri aktive şeklinde hücre içi sinyal yollarını başlatmaktadır (Schmidt-Ullrich *et al.* 2000).

Kanser Tedavisinde Uygulanan Radyoterapi ve Çeşitleri

Radyoterapi üç biçimde uygulanır. İlki ve en çok tercih edileni yüksek enerjili ışınların (foton, proton ve parçacık radyasyonu) eksternal şekilde gerçekleştirildiği radyoterapidir. Diğeri ise; brakiterapi şeklinde isimlendirilen ve bedene iğne veya kateter kullanılarak uygulanan internal radyoterapidir. Üçüncü ise çoğunlukla nükleer tıpta tercih edilen bir radyoizotop enjeksiyonu ile kan dolaşımına sistemik biçimde radyasyon ileten radyoizotop iyileştirmelerdir (Baskar *et al.* 2012).

Fraksiyonel radyoterapi

Takip eden seans ve dozlarda verilen radyoterapiyi açıklar. Kanser hücresi ve sağlıklı hücrenin radyoterapiye karşı çeşitli tepkileri ölçüt alınarak 1920'lerde bulunmuş ve sağlıklı hücreleri yok etmeyen radyasyon zararının tamirine dayanan uygulamadır (Bernier *et al.* 2004).

Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT)

Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntülemesiyle tümörün lokalizasyonuna göre en uygun ışın ile tesir oluşturmayı ve ayrıca önemli organları korumayı hedefleyen bir uygulama çeşididir (Baskar *et al.* 2012).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi

Tümörün biçimine göre düzensiz ve değişen konsantrasyonlarda radyasyon dozlarının uygulandığı en önemlisi de hayati organların radyasyondan muhafaza edilmesine olanak sağlayan radyoterapi çeşididir. Bunu; ters yazılım planlaması ve radyasyon ışınlarının bilgisayar kontrollü yoğunluk modülasyonu ile oluşturulan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

uygulaması; baş-boyun kanserlerinde, prostat ve jinekolojik kanserlerde terapötik etkiler sunan teknolojik açıdan önemli bir tedavi şekli olarak görülmektedir (Baskar *et al.* 2012).

Görüntü rehberliğinde radyoterapi

Tedavi sınırları azaldıkça ve tümörün diferansiyasyonu yükseldikçe tümörlü dokunun gözden kaçırılması ve önemli organlara hasar verme ihtimali yükseldiğinden radyoterapi öncesi ve radyoterapi uygulanırken değişik yöntemler ile hedef lokalizasyonun saptanması ve kanserli dokunun iyileştirilerek sınırlarının azaltılmasını hedefleyen bir yöntem olup sağlıklı dokulara uygulanan dozların düşürülmesi en önemli avantajıdır (Baskar *et al.* 2012).

Stereotaktik beden radyoterapisi

Stereotaktik beden radyoterapisi, çok yüksek dozlardaki radyasyonun farklı konsantrasyonlarda birçok ışın demetinin uygulanarak ve değişik açılardan hassasiyetle bedendeki tümör alanına yönlendirilerek az fraksiyonda verildiği üst düzey radyoterapi uygulamasıdır (Rich *et al.* 2022).

Radyoterapi Hasarlarına Karşı Kullanılan Koruyucu Tedavi Yöntemleri

Radyoterapinin hedefi; sağlıklı hücrelerde meydana gelecek zararı en aza indirerek kanserli hücreleri yok etmektir. Radyasyon hücredeki DNA molekülünü zarara uğratmaktadır. Hasar görmüş hücre, DNA'sını onaramazsa ölür ve hücre çoğalamaz. Bu noktada radyoterapinin amacı kanserli hücreyi yok edebilecek seviyede vücuda en az zarar vermektir. Ancak radyasyon sağlıklı hücrelere de zarar verebildiğinden istek dışı yan etkiler oluşturmaktadır (Sancar 2004; Schick *et al.* 2021).

Radyasyon hasarlarının oluşumunda serbest radikallerin etkisi fazladır. Bu radikallerin etkilerinin azaltılması için antioksidan miktarının artırılması ve ayrıca ürik asit ve askorbik asit benzeri antioksidanların vücuda alınması gerekmektedir (Karbownik and Reiter 2000; Akbari *et al.* 2022).

Radyoprotektif kimyasallar genel olarak dört sınıfta ele alınırlar. Bunlar; anestezi ilaçlar, analjezikler, Thiol ve sülfür bileşikler, trankilizanlar gibi farmakolojik ajanlar, WR-2721 (amifostin) ve WR-1065 (amifostin benzeri radyoterapinin etkilerini azaltmak için kullanımda olan ajan), Vitamin E, C ve glutatyon gibi diğer radyoprotektif bileşiklerdir (Benkoviç *et al.* 2009; Munjal and Gupta 2023). En iyi gözlemlenen radyasyon koruyucular siteamine ve sistein gibi içeriğinde sülfidril bulunan maddelerdir. Fakat bu maddelerin kullanımında kusma gibi önemsiz yan etkilerin yanında toksik özelliğe sahip güçlü yan etkiler de gözlemlenmektedir. Radyoterapi veya radyasyondan etkilenilmesi durumunda

oluşabilecek yan etkilerin en aza indirilmesi, kullanılan radyasyon koruyucuların nasıl olduklarına ve nasıl kullanıldıklarına bağlıdır (Benkoviç *et al.* 2009).

İyi bir radyoprotektif ajanda bulunması gereken özellikler şu şekildedir; radyasyondan kaynaklı yan etkileri önleyebilir olmalı, organın büyük bir kısmını koruyabilmeli, uygulama şekli kabul görmeli, toksisite ve protektif aralığı kabul edilebilir olmalıdır. Aynı zamanda, tespit edilen dozu ve aktif ürün özelliği sabit olmalı, hasta ve kullanan personel için öteki ilaçlarla büyük bir uyum göstermelidir (Peters and Vjigh 1995; Munjal and Gupta 2023).

Radyoterapiye karşı korunma amacıyla geliştirilmiş Amifostin, Amerika Birleşik Devletlerine ait Walter Reed Ordu Araştırma Enstitüsünde 1950 yıllarında nükleer kaynaklı toksisiteyi gidermek ve aynı zamanda kemoterapi ve radyasyonun zararlarını azaltmak amacıyla kullanılmaya başlanmış etkili bir radyoprotektif ajandır. Bu ilacın hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda normal dokulara hızlı bir şekilde nüfuz ettiği ancak tümörlü dokuya daha yavaş nüfuz ettiği tespit edilmiştir (Peters and Vjigh 1995; Bahat vd. 2022). Maling yapılı dokularda Alkalen Fosfataz ekspresyon seviyesinin düştüğü görülmüştür. Sunulan veriler tümör hücrelerinde düşük dozlarda ilaç alımının gerçekleştiğini göstermiştir. Böylece ilacın normal dokuları koruma özelliğinin tümörlü dokuya göre 100 kat daha fazla olduğu anlaşılmıştır (Yuhas 1980; Bahat vd. 2022). Amifostinin ağız yoluyla alınması durumunda etkinliği ortaya çıkmamaktadır. Kemoterapi veya radyoterapiden 20-30 dk önce alınması normal dokuların korunabilmesi adına gereklidir (Kouvaris *et al.* 2007; Bahat vd. 2022). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, amifostinin koruyucu özelliğinden yararlanmak için radyoterapi ya da kemoterapiden 15-30 dk önce her gün 200 mg/kg dozda, minimum 3 dakika ve intravenöz uygulanmasının faydalı olacağı kanaatine varmışlardır. Doza bağlı oluşan yan etkiler; düşük tansiyon, bulantı, hıçkırık, kusma, uyuşukluk, ağızda hissedilen metalik tat, vücut ısısının artması ve vücutta döküntü gibi durumlardır (Radford and Murphy 1994; Bahat vd. 2022). Amifostinin tolere edilebilme durumu yüksektir. Preklinik araştırmalar sonucunda amifostinin sadece radyasyondan değil aynı zamanda nefrotoksik, myelotoksik ve nörotoksik yan etkiler için de koruyucu özelliği bulunmaktadır. Amifostinin kemoterapi sonucu gelişen karsinojen ve mutajen durumlara karşı da koruyucu olduğu bulunmuştur (Schuchter 1996; Bahat vd. 2022).

Radyoterapiye bağlı kalp hasarı

Perikard, miyokard, kalp kapakları, ileti mekanizması ve koroner arterler radyasyon hasarlarına hassas olup değişik şekillerde etkilenmektedirler. Esas mekanizma interstisyel fibrozis oluşmasıdır. Kalp kapaklarında yetmezlik ya da darlık, erken ateroskleroz oluşması, restriktif ventrikül disfonksiyon, konstriktif perikardit gibi bulgular doza ve radyasyon

maruziyetinden sonra geçen zamana bağılı olarak gelişebilmektedir. Nitekim radyasyon dozu <20 Gy olan hastalara kıyasla >20 Gy olan hastalarda koroner arter rahatsızlığı riski 6 kat daha fazla görülmüştür (Lipshultz *et al.* 2013; Truong *et al.* 2014).

Radyoterapi ve bitkisel destekler

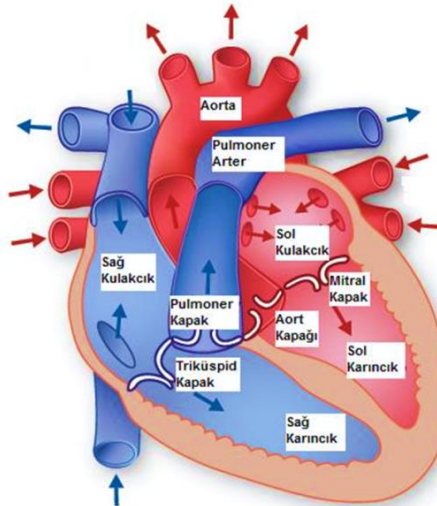
Radyasyonun ardından inflamasyona yol açan temel kaynak reaktif oksijen radikalleridir. Endojen fizyolojik antioksidan mekanizmalar (superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz vb.), hücre ve dokular için reaktif oksijen radikallerini etkisiz hale getirmeyi sağlayan önemli savunma sistemlerini oluşturmaktadırlar. Fakat radyoterapiden sonra oluşan aşırı miktardaki reaktif oksijen radikali, fizyolojik sistemler ile tamamen bertaraf edilemediğinde dokuda hasar meydana getirerek inflamasyon sistemlerini harekete geçirmektedir. Meydana gelen zararları hafifletmek için yağ greftlerinden başka bazı antiinflamatuvar ve antioksidan moleküller kullanılmaktadır. Antioksidan moleküllerden bazıları superoksit dismutaz, polifenoller, pentoksifilin, tokoferol (E vitamini), sükralfat ve askorbattır (C vitamini) (Amber *et al.* 2014). Antiinflamatuvar moleküller ise, monoklonal TNF inhibitörleri (Nawroth *et al.* 2010), Non-Steroid Anti-İnflamatuvar, anti smad-3 (Lee *et al.* 2010), TGF- β 1 reseptör blokörleri ve kortikosteroidler bunların birkaçıdır. Kronik radyodermatitte gözlenen telanjiektazilerde de Pulse-Dye-Laser kullanımının faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır (Seité *et al.* 2017).

Kalp embriyolojisi

Kardiyovasküler mekanizma, embriyoda gelişimini en önce sonlandıran sistemdir. Kalp gelişimini sürdürürken aynı zamanda eş zamanlı olarak çalışabilen hayati bir organdır. Damar mekanizması ise bireyin embriyonik gelişiminin 2. haftasından sonra oluşmaya başlamaktadır. Gelişiminin önceki basamaklarında besin gereksinimini difüzyonla gideren embriyo, bundan sonraki süreçler için oksijen ile enerji gereksinimini giderebilmek için daha tesirli bir yola gereksinim duymaktadır. Gebeliğin 17. gününden sonra bir çift kardiyak tüp oluşurken, 21. Gününden sonra ise primitif kalp tüpü meydana gelmektedir. Bu aşamada epikardiyal hücreler ve nöral krestten orjinlenen premyokardiyal hücreler kalp tüpünün bulunduğu tarafa doğru yönelirler. Primitif kalp tüpünde var olan sinüs venosus ile atriyum, primitif ventrikül, bulbus kordis ve trunkus arteriyozus erişkin kalbinde sırasıyla sağ ve sol atriyum, sağ ve sol ventrikül, aorta ve pulmoner arteri oluştururken embriyonal gelişimin 4 ve 7. haftaları arasında kalp dört boşluklu yapısına kavuşmaktadır (Keith *et al.* 2013).

Kalp anatomisi

Kalp, septum ismi verilen miyokardiyum ile endokardiyumun uzantısından oluşan kısımlar ile 4 bölmeye ayrılmış şekildedir. Üst bölümde sağ ve sol atriyumlar, alt bölümde ise sağ ve sol ventriküller vardır (Haschek *et al.* 2010) (Şekil 12). İki atriyumu bölen kısım interatriyal septum, ventrikülleri bölen kısım interventriküler septum, atriyum ve ventrikülleri birbirinden ayıran kısım ise atriyoventriküler septum diye isimlendirilmektedir. Atriyoventriküler septumda kanın atriyumdan ventriküle, ventriküllerden ise pulmoner dolaşıma ya da aorta aktarılmasına yardımcı olan 4 tane kapakçık bulunmaktadır. Kanın tek taraflı şekilde atriyumdan ventriküle aktarılmasına sebep olan kapakçıklar “atriyoventriküler” (solda biküspit, sağda triküspit), aorta ve pulmoner dolaşıma aktarılmasına neden olanlar ise “aortik ve pulmoner semilunar kapakçıklar” diye isimlendirilmektedir. Sağ atriyum, süperior vena kava ve inferior vena kava ile koroner sinüsün, sistemik dolaşımdan kalbe aktardığı karbondioksit bakımından zengin kanın biriktiği kısım olarak görev yapmaktadır. Sağ ventrikül, sağ atriyumdan aktarılan kanı akciğerlere pompalamaktadır. Bu esnada meydana gelen basınç sebebiyle kanın atriyumlara geri gelmesini engellemek amacıyla kapakçıkların ventriküler yüzey ile bağlantı kurmasına sebep olan özel kas ve bağ doku yapıları bulunmaktadır. Pulmoner damarlarda oluşan gaz alış verişinden sonra oksijen içeriği fazla olan kan kalbe sol atriyumdan geçmekte ve biküspit (mitral) kapakçıktan sol ventriküle aktarılmaktadır. Sol ventrikülün kasılması ile kan aortik semilunar kapakçıktan girerek aort vasıtasıyla sistemik dolaşıma gönderilmektedir (Weinhaus ve Roberts 2005; Dahou *et al.* 2019).



Şekil 12. Kalp anatomisi (Anonim 2023)

Kalp histolojisi

Kalp diyaframa komşu olan perikardiyum kesesinin içinde yer almaktadır. Perikardiyum, konsantre şekilde tip I ve III kollajen fiberlerinin arasına geçmiş elastik fiberlerden oluşmuş iki farklı tabakadan meydana gelmiştir: dıştaki fibröz perikardiyum ile içteki seröz perikardiyum. Fibröz perikardiyum, kalbin göğüs kafesi içindeki şeklini belirleyen ve onu dış faktörlerin etkisinden koruyan sert, yoğun bağ dokusundan oluşan kollajen ve elastik fibrillerce zengin bir tabakadır. Daha hassas olan seröz perikardiyum iki katmandan meydana gelmektedir: fibröz perikardiyum ile bağlanmış bulunan parietal perikardiyum ve kalp ile bağlanarak kalp duvarının bir kısmı olan iç viseral perikardiyum (epikardiyum). Epikardiyum ve parietal perikardiyum arasında bulunan perikardiyal boşluk seröz bir sıvı ile doludur. Epikardiyumun serbest yüzeyinde yassı epitel hücrelerinden meydana gelen mezotelyum tabakası yer almaktadır. Bu hücreler perikardiyal boşluk içerisinde var olan ve kasılma anında sürtünme tesirini hafifleten seröz sıvıyı salgılamaktadırlar. Epikardiyum, mezotelyumu destekleyen fibroelastik bağ dokusu ve aradaki ince bir yağ dokusu ile miyokardiyuma bağlanmaktadır (Hoit 2017) .

Kalp fizyolojisi

Kalbin esas işlevi, kasılma ile kanın pompalanmasını gerçekleştirmektir. Kasılma sistemi temelde; ince filamentlerin kalın filamentler üstünde kayması ile sarkomer boyunun azalmasına dayanmakta ve kayan iplikçikler hipotezi şeklinde ifade edilmektedir. Dinlenme pozisyonunda bir kasta tropomiyozin aktin bağlanma kısmına miyozin başının birleşmesini önleyecek biçimde yerleşmiştir. Ancak uyarının başlaması, hücre içi kalsiyum yoğunluğunun fazlaşması ve kalsiyumun troponin C ile birleşmesi ile konformasyonel bir farklılık oluşmakta ve böylesce aktin üstünde kapatılmış kısımlar açılmaktadır. Bunu takiben miyozin başları aktin ile birleşmekte ve bu esnada miyozin başındaki adenozin trifosfat enzimi adenozin trifosfatı parçalayarak oluşan enerji ile aktin filamentlerinin sarkomerin ortasına doğru hareket etmeleri sağlanmaktadır (Shchepkin *et al.* 2017; Mannozi *et al.* 2020).

Yukarıdaki literatür bilgilerine dayanıldığında, kumarinler pek çok bitkide özellikle de Umbelliferae ve Rutaceae familyalarına ait bitkilerde bulunan fenolik bileşiklerin önemli bir grubu olarak tanımlanır (Hassanein *et al.* 2018). Bu fenolik madde grubu, insanlar için düşük toksisite sahip ve aynı zamanda çeşitli farmakolojik aktiviteler gösteren doğal ürünler olarak da bilinmektedir. Umbelliferone, Golden elma ve Ferulago cinsi bitkilerde doğal olarak bulunan ve kompleks kumarinlerin ana aktif bileşeni olarak kabul edilen sarımsı beyaz, kristalimsi ve etanolde çözünebilen bir biyoaktif moleküldür (Ramesh and Pugalendi 2006; Vasconcelos *et al.* 2009). Bu doğal ürünün antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel,

antidiyabetik ve antitümör olmak üzere önemli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu tespit edilmiştir (Anwar *et al.* 2015; Garud and Kulkarni 2017; Mahmoud *et al.* 2019). Önceki çalışmalar, umbelliferonenin izoproterenol tarafından indüklenen miyokard enfarktüsüne, N-nitrosodietilamin tarafından indüklenen hepatotoksositeye, CCl₄ tarafından indüklenen karaciğer fibrözüne, iskemi-reperfüzyon ile indüklenen miyokardiyal hasara ve lipopolisakarit tarafından indüklenen inflamatuvar yanıtlara karşı iyileştirici etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Jagadeesh *et al.* 2016; Mahmoud *et al.* 2019; Subramaniam and Ellis 2016; Wang *et al.* 2019). Ayrıca umbelliferonenin diyabetik farelerde inflamatuvar yanıtı baskılayarak karaciğer hasarını azalttığı ve serebral iskemi/reperfüzyon hasarının neden olduğu enflamatuvar yanıtı hafiflettiği gösterilmiştir (Wang *et al.* 2019; Yin *et al.* 2018).

Daha önceki araştırmalar, aşırı oksidatif strese bağlı olarak TNF-a ve IL-6 dahil olmak üzere karakteristik inflamatuvar sitokinlerin aşırı bir şekilde üretildiğini rapor etmiştir (Geyikoglu vd. 2019; Mitaka *et al.* 2014). TNF-a, çeşitli hastalık koşullarında endotel hücrelerde ve lökositlerde adezyon moleküllerinin üretimini indükleyen en önemli proinflamatuvar sitokinlerden birisi olarak tanımlanmıştır. TNF-a'nın ayrıca IL-6 dahil diğer enflamatuvar sitokinleri de indüklediği bildirilmiştir (Godet *et al.* 2006). Dolaşım sistemindeki yüksek TNF-a ve IL-6 düzeylerinin kalp ve akciğerde histolojik lezyonları arttırdığı gösterilmiştir (Royall *et al.* 1989). Aksine Kelly (2003), TNF-a inhibisyonunun kardiyomiyosit apoptozunda bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Wang *et al.* (2019), yakın zamanda umbelliferone uygulamasının diyabetik nefropatili sıçanlarda IL-6 ve TNF-a seviyelerini düşürdüğünü ve güçlü anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu kaydetmişlerdir.

Hücrel antioksidanların tükenmesi böbrek ve diğer hayati organlarda ciddi değişikliklere neden olmuş ancak oksidatif strese yanıt olarak kumarin bileşiklerinin fonksiyonel önemi, radyasyon hasarına karşı zayıf bir şekilde karakterize edilmiştir (Miolo *et al.* 2018). Bir çalışmada radyasyon maruziyetinden önce umbelliferone tedavisinin insan lenfositlerinde antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığını beyan etmiştir (Kanimozhi *et al.* 2011). Başka bir çalışmada umbelliferone, insan dermal fibroblast hücre kültüründe antioksidan enzim aktivitelerini ve GSH düzeylerini iyileştirebilmiştir (Karthikeyan *et al.* 2016). Radyasyona, ilaçlara veya kimyasallara maruz kalma nedeniyle dış etkenlerden dolayı oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir (Gu *et al.* 2020). Yüksek doz radyasyonun neden olduğu aşırı serbest oksijen türü "radikal patlama" olarak tanımlanmış (Jeon *et al.* 2016) ve Total oksidatif stres (TOS), hücrel stres tepkilerini karakterize etmek için kullanılan parametreler kümesine sıklıkla dahil edilmiştir (Maciejczyk *et al.* 2018; Dilber vd. 2021). Bu noktada,

kumarinler, çeşitli ROS formlarını detoksifiye etme ve dokuları oksidatif hasara karşı koruma işlevi göstermişlerdir (Simunkova *et al.* 2019).

Kumarinlerin antioksidan özelliklerinin konjuge çift bağlarından kaynaklandığı düşünülmüştür (Xie *et al.* 2019). Araştırmacılar, kumarin halkasındaki her bir çift bağın ROS'un ana hedeflerinden birisi olduğunu ve daha sonra birçok keton ve aldehitin üretildiğini ifade etmişlerdir (Li and Ellis 2012; Ping *et al.* 2020).

Radyasyon maruziyetinin radyasyon toksisitesine aracılık etmede önemli rol oynayabilecek sitokin yanıtları indükleyebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte radyasyon nefropatisi ve kalp üzerindeki etkilerini değerlendiren önemli bir hücrel inflamatuvar bileşenin olmadığı da rapor edilmiştir (Moreno-Villanueva *et al.* 2018; Ma *et al.* 2019).

Önceki bir deneysel çalışma, umbelliferonun TGF- β 'nın aşağı regülasyonu ile diyabetin neden olduğu böbrek hasarını azalttığını göstermiştir (Garud and Kulkarni 2017). Öte yandan umbelliferonun koruyucu etkilerinin TLR/NF- κ B'nin miyokardiyal iskemiye baskılaması ile de ilişkili olabileceği teklif edilmiştir (Gan *et al.* 2018). Son verilere göre de antiinflamatuvar ajanlar, immün düzenleyici etkiler göstererek proinflamatuvar sitokin yanıtlarını kontrol edebilmişlerdir (Ping *et al.* 2020). TNF-a, lökosit adezyonu ve migrasyonu ile birlikte bu yanıtta birincil aracı görevi görmüştür (Tang *et al.* 2018).

Antioksidan ajanların inflamatuvar yanıtı modüle etmedeki rolü, radyasyonun yan etkilerini azaltmak için oldukça güncel sayılmıştır (da Silva Prade *et al.* 2020).

Kan akışının restorasyonu, antioksidan ve antiinflamatuvar maddelerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak teklif edilmiştir. TXB2, TXA2'nin kararlı metaboliti olup bu vazokonstriktör faktörün aşırı üretiminin vasküler gevşemenin bozulmasına neden olabileceği belirtilmiştir (Patrono and Rocca 2019).

Radyasyon, mikrodamar fonksiyonlarında ciddi bozulmaya neden olabildiğinden (Cao *et al.* 2019). Anti-trombotik ve damar gevşetici olan ve intrarenal makrofajlar ve trombositlerden türetilen TXB2'ye dikkat çekilmiştir (Conti *et al.* 2020). Üstelik inflamatuvar sürecin, kalp ve böbrek hasarına aracılık etmede kritik bir role sahip olduğu ve sonuçta zayıf vaskülariteye yol açacağı belirtilmiştir (Wen *et al.* 2019). Bundan dolayı da vazoaaktif ve antiinflamatuvar ilaçların doku onarımında kilit rol oynayabileceklerine dikkat çekilmiştir (Farhood *et al.* 2019; Paul *et al.* 2020).

MATERYAL ve YÖNTEMLER

Araştırmanın Yapıldığı Yer

Yapılan bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM) ile Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı Hayvan Fizyolojisi ve Histoloji laboratuvarında yapıldı.

Deney Hayvanları

Çalışmada 280-300 g ağırlığında Sprague-Dawley cinsi toplam 56 adet sıçan kullanıldı. Hayvanlar standart çevre şartlarında ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), %56 nem ve suya serbest bir şekilde ulaşabildikleri, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda kalacak şekilde özel olarak yapılmış çelik kafesler içinde tutuldular.

Deneysel çalışmalar Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından hazırlanmış olan ve günümüzde de kullanılan Laboratuvar Hayvanları İçin Bakım ve Kullanım Klavuzu'na göre gerçekleştirildi.

Mevcut araştırmadaki deneysel prosedürleri yerine getirebilmek amacıyla Atatürk Üniversitesi bünyesinde açılmış olup ve halen görev yapmakta olan Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar (No. 263, 26.12.2019) alındı (Ek1).

Materyal

Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar

Araştırmalar sırasında kullanılan aletler ve cihazlar tablodaki gibidir (Tablo 1)

Tablo 1. Araştırmada Kullanılan Aletler ve Cihazlar

Aletler ve Cihazlar	Firmalar
Saf su cihazı	Gesell schaftfür Labortechnik mbHD-30938
Otomatik pipet	Transfer pette
Mikroskop	Olimpus (bx51)
Hassas terazi	Adventurer (Pro AV264C)
Santrifüj	Hettich Universal (320R)
Spetrofotometre	Uvmini-(1240 Shimadzu)
Mikrotom	Leica (RM2265)
Doku bloklama cihazı	Leica(EG1160)
Benmari	Apex
Isıtıcı tabla	Leica (HI 1220)
Cam malzemeler	Iso lab
Buzdolabı	Vestel (BZP-L3302W)
Sıvı azot tankı	Cryop (AL)
Etüv	Binder
Doku Bloklama Cihazı	Leica EG1160
Homojenizatör	Qiagen
Histolojik boyama seti	
Mikroskop	Prior

Çalışmada kullanılan maddeler

Araştırmada kullanılacak olan umbelliferone ve diğerk kimyasal maddeler Sigma-Aldrich (Saint Louis, Missouri, United States) ve Merk firmalarından satın alındı (Tablo 2.).

Tablo. 2. Araştırma Yapılırken Kullanılan Kimyasal Maddeler

KİMYASALLAR
Umbelliferone
Sodyum fosfat monobazik dihidrat
Hidrojen peroksit
Disodyum hidrojen fosfat
Sodyum dihidrojen fosfat
Glasiyel asetik asit
Sevofluran
Kongo kırmızısı
Hematoksilen
Eozin
Periyodik Asit Schiff
Masson-trikrom
Etanol
Fosfat tamponu
Etanol
Entellan
Sitrat tamponu
Formalin
Jelatin
Parafin
Ksilen
Parafin
TNF-a kiti
Total oksidan status değerlendirme kiti
Total antioksidan status değerlendirme kiti
Tromboksan B2 kiti

Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanması

Asetik asit solüsyonunun hazırlanışı

- Distile su (saf su) (99 ml) + Glasiyel asetik asit (1 ml)
- %1'lik asetik asit için; 99 ml distile suya (saf su) 1 ml glasiyel asetik asit eklendi.

Asit alkol solüsyonunun hazırlanışı

- Hazırlanan %70'lik etil alkolden 99 ml alınarak üzerine 1 ml hidroklorik (HCl) asit damlatıldı.

Formalin (Nötral tamponlu)

- 6,5 g Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)
- 4 g Sodyum fosfat monobazik dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
- 900 mL Saf su
- 100 mL formalin (%40'lık)

Stok formalin tespit solüsyonundan 100 ml olarak ölçüldü ve distile su üzerine eklendi. Tartılan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve Na_2HPO_4 hazırlanan solüsyona eklendikten sonra çözelti 30 dk manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice karıştırıldı ve kullanılıncaya kadar 20 derecelik sıcaklıkta bekletildi.

Yöntem

Deney gruplarının oluşturulması

Bu çalışmada erkek Sprague-Dawley sıçan rastgele seçilerek grup başına yedi hayvan olacak şekilde sekiz grup oluşturuldu;

- 1.Grup;** Kontrol hayvan grubu
- 2. Grup;** Radyasyona maruz kalmış grup (12 Gy radyasyon)
- 3. Grup;** Umbelliferone (25 mg/kg)
- 4. Grup;** Umbelliferone (50 mg/kg)
- 5. Grup;** Umbelliferone (100 mg/kg)
- 6. Grup;** 25 mg/kg Umbelliferone + 12 Gy Radyasyon
- 7. Grup;** 50 mg/kg Umbelliferone + 12 Gy Radyasyon
- 8. Grup;** 100 mg/kg Umbelliferone + 12 Gy Radyasyon

Uygulamalar

Kontrol ve radyasyona maruz bırakılacak hasta grupları dışındaki sıçanlara, hazırlanan umbelliferone 25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg olmak üzere 1 cc gavaj yardımıyla oral yoldan verildi. Umbelliferonenin dozları literatür verilerine (Cruz *et al.* 2020) ve önceki laboratuvar çalışmalarımıza göre seçildi. Gavaj uygulamasından 3 gün sonra hayvanlara 12 Gy dozunda tek seferlik radyasyon uygulandı. Sıçanlar daha önce araştırmacılar tarafından tarif edildiği gibi radyasyona maruz bırakıldı (Sproull *et al.* 2017; Jacobs *et al.* 2019).

Radyasyon uygulamasından bir gün sonra hayvanlar sevofluranla anesteziye alınıp kalpleri disekte edilerek deneysel prosedür sonlandırıldı. Deney sonunda sıçanlardan çıkarılan kalp dokusu örneklerinden bir kısmı biyokimya testlerinin yapılması için steril plastik petrilere alınıp -20 °C’de bırakıldı. Kalp örneklerin bir kısmı ise %10’luk nötral tamponlu formalin solüsyonu içerisinde post fiksasyon işlemleri için beklemeye alındı ve radyasyon hasarına karşı umbelliferonenin histopatolojik etkilerini inceleyebilmek amacıyla farklı boyama metotları uygulandı. Daha sonra kalp kesitlerinin mikroskopik fotoğrafları çekilerek değerlendirilmeler yapıldı.

Biyokimyasal çalışmalar

Kalp homojenatlarının elde edilmesi

Sıçan kalp örnekleri küçük küçük parçalara ayrıldı ve sıvı azot kullanılarak öğütme işlemleri yapıldı. Daha sonra doku örneklerinin homojenizasyonu fosfat ile tamponlanmış tuzlu su ile (50 mM, pH7.4’de) yapıldı. Bu işlemlerin ardından homojenize edilmiş kalp dokularının süpernatantları yirmi dakikalık süreyle+4°C’de santrifüjleme (2000-3000 rpm) işlemi ile toplandı.

Total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi

Kalp örneklerinde total antioksidan kapasitenin ölçülebilmesi için hazırlanmış doku homojenatları önce sodyum fosfat tamponu (100 mmol/L, pH 7.4’ de) daha sonra sodyum benzoat (10 mmol/L) ve en sonunda asetik asit içine konuldu. Söz konusu doku örnekleri çalışmadan hemen önce hazırlanmış 10 mmol/L demir ile şelatlanmış etilen daimin tetra asetik asit ve hidrojen peroksitten oluşan bir karışıma konularak yaklaşık bir saat 37°C’lik sıcaklıkta tutuldu. Bu işlemlerin ardından örnekler asetik asit ve tiyobarbitürik asit ilave edilerek kaynar su (100°C’lik) ile dolu su banyosu içerisinde 10 dakika boyunca bekletildi. Daha sonra örneklerin buz banyosunda soğutulmasıyla hidroksil radikali ve benzoatın reaksiyonu sonucunda tiyobarbiturat (parlak görünümlü sarımsı-kahverengi renk) oluşumu sağlandı. Ortaya çıkan ürünün değerlendirilmesi spektrofotometre cihazı (530 nm’de) ile yapıldı (Erel 2004; Zhou *et al.* 2013).

Total oksidan durumun değerlendirilmesi

Total oksidan durumun değerlendirilmesi (TOD), asidik şartlarda kromojenile demir iyonlarının oluşturduğu renkli kompleks bileşiklerin spektrofotometre cihazı ile ölçümüne dayandı. Ölçüm işleminde ticari olarak satılan total oxidant status değerlendirme kiti kullanıldı (Erel 2004).

Tümör nekroz faktörü-alfa seviyelerinin değerlendirilmesi

Kalp örneklerindeki Tümör nekroz faktörü-alfa seviyesini tespit etmek için bir mikropipet plaka okuyucusu (450 nanometrede) ile sıçan TNF-a kiti kullanıldı. Monoklonal TNF-a antikoruyla kaplanmış oyuklara daha önce kit konuldu ve inkübasyon yapıldı. Sonrasında ise streptavidin-HRP ile biyotin anti TNF-a antikorlarının birleştirilmesi sağlandı. İnkübasyondan sonra ortama substratlar (A ve B) eklendi. Oluşan çözeltinin rengi önce mavi ve daha sonrasında sarı renge dönüştüğünde, standart eğri dikkate alınarak TNF-a miktarı hesaplandı (Hoogland *et al.* 2015).

TXB2 seviyelerinin değerlendirilmesi

TXB2 konsantrasyonu, üreticinin firmanın prosedürüne göre (Cayman, Ann Arbor, MI, ABD) Thromboxane B2 Eliza Kiti ullanılarak ölçüldü. Sonuçlar bir mikropipet okuyucusu (EZ Read 2000, Biochrom Ltd., Cambridge, UK) kullanılarak 420 nm'de okundu. TXB2 konsantrasyonları, pg/mg protein cinsinden ifade edildi (Ghuysen *et al.* 2005).

Histopatolojik çalışmalar

Histopatolojik çalışmalar için kalp dokuları nötral tamponlanmış formalin solüsyonu içerisinde kırk sekiz saat tutuldu. Hemen ardından sıçan kalpleri fiksatiften çıkarıldı ve sırasıyla aşağıda sıralanan işlemler uygulanarak doku takip işlemleri yapıldı;

1. Akar çeşme suyunda yıkama; Fiksatiften çıkarılan dokular akan çeşme suyunda on saat yıkandı.
2. Kesitlerin sudan kurtarılması (Dehidratasyon); Giderek dereceleri artan alkol serilerinin her birisinde (%70, %80, %90, %96, %100, %100) sırasıyla otuzar dakika bekletme işlemi yapıldı.
3. Şeffaflandırma işlemi; Kesitlerin sudan kurtarılmasının ardından iki ayrı ksilol serisi kullanılarak dokuların şeffaflandırma işlemi yapıldı. Bunu için dokular iki ayrı Ksilol I ve Ksilol II' serisinde otuzar dakika bekletildi.
4. Parafin içine gömme işlemi: Şeffaflandırma işleminin ardından kalp dokuları kırkar dakika süreyle iki ayrı parafin banyosu içinde 58°C'lik etüvde tutuldu.
5. İkinci parafin banyosundan sonra dokular parafin kalıpların içine yerleştirildi ve üzerlerine sıcak haldeki parafin dökülmek suretiyle kesit alınabilmesi için blokları hazırlandı.
6. Kesitleri alınması: Kalp dokularından 5µm kalınlığında çarklı mikrotom cihazı ile kesitler alındı ve daha sonra boyama işlemleri uygulandı (Bancroft and Stevens 1990).

7. Kesitlerin genel histolojik yapılarını inceleyebilmek amacıyla Hematoksilen Eozin (HXE) boyama metodu uygulandı. Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama yöntemi ise kalp kası hücrelerindeki glikojenin varlığını gösterebilmek amacıyla yapıldı. Ayrıca kalp örneklerindeki agregat haldeki protein içeriğini görebilmek amacıyla Kongo red boyama yöntemi uygulandı. Dokudaki bağ doku miktarını tespit edebilmek için ise Masson trikrom boyası kullanıldı (Bancroft and Stevens 1990). Kullanılan bütün boya kitleri Sigma-Aldrich'den alındı.

Kesitlerin fotoğraflarının çekilmesi

Boyanmış preparatlar üzerine dijital kamera monte edilmiş Olympus bx51 tipi ışık mikroskobu (Leica DM750) yardımıyla incelendi ve ($\times 200$) büyütmede fotoğrafları çekildi.

Hematoksilen Eozin (HXE) boyaması

Dokuların genel histolojik yapılarını gösterebilmek için kullanıldı.

Boyama yöntemi;

1. Kalp kesitleri giriş ksilolünde on dakika beklemeye bırakıldı.
2. Saf alkolde beş dakika beklemeye bırakıldı.
3. Alkol (%96'lık) içinde beş dakika beklemeye bırakıldı.
4. Alkol (%80'lik) içinde beş dakika beklemeye bırakıldı.
5. Distile (saf) suda beş dakika beklemeye bırakıldı.
6. Doku kesitleri hematoksilin boyası içinde üç dakika beklemeye bırakıldı.
7. Çeşme suyunda yıkamaya alındı.
8. Yıkanmış preparatlar asit alkol içine batırılıp çıkarılarak fazla boyaları akıtıldı.
9. Fazla asit alkol çeşme suyunda yıkamayla giderildi.
10. Kesitlerin Eozin ile boyanması iki dakikada yapıldı.
11. Sırası ile %80'lik, %96'lık, %100'lük alkoller batır çıkar işlemleri yapıldı.
12. Kesitler ksilolde beş dakika beklemeye bırakıldı.
13. Hazırlanmış preparatların kapatma işlemi entellan ile yapıldı (Bancroft and Stevens 1990).

Periyodik Asit Schiff boyaması

Kalp kası hücrelerindeki glikojeni ve bazal membranları göstermek için bu boyama metodu uygulandı.

Boyama yöntemi;

1. Kesitler ksilolde on dakika beklemeye bırakıldı.

2. Alkolde (%100'lük) beş dakika beklemeye bırakıldı.
3. Alkolde (%96'lık) beş dakika beklemeye bırakıldı.
4. Alkolde (%80'lik) beş dakika beklemeye bırakıldı.
5. Distile (saf) suda beş dakika beklemeye bırakıldı.
6. Kalp kesitleri Periyodik asitte beş dakika bekletildi.
7. Çeşme suyunda yıkamaya alındı.
8. Distile (saf) su içine batırılıp çıkarılma işlemi yapıldı.
9. Doku kesitleri Schiff içinde on beş dakika beklemeye bırakıldı.
10. Tekrar çeşme suyu ile yıkandılar.
11. Distile (saf) suya batırılıp çıkarıldılar.
12. Kesitler hematoksilen içinde iki dakika beklemeye alındı.
13. Son kez çeşme suyunda yıkandılar.
14. Sırası ile %80'lik, %96'lık, %100'lük alkole batır çıkar işlemleri yapıldı
15. Kesitlerin çıkış ksilolünde beş dakika bekleme işlemleri yapıldı.
16. Hazırlanan preparatların yapıştırılması için entellan kullanıldı.

Kongo red boyaması

Kalp kası hücrelerinde protein birikimini göstermek için kullanıldı.

Boyama yöntemi;

1. Kesitler ksilolde on dakika beklemeye bırakıldı.
2. Alkolde (%100'lük) beş dakika beklemeye bırakıldı.
3. Alkolde (%96'lık) beş dakika beklemeye bırakıldı.
4. Alkolde (%80'lik) beş dakika beklemeye bırakıldı.
5. Distile suda beş dakika beklemeye bırakıldı.
6. Kesitler Hematoksilin boyası içinde beş dakika beklemeye bırakıldı.
7. Akar çeşme suyunda yıkamaya alındı.
8. Kalp kesitleri Kongo red boyası içinde on dakika beklemeye bırakıldı.
9. Akar çeşme suyunda yıkamaya alındı.
10. Kesitler potasyum hidroksit solüsyonunda kırk saniye beklemeye bırakıldı.
11. Akar çeşme suyunda son kez yıkama işlemi alındı.
12. Sırası ile %80'lik, %96'lık, %100'lük alkole batır çıkar işlemi yapıldı.
13. Kesitler ksilol içinde beş dakika beklemeye bırakıldı.
14. Kalp preparatları entellan kullanılarak kapatıldı.

Masson Trikrom boyaması

Dokuda kollajen lif miktarını göstermek için kullanıldı.

Boyama yöntemi;

1. Kesitler ksilol içinde on dakika beklemeye bırakıldı.
2. Alkolde (%100'lük) beş dakika beklemeye bırakıldı.
3. Alkolde (%96'lık) beş dakika beklemeye bırakıldı.
4. Alkolde (%80'lik) beş dakika beklemeye bırakıldı.
5. Distile su içinde beş dakika beklemeye bırakıldı.
6. Kalp kesitleri hematoksilin boyası içinde beş dakika beklemeye bırakıldı
7. Akar çeşme suyunda yıkamaya alındı.
8. Otuz saniye süreyle asetik asit içinde beklemeye bırakıldı.
9. Kesitler Azophloxine içinde on dakika beklemeye bırakıldı.
10. Otuz saniye asetik asitte beklemeye bırakıldı.
11. Kesitler Orange G içinde bir dakika beklemeye bırakıldı.
12. Otuz saniye asetik asit içinde beklemeye bırakıldı.
13. Kesitler Light Green içinde iki dakika bekletildi.
14. Otuz saniye asetik asit içinde beklemeye bırakıldı
15. Sırası ile %80'lik, %96'lık, %100'lük alkole batır çıkar işlemi yapıldı.
16. Kesitler ksilol içinde beş dakika beklemeye bırakıldı.
17. Kalp preparatları entellan yapıştırıcısı kullanılarak kapatıldı.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek kalp dokusundaki değişiklikler her bir kesit için yirmi farklı alanda değerlendirildi. Grupların kalp lezyonları (inflamasyon, konjesyon, hemoraji ve apoptoz) maksimum 18'lik bir skorla derecelendirildi. Söz konusu lezyonlar %30'dan az ise 1; %30-60 arasında ise 2 ve %60'dan fazla ise 4-5 arasında puanlarla derecelendirildi (Akyazı vd. 2013; Yıldırım 2017).

İstatistiksel analiz

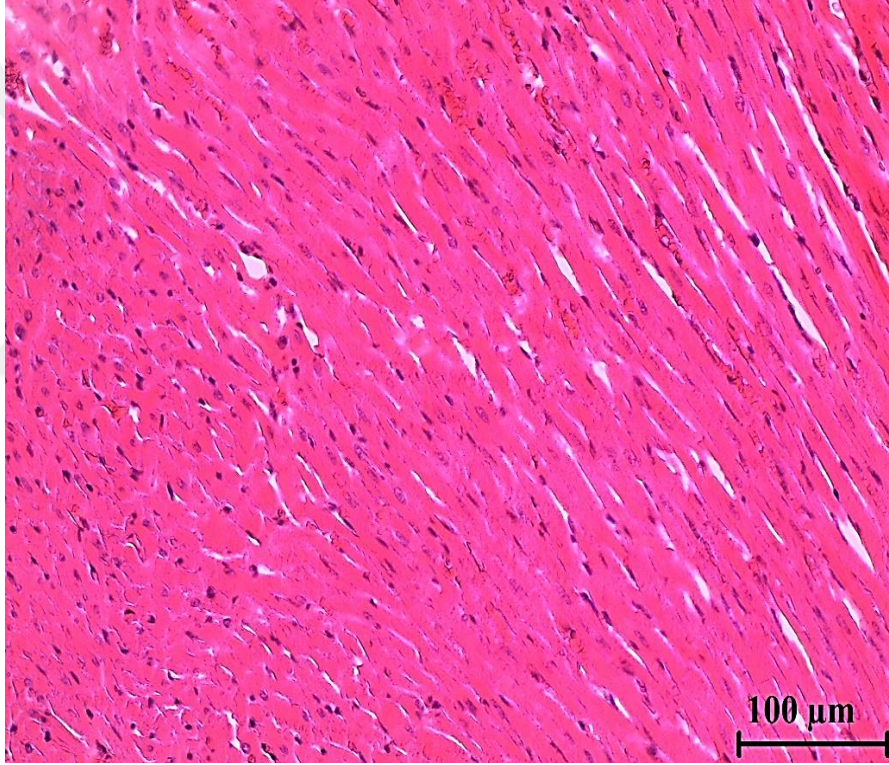
Elde edilmiş verilerin normal dağılıp dağılmadığını görmek için Kolmogorov-Smirnov testleri ile analizleri yapıldı ve daha sonra gruplar arasındaki varyans farklılıklarını tespit etmek için Oneway Anova Tukey'in çok aralıklı testi kullanıldı. $p < 0.05$ seviyesi kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel bakımdan anlamlı farklılıkları ifade etti.

ARAŞTIRMA BULGULARI

Histolojik Çalışmalar

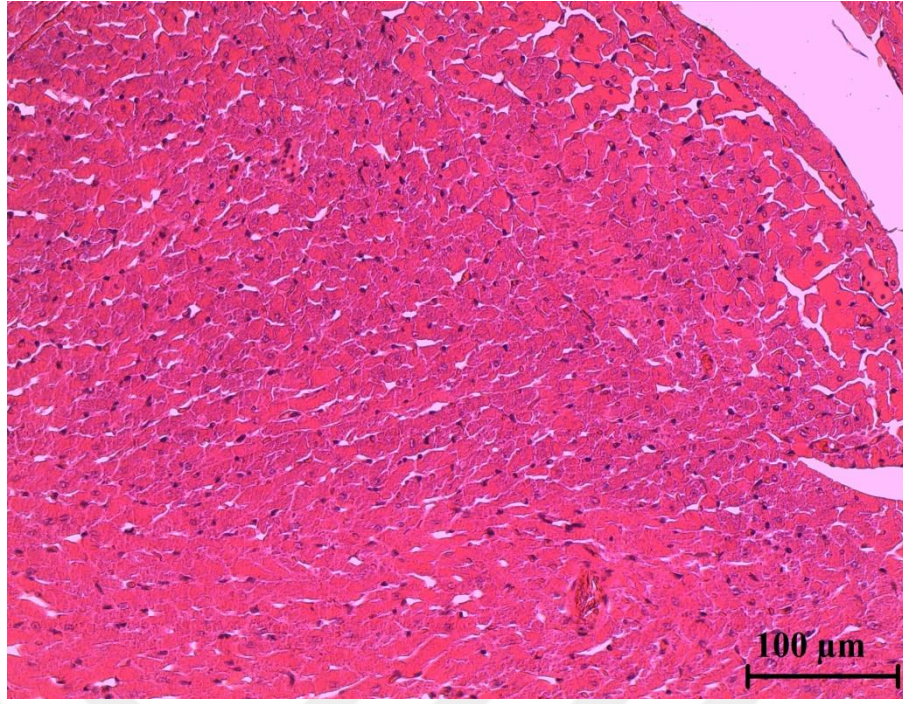
Hemotoksilen Eozin (HxE) boyama yöntemi ile kalbin histolojik yapısı

Patoloji laboratuvarlarında çok fazla tercih edilen bir boyama yöntemi olan HxE boyaması ile yapılan araştırmalarda kontrol grubunda bulunan sıçanların kalp dokusunun genel yapısına bakıldığında herhangi bir patolojik bulgu gözlenmedi (Şekil 13).



Şekil 13. Kontrol grubuna ait hayvanlarda kalbin histolojik görüntüsü (HxE).Bar:100 µm.

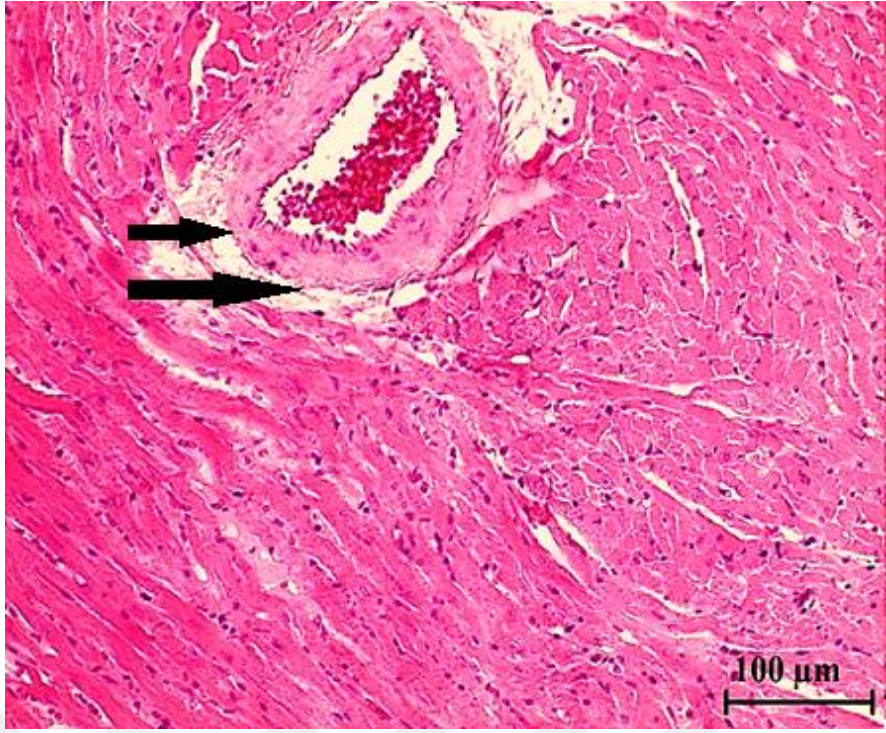
Radyasyona maruz bırakılmış sıçan grubu ile kontrol grubunda bulunan sıçanların kalp dokuları karşılaştırıldığında deney grubundaki sıçanların kalp kası hücrelerinde kontraksiyon bozukluğuna bağlı olarak homojen olmayan boyanmalar ve kas liflerinde silindirik şekilli çekirdekler dikkat çekiciydi (Şekil 14 ve Şekil 15). Ayrıca radyasyonun etkisiyle bozulan dolaşım bozukluğunun bir sonucu olarak kalp dokusundaki atardamarların dokuya yakın duvarlarında belirgin dejenerasyonlar gözlemlendi (Şekil 16).



Şekil 14. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalp dokusunda homojen olmayan boyanmalar (HXE). Bar: 100 µm

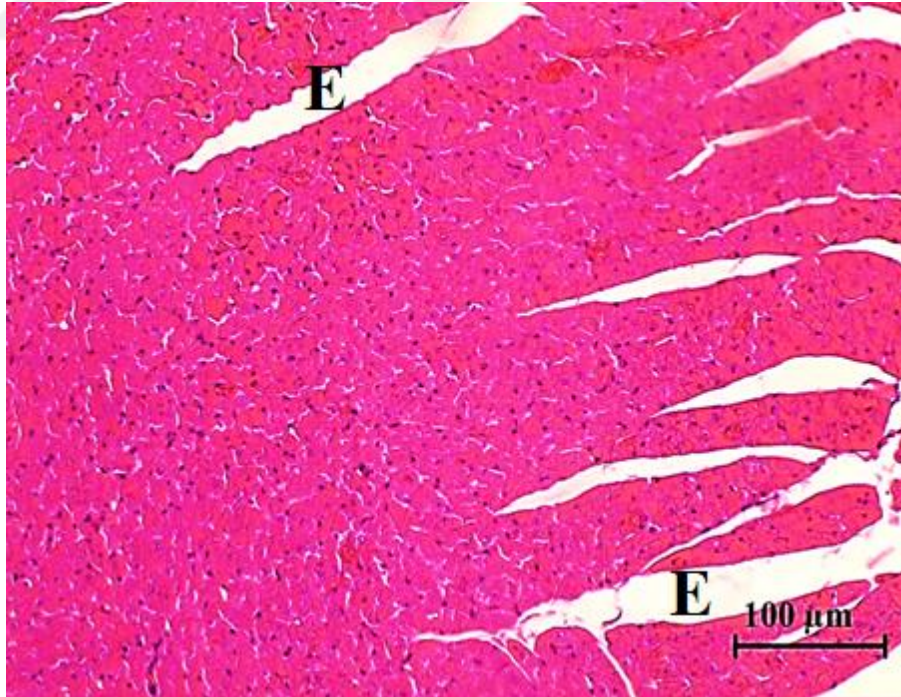


Şekil 15. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalp kaslarındaki hücrelerde silindirik şekilli çekirdekler, vende konjesyon ve kas liflerinde açık boyanmalar (HXE). **Daire;** Silindirik çekirdekler, **C;** Vende Konjesyon. Bar: 100 µm



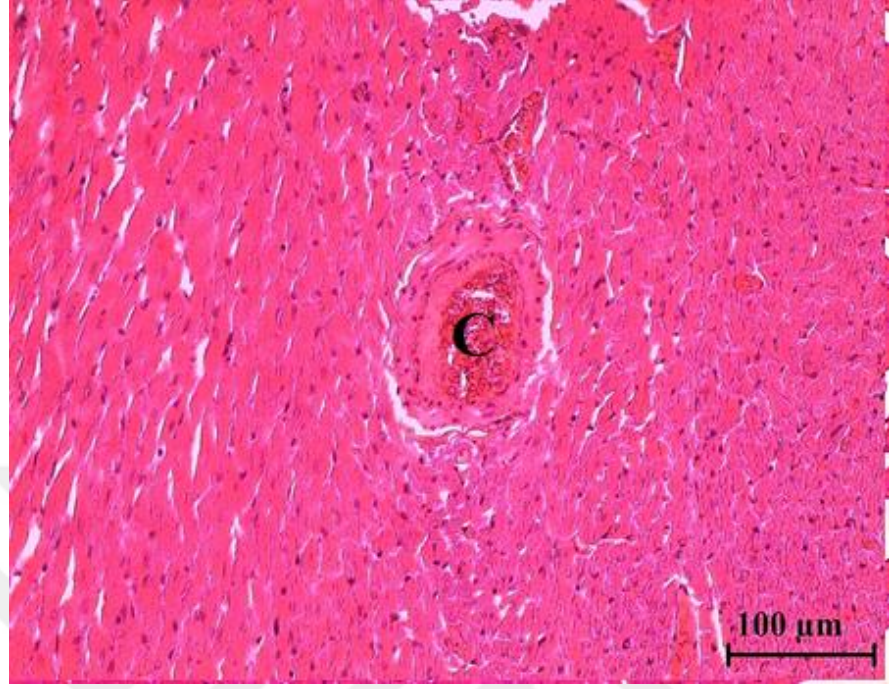
Şekil 16. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalbinde atardamar duvarında dejenerasyon (HXE). **Oklar;** Damar duvarında dejenerasyon. Bar: 100 µm

Ayrıca, radyasyon hasarına bağlı olarak sıçan kalp dokusunda kontrol grubundaki hayvanlardakinden farklı olarak belirgin ödemler görüldü (Şekil 15).

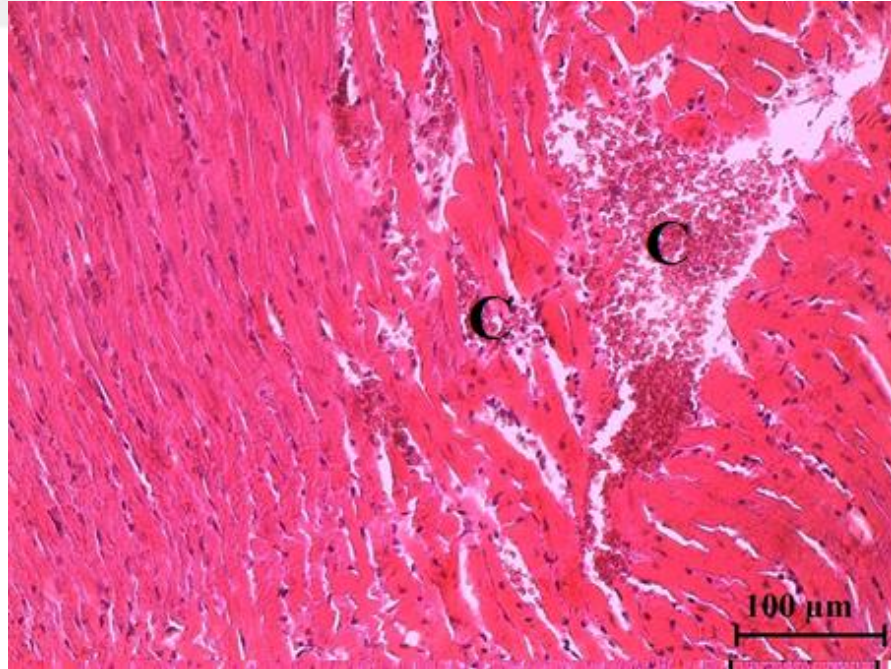


Şekil 17. Radyasyon grubuna ait hayvanların kalp dokusunda ciddi ödem (HXE). **E;** Ödem. Bar: 100 µm.

Üstelik deney grubundaki hayvanlarda kalp yetmezliğinin en sık nedenleri arasında sayılan konjesyonların atardamarlar, büyük ve küçük kılcal damarlarda yoğun bir şekilde görülmesi dikkat çekiciydi (Şekil 18 ve Şekil 19).



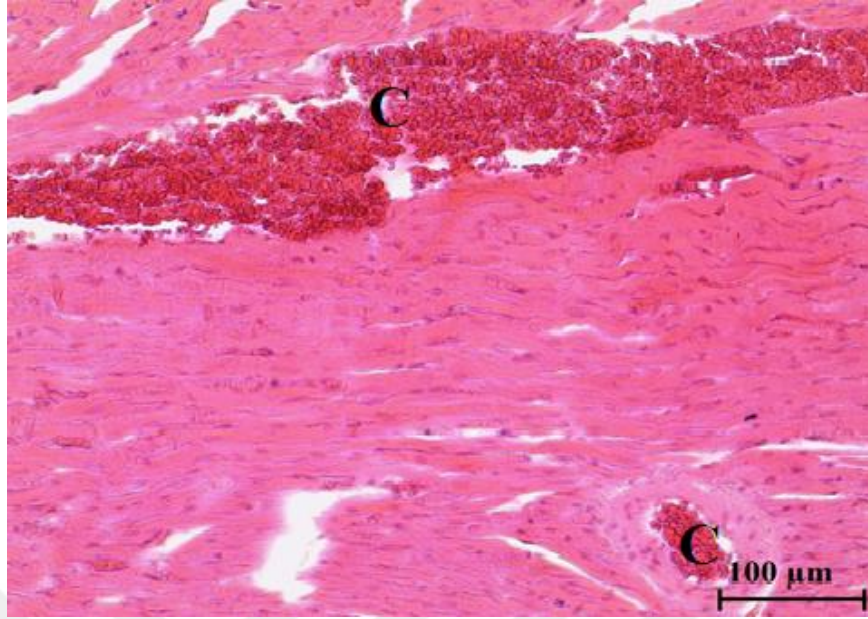
Şekil 18. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda atardamar içinde yoğun konjesyon (H&E.). C; Konjesyon. Bar: 100 µm



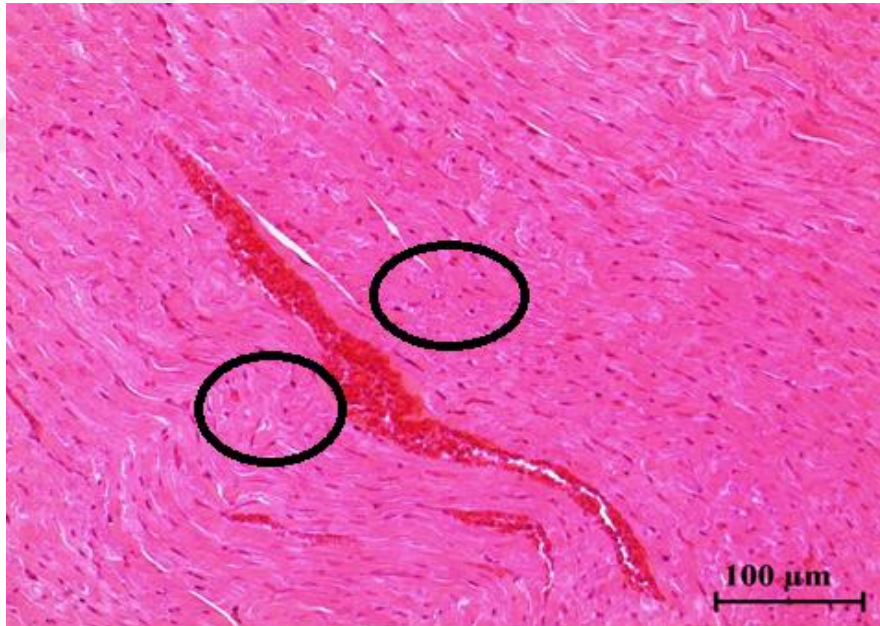
Şekil 19. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda büyük ve küçük kılcal damarlarda yaygın konjesyonlar (H&E.). C; Konjesyon. Bar: 100 µm

Radyasyon maruziyetine bağlı olarak kalp dokusunda yer yer atardamar ve kılcal damarlarda oluşan konjesyonların birbirlerine eşlik ettiği gözlemlendi. Bu durum kalpte gelişen dolaşım bozukluğunu belirgin bir şekilde ortaya koydu (Şekil 20). Diğer taraftan, kılcal damar

konjesyonunun olduğu yerlere yakın bölgelerde gözlenen apoptotik hücreler kalp dokusunda ciddi hasarların oluştuğunu gösterdi (Şekil 21).

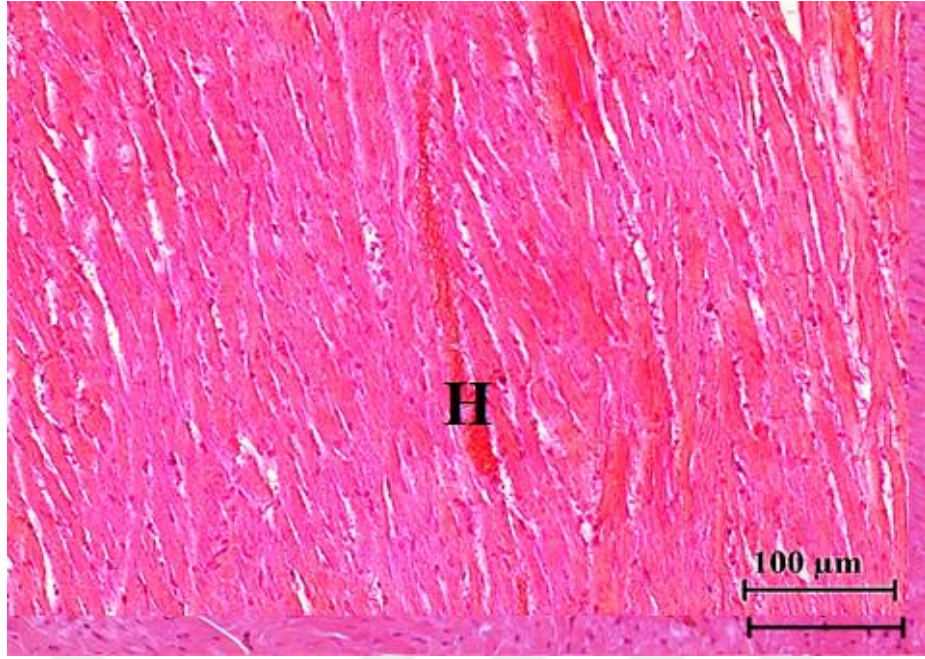


Şekil 20. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda birbirine eşlik eden atardamar ve kılcal damar konjesyonları (HXE). C; Konjesyon. Bar: 100 µm

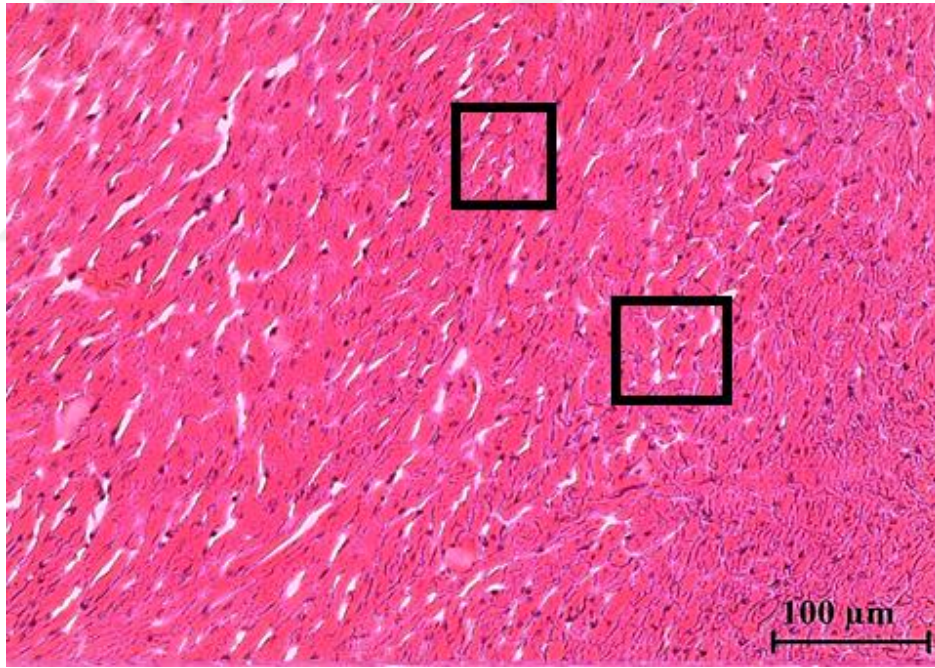


Şekil 21. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda apoptotik hücreler (HXE). Elips; Apoptotik hücreler. Bar: 100 µm

Aynı zamanda kontrollerle karşılaştırıldığında deney hayvanlarının kalp dokularında hemorajik alanların yaygınlığı önemli patolojik bulgular arasındaydı (Şekil 22). Bunun yanı sıra radyasyon hasarı ile sıçanların kalp dokularında önemli ölçüde vakuoizasyon gözlemlendi (Şekil 23).

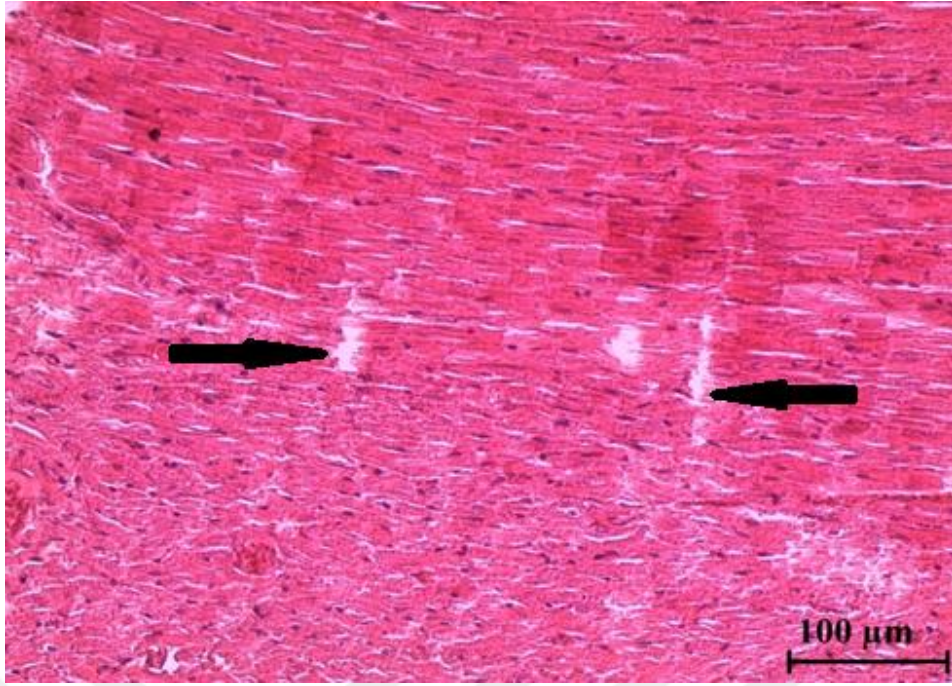


Şekil 22. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi hemoraji (HXE). **H;** Hemoraji. Bar: 100 µm

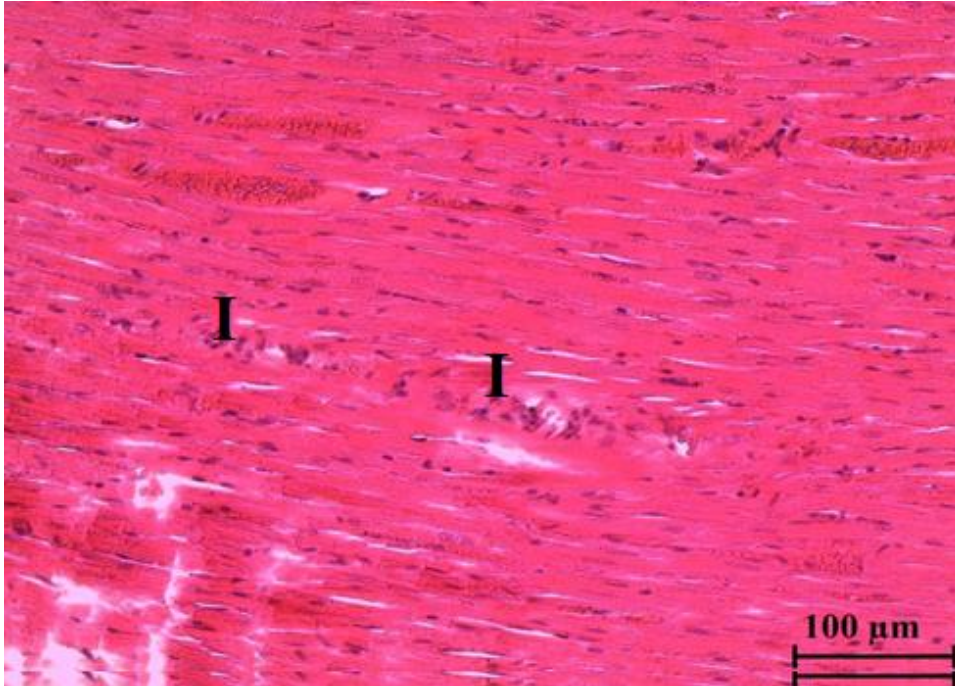


Şekil 23. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi vakuolizasyon (HXE). **Kare;** Vakuolizasyon. Bar: 100 µm

Diğer taraftan radyasyon maruziyeti sonucunda kalp dokusunda kas hücrelerinde belirgin ve yaygın dejenerasyonlar söz konusu oldu (Şekil 22). Kalp krizi riskini ciddi bir şekilde artırabilen inflamatuvar hücre infiltrasyonlarının gözlenmesi ise son derece önemli histopatolojik bulgulardan bir başkasıydı (Şekil 23).



Şekil 24. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi kas hücresi dejenerasyonları (HXE). **Ok;** Kas hücresi dejenerasyonları. Bar: 100 µm



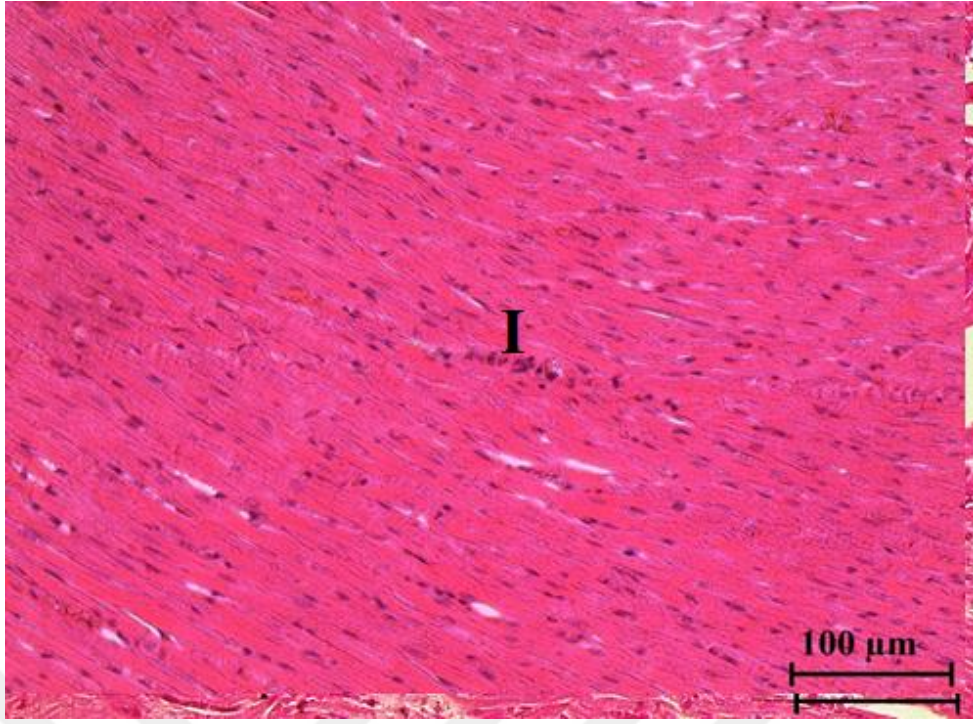
Şekil 25. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda infiltrasyon (HXE). **I;** İnfiltrasyon. Bar: 100 µm

Deneysel sıçanların Hemotoksilen eozin boyası ile boyanmış kalp preparatları incelendiğinde eozin boyası ile açık bir şekilde boyanmış lifler arasında nekrotik alanların yaygın olması önemli bir patolojik bulguydu (Şekil 26). Bu durum kas zayıflığının da önemli bir belirtisiydi.

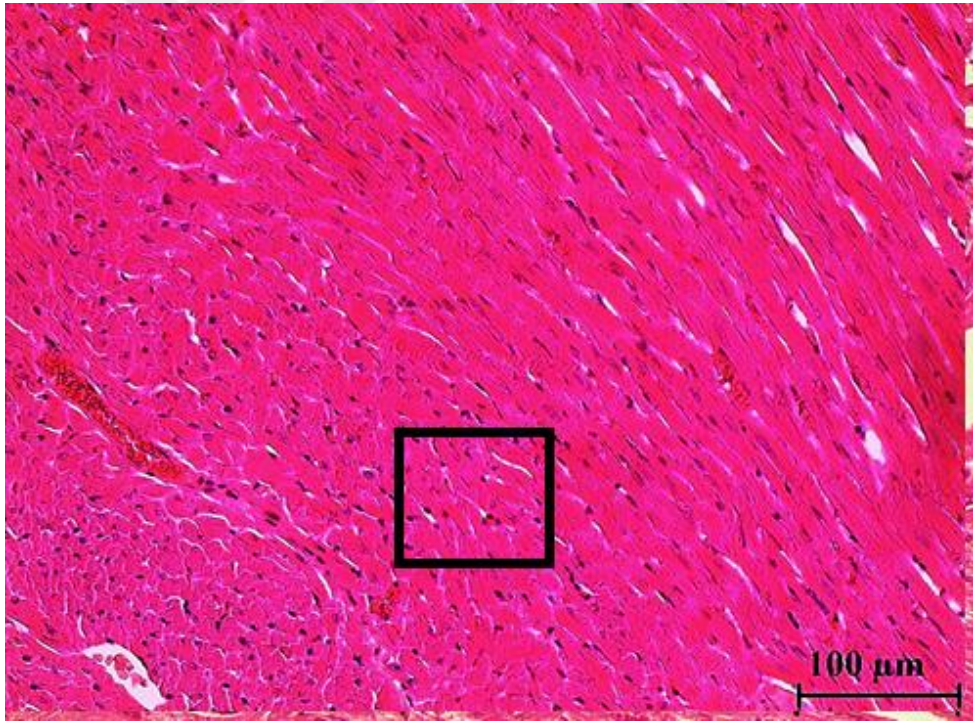


Şekil 26. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda eozin ile açık boyanmış hücreler arasında yaygın nekroz (HXE). N; Nekroz. Bar: 100 µm

Sıçanlarda radyasyon modeli oluşturulmadan üç gün önce farklı dozlarda umbelliferonenin 1 ml sulu ekstresi gavaj yardımıyla oral yoldan verildikten sonra kalp dokularının genel histolojik yapısı incelendi. Radyasyon grubundaki hayvanlarla karşılaştırıldığında yukarıda tespit edilmiş histopatolojik bulguların umbelliferonenin yüksek dozunu (100 mg/kg) alan gruplarda belirgin bir şekilde azaltıldığı görüldü. Umbelliferone önmuamelesi ile hayvanların kalp dokusunda infiltrasyon ve vakuolizasyon belirgin bir şekilde azaltıldı (Şekil 27 ve Şekil 28). İnfiltrasyon ve vakuolizasyonun azaltılması ile mikrovasküler hasarın engellenebilmesi umbelliferonenin etkisiyle kalp dokusunda gözlenen önemli koruyucu etkilerden birisi olarak değerlendirildi. Histopatolojik incelemeler sonucunda kontrollere benzer kalp kesitleri gözlemlendi.

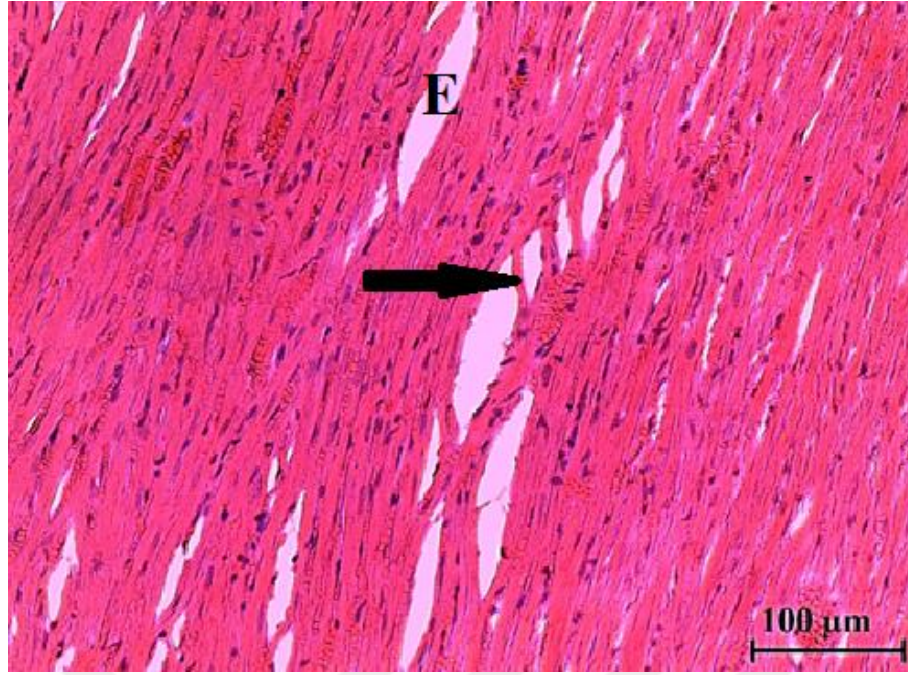


Şekil 27. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesi ile infiltrasyonun azaltılması (HXE). **I;** İnfiltrasyon. Bar: 100 µm

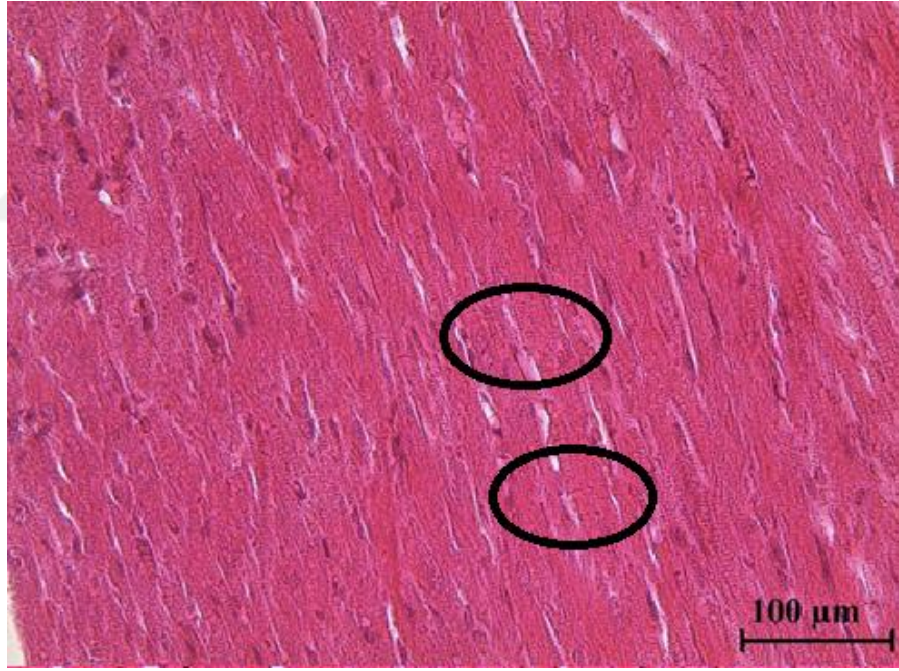


Şekil 28. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesi ile vakuolizasyonda azalma (HXE). **Kare;** Vakuolizasyon. Bar: 100 µm

Umbelliferonenin etkisiyle kalp dokusunda ödemin azaltıldığı görüldü (Şekil 29). Bununla birlikte kontrol ve tüm deney gruplarında kas hücrelerini birbirlerine bağlayan interkalar disklerde herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmedi (Şekil 30).

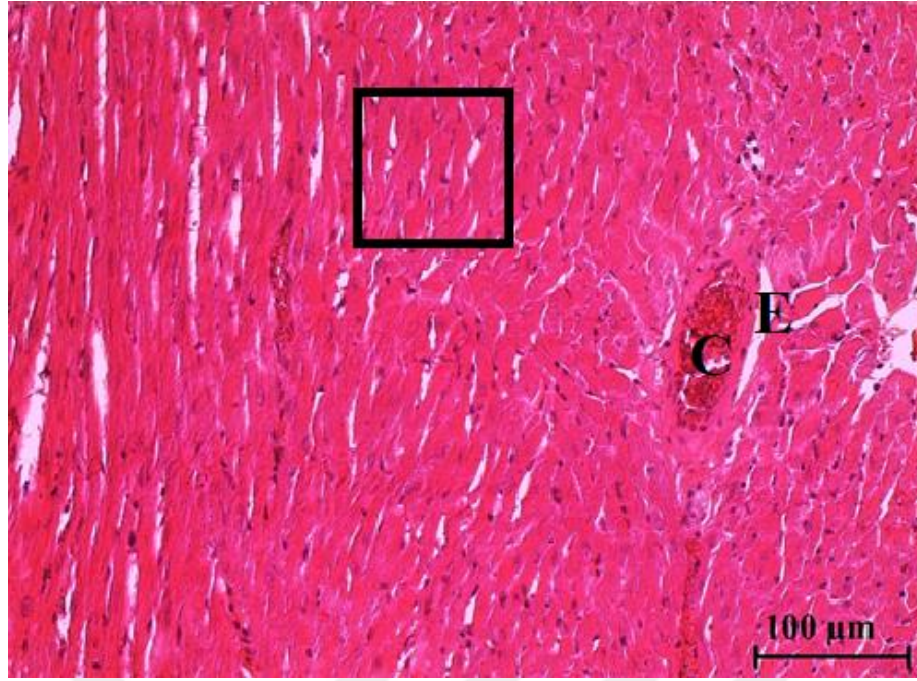


Şekil 29. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesi ile ödemde azalma (H&E). **E**; Ödem, **Ok**; Kas hücrelerinde kolletaral dallar. Bar: 100 µm



Şekil 30. Kalp dokusunda interkalar diskler (H&E). **Daireler**; İnterkalar diskler. Bar: 100 µm

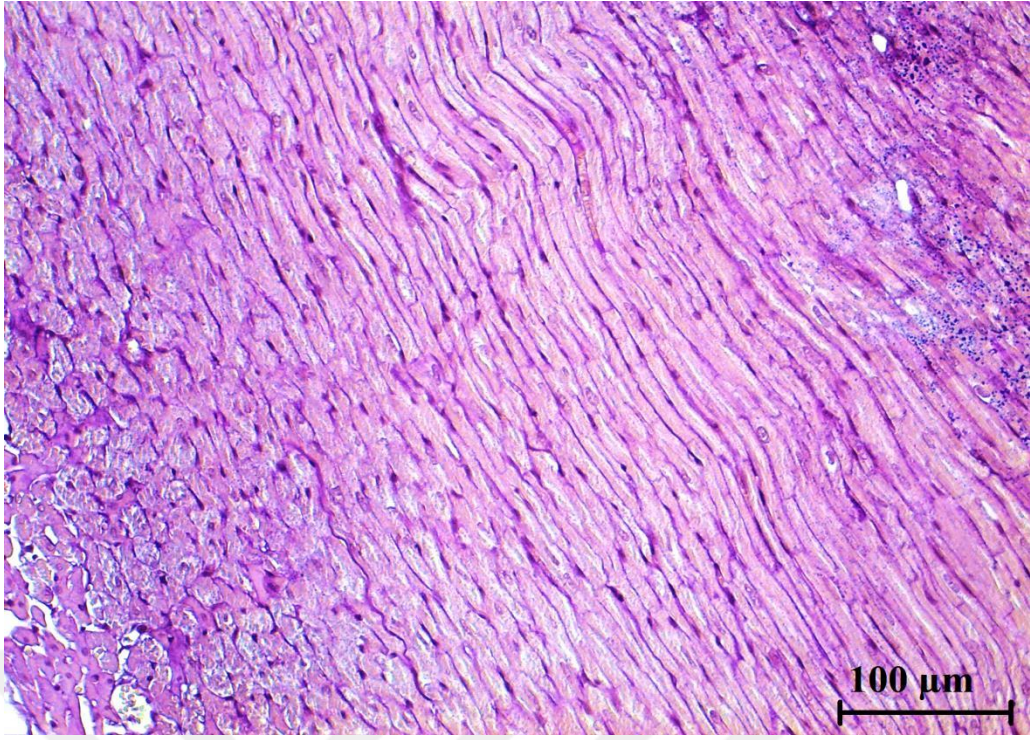
Radyasyon grubundaki sıçanlarda gözlenen belirgin konjesyonların umbelliferonenein koruyucu etkisine bağlı olarak azaldığı görüldü. Ancak kalp dokusunda seyrek de olsa damar içi konjesyonlara, ödem ve vakuolizasyonlara rastlandı (Şekil 31).



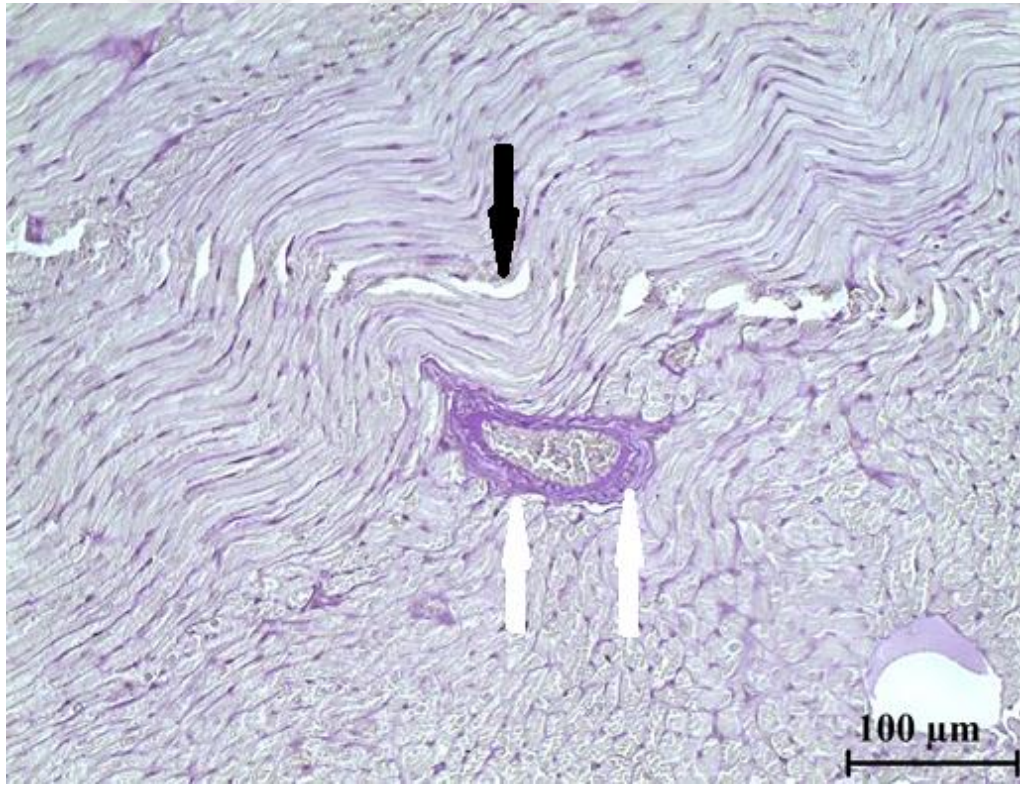
Şekil 31. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesine rağmen seyrek de olsa görülen konjesyon, ödem ve vakuolizasyon (HXE). **C**; Konjesyon; **E**; Ödem, **Kare**; Vakuolizasyon. Bar: 100 µm

Miyokardiyal dokuda periyodik asit schiff (PAS) ile glikojen

Kontrol hayvan grupları ile radyasyon grubundaki sıçanların miyokardiyal dokuları karşılaştırıldığında kalp kası hücrelerinde glikojen muhtevasının azaldığı ve kas hücrelerinin Periyodik asit Schiff boyası ile genel olarak açık renkli bir boyanma gösterdiği görüldü (Şekil 32 ve Şekil 33). Aynı zamanda radyasyona bağlı olarak kas glikojenin tüketilmesi kalp kası hücrelerinde yer yer dejenerasyonlara sebep oldu. Diğer taraftan Periyodik asit Schiff boyaması sonucunda damar duvarlarında Periyodik asit Schiff pozitif koyu renkli alanların gözlenmesi dikkat çekiciydi.

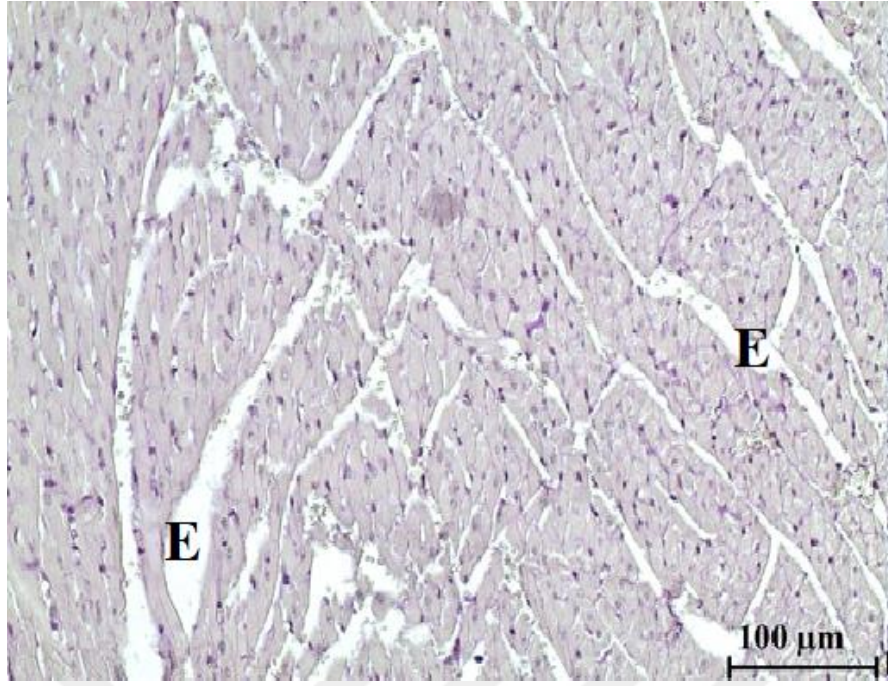


Şekil 32. Kontrol grubu hayvanların kalp dokusunda glikojen içeriği (PAS). Bar: 100 µm



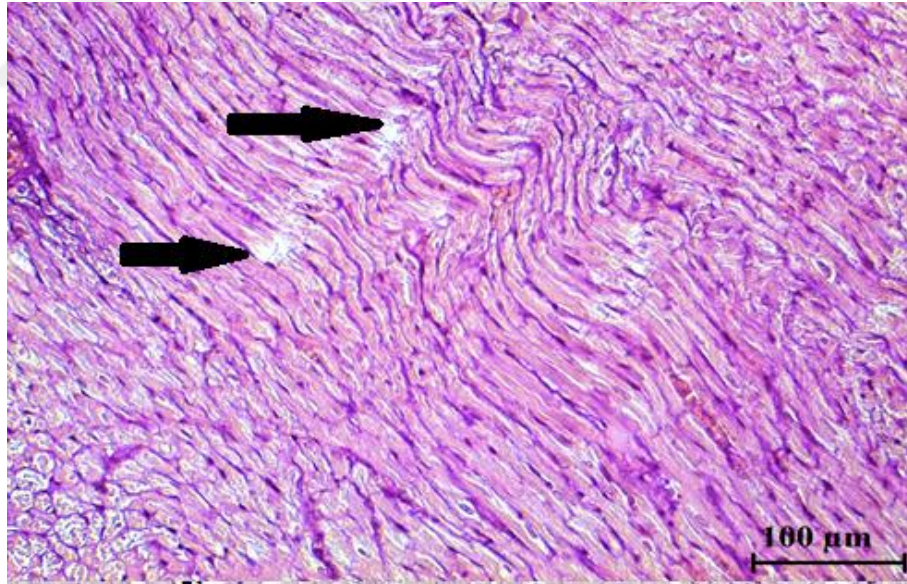
Şekil 33. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda azalan glikojen muhtevası (PAS). **Ok;** Kas hücresi dejenerasyonları; **Çift ok;** Damar etrafında yoğun PAS pozitif boyanma. Bar: 100 µm

Radyasyon maruziyetine bağlı olarak hayvanların kalplerinde belirgin düzeyde HXE boyaması ile gözlenen ödemler Periyodik asit Schiff boyaması ile de tespit edildi (Şekil 34).



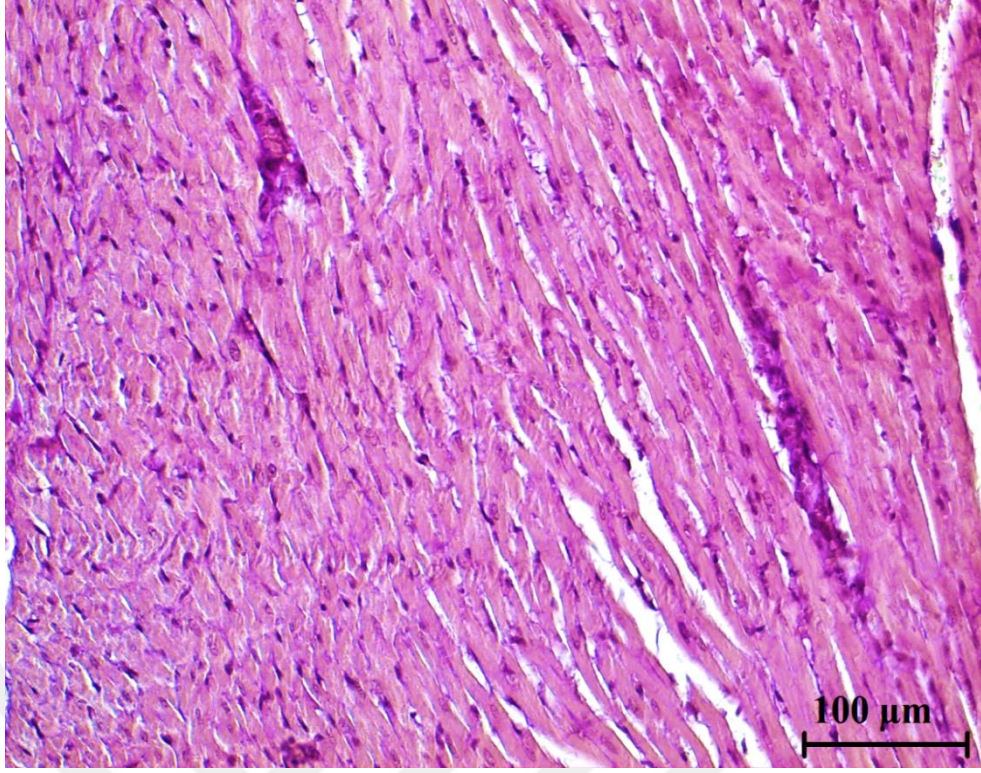
Şekil 34. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ciddi ödem (PAS). **E;** Ödem. Bar: 100 µm

Oysa umbelliferonun verildiği sıçanların kalp dokusunda glikojen içeriği arttı. Ancak yer yer kas hücre dejenerasyonlarına rastlandı (Şekil 35).



Şekil 35. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle artan glikojen içeriği ve seyrek de olsa hücresel dejenerasyonlar. **Ok;** Kas hücresi dejenerasyonları (PAS). Bar: 100 µm

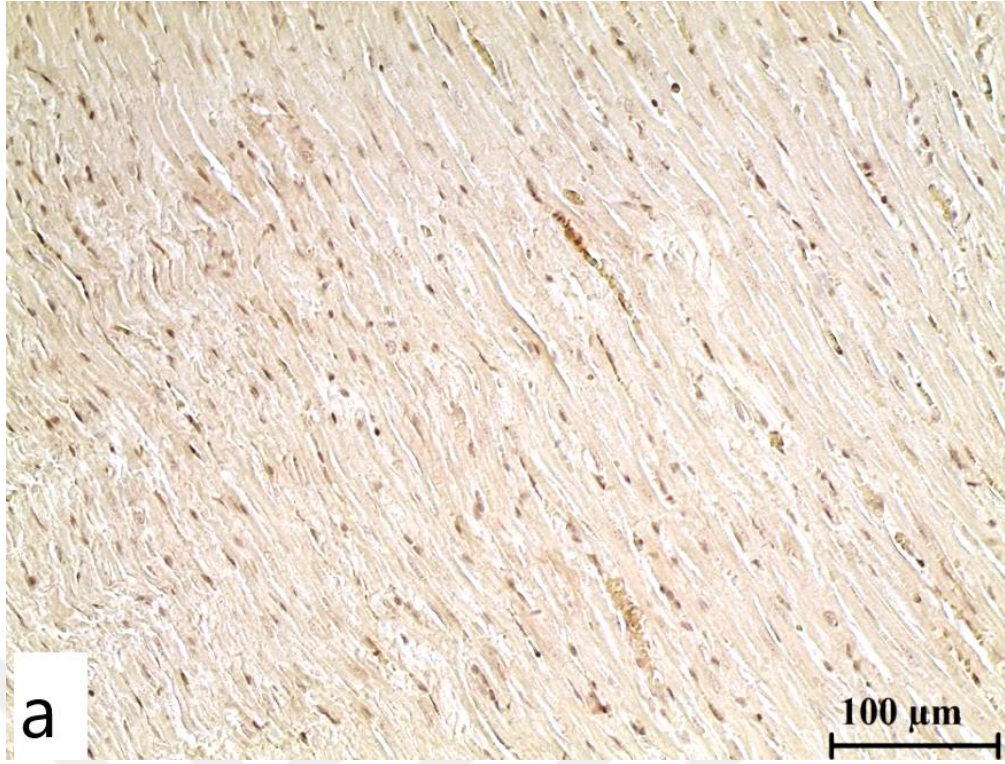
Periyodik asit Schiff boyaması, umbelliferonun radyasyon maruziyeti sonucunda kalpte oluşmuş hasarları azalttığını ve kas glikojeni üzerinde önemli derecede etkili olduğunu gösterdi. Böylece, artan glikojen içeriğine bağlı kontrollere benzer görüntüler elde edildi (Şekil 36).



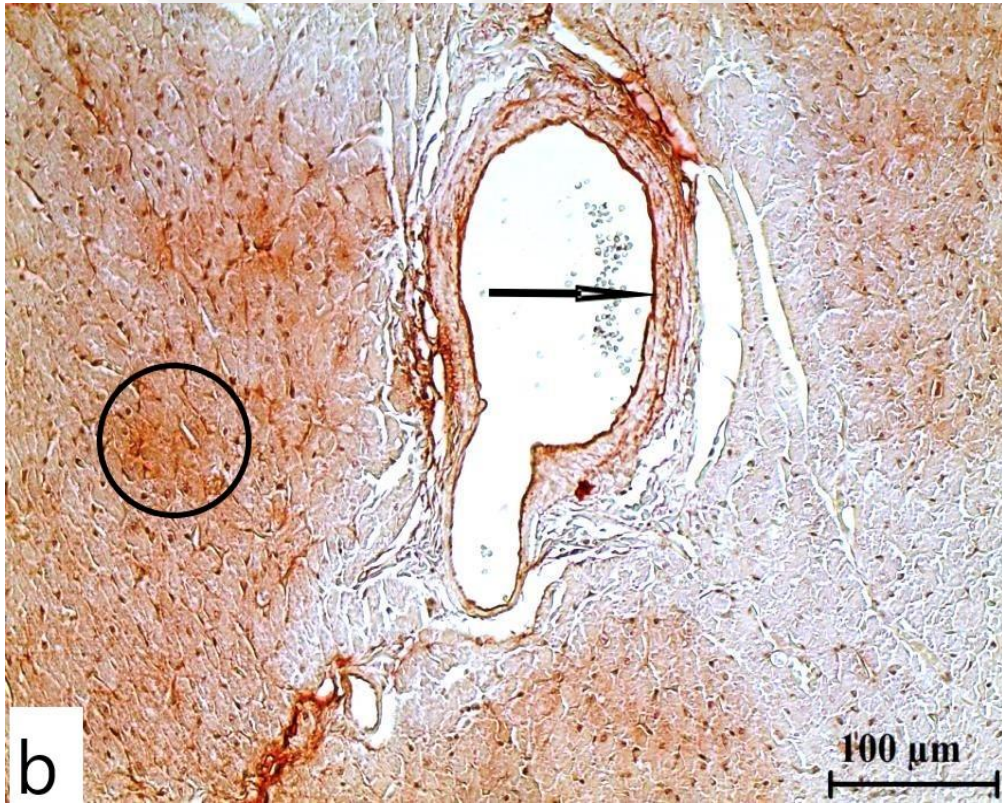
Şekil 36. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle kontrollere benzer görüntü (PAS). Bar: 100 μ m

Miyokardiyal dokuda kongo red boyama ile amiloid depoları

Kontrol grubundaki hayvanların kalp dokularının mikroskopik incelemesi sonucunda kalp kası hücrelerinde her hangi bir amiloidozis bulgusuna rastlanmadı (Şekil 37). Ancak, radyasyon maruziyeti sonucunda kalp kası hücreleri ve damar endotellerinde belirgin bir şekilde protein birikimi gözlendi (Şekil 38). Fazla miktardaki amiloid birikimlerinin kalp büyümesine ve aynı zamanda kanın pompalanmasına engel olması açısından önemli bir patolojik bulgu olarak deneysel hayvanlarda ortaya çıktığı düşünüldü.



Şekil 37. Kontrol grubu hayvanların kalp dokusu (Kongo Red). Bar: 100 µm



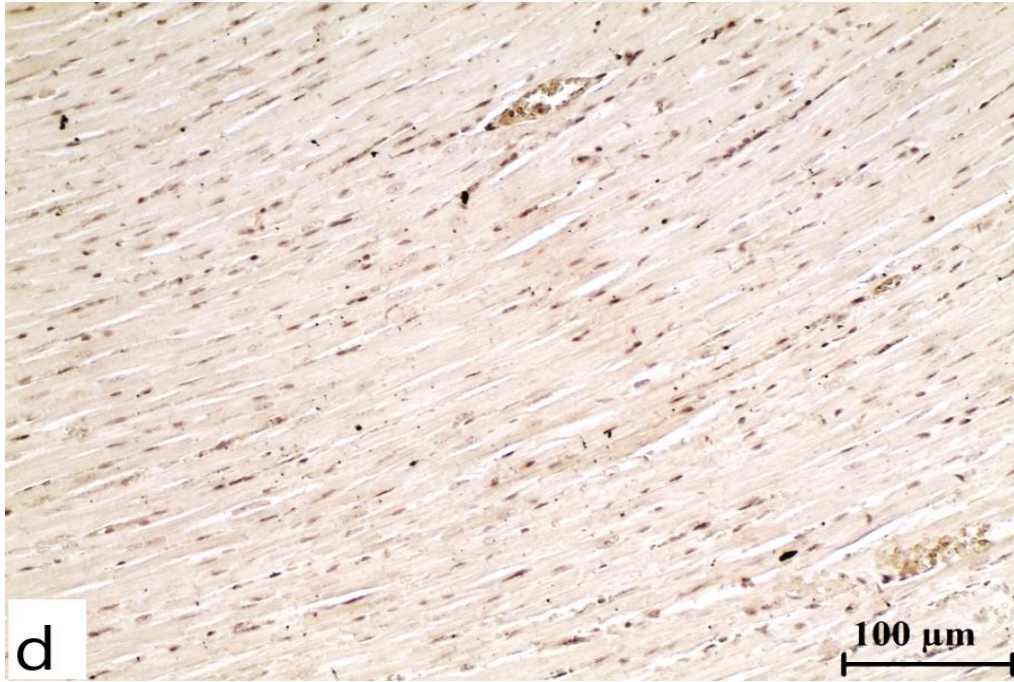
Şekil 38. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda ve damar endotel hücrelerinde amiloidozis (Kongo Red). **Daire;** Kalp dokusunda amiloidozis, **Ok;** Endotel hücrelerinde amiloidozis Bar: 100 µm

Radyasyon maruziyetine bağlı olarak sıçanların kalp dokusunda özellikle venlerin duvaralarında belirgin bir şekilde amiloid birikimleri gözlemlendi (Şekil 39).



Şekil 39. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda damar duvarlarında amiloloidozis (Kongo Red). **Çift ok;** Damar duvarlarında amiloloidozis. Bar: 100 µm

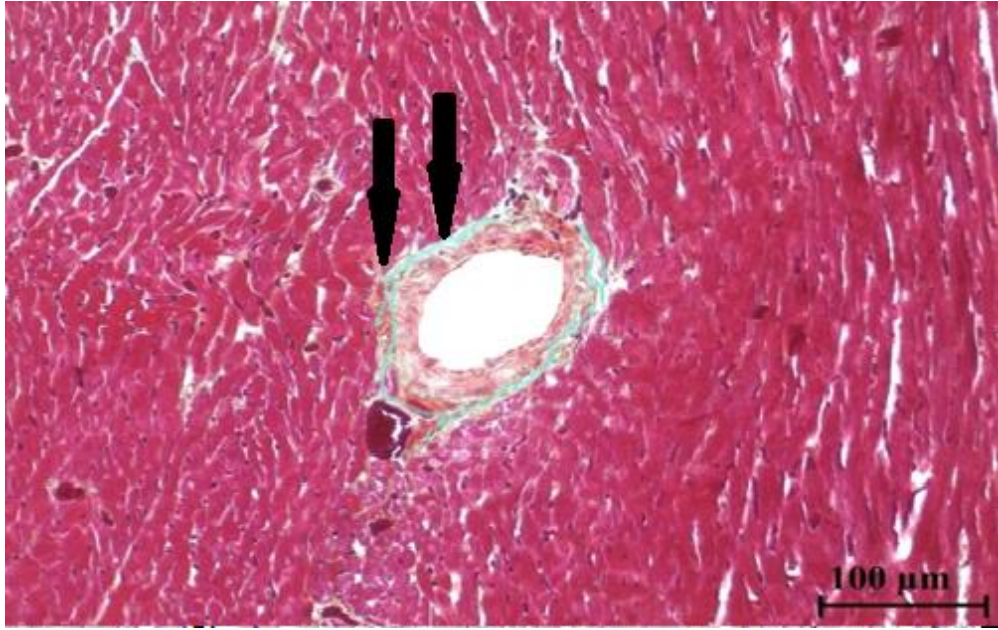
Ancak, umbelliferonenin verildiği sıçanların kalp dokusunda amiloid birikimlerine rastlanmadı. Kontrollere benzer histolojik bulgular gözlemlendi (Şekil 38).



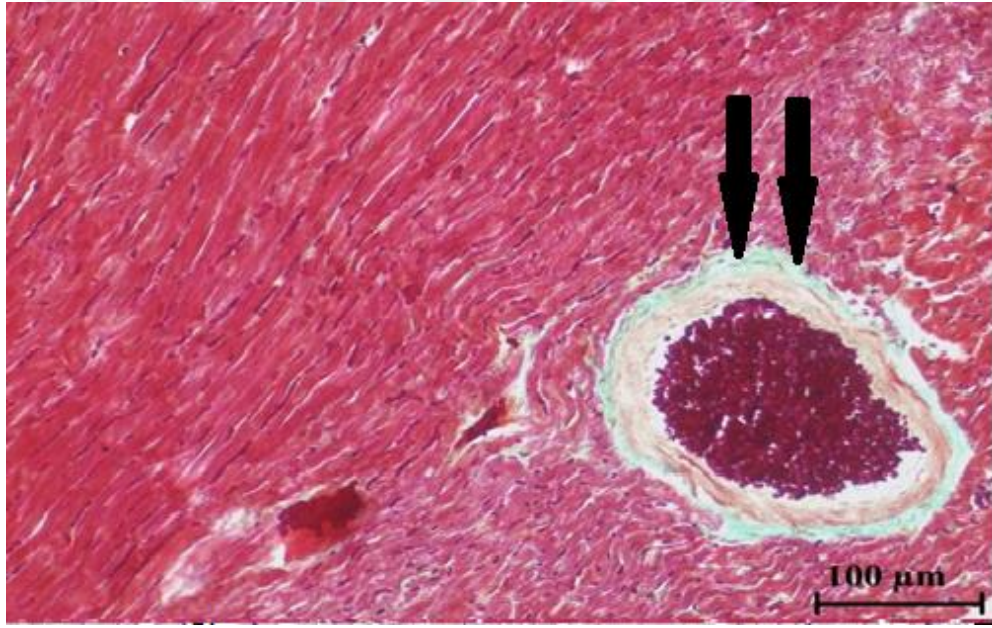
Şekil 40. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle kontrollere benzer görüntü (Kongo Red). Bar: 100 µm

Miyokardiyal dokuda masson trikrom boyama yöntemiyle bağ dokusu

Kontrol grubu hayvanların miyokardiyal dokusu ile radyasyon grubundaki hayvanların miyokardiyal dokusu karşılaştırıldığında damarların etrafındaki kollajen lif miktarlarında değişiklik gözlenmedi (Şekil 41 ve Şekil 42).

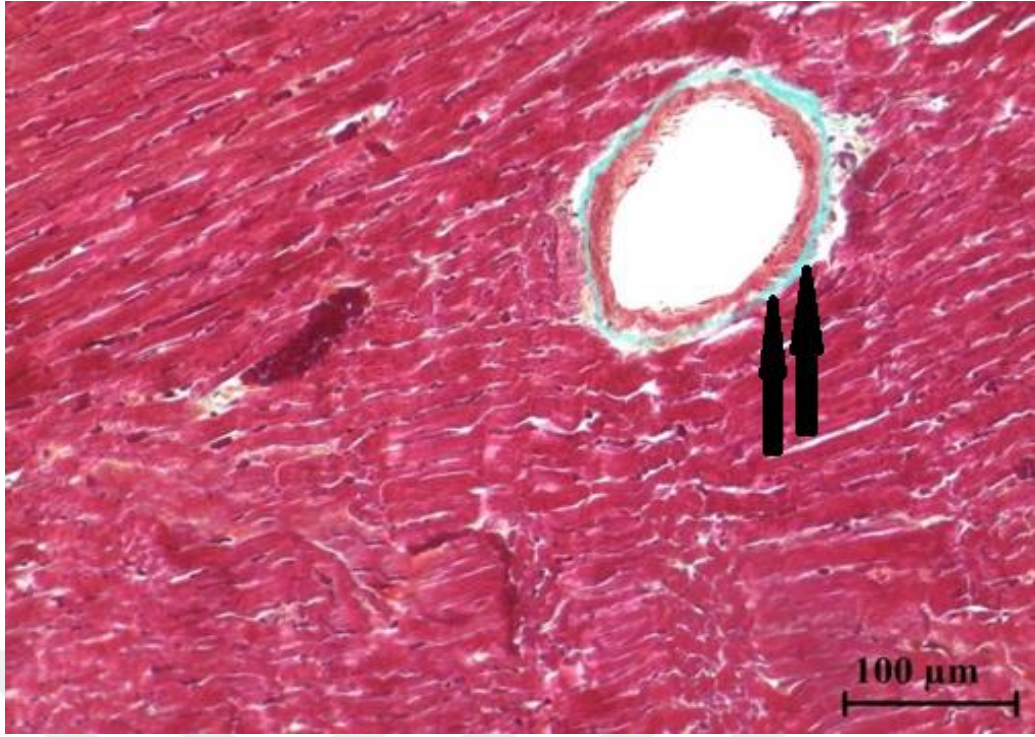


Şekil 41. Kontrol grubu hayvanların kalp dokusu (Masson trikrom Boyama). **Çift siyah ok;** Damar duvarında kollajen lifler. Bar: 100 µm



Şekil 42. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda damar duvarlarında bağ dokusu (Masson trikrom Boyama). **Çift siyah ok;** Damar duvarında kollajen lifler. Bar: 100 µm

Çalışılan diğer gruplarla karşılaştırıldığında umbelliferone ön muamelesi ile de myokardial dokunun bağ dokusu miktarında herhangi bir değişiklik oluşmadığı anlaşıldı (Şekil 43).



Şekil 43. Radyasyon grubundaki hayvanların kalp dokusunda umbelliferone ön muamelesiyle kontrollere benzer görüntü (Kongo Red). **Çift siyah ok;** Damar duvarında kollajen lifler. Bar: 100 µm

Histopatolojik Skorlama

Kontrol ile deney grupları karşılaştırıldığında kalp dokularında tespit edilmiş patolojik bulgular Tablo 3’de özetlenmiştir. Radyasyona maruziyeti sonucunda myokardiyal dokuda konjesyon, inflamasyon, hemoraji ve apoptotik hücrelerin sayıca arttığı görülmüş oysa 100 mg/kg dozundaki umbelliferone ön-muamelesi tespit edilmiş patolojik bulguları önemli bir şekilde azaltmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 3. Radyasyonla Teşvik Edilmiş Kalp Hasarı Üzerinde Umbelliferonenin Histopatolojik Etkileri

Gruplar	Konjesyon	İnfiltrasyon	Hemoraji	Apoptoz
Kontrol	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Rad	5,49±0,50 ^a	4,81±0,62 ^a	4,50±0,91 ^a	4,86±0,64 ^a
Umb (D)	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b
Umb (O)	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b
Umb (Y)	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00 ^b
Umb (D) +Rad	3,96±0,34 ^{a,b}	4,69±0,47 ^{a,b}	4,43±0,73 ^{a,b}	4,72±0,52 ^{a,b}
Umb (O) +Rad	3,84±0,41 ^{a,b}	3,00±0,26 ^{a,b,c}	1,80±0,44 ^{a,b,c}	1,70±0,40 ^{a,b,c}
Umb (Y) +Rad	1,41±0,19 ^{a,b,c}	1,60±0,11 ^{a,b,c}	1,57±0,21 ^{a,b,c}	1,92±0,24 ^{a,b,c}

Veriler ortalama ± SD olarak sunulmuştur (n = 7). One Way Anova Tukey’in çok aralıklı testine göre aynı sütundaki farklı harfler (^{a, b, c, d}), çalışılan diğer gruplar ve kontrol grubu arasındaki önemli farklılıkları belirtir ($p < 0.05$). Kullanılan kısaltmalar Tablo 1’deki gibidir. Akyazı vd (2013)’den yararlanılmıştır.

Biyokimyasal Çalışmalar

Kontrol ve deney gruplarının kalp dokularında araştırılan biyokimyasal belirteçlerin sonuçları Tablo 4’de sunulmuştur. TAC seviyeleri, kontrollerle karşılaştırıldığında radyasyon grubunda belirgin bir şekilde düşmüş, umbelliferone (100 mg/kg) grubunda ise belirgin bir şekilde yükselmiştir. Üstelik gruplar arasındaki farkın istatistiksel bakımdan anlamlı olduğu anlaşılmıştır ($p<0.05$). Benzer bir şekilde total oksidatif durumu tespit etmek için kullanılan TOS parametresi, inflamasyonun düzeyini belirlemek için çalışılan TNF-a ve vasküler hasarı değerlendirmek için kullanılan TXB2 parametreleri arasında da kontrol ve radyasyon grupları arasında istatistiksel bakımdan anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. TOS, TNF-a ve TXB2 değerleri radyasyon uygulanan grupta en yüksek, gavaj yoluyla umbelliferone verilen gruplarda ise en yüksek dozda en düşük olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Hayvanların umbelliferone ile ön-muamelesi, radyasyon grubundaki hayvanlarla karşılaştırıldığında miyokardiyal dokuda belirgin iyileştirmeler sağlamış ve bu pozitif etki artan umbelliferone dozu ile ilişki sağlamıştır.

Tablo 4. Radyasyonla Teşvik Edilmiş Kalp Hasarı Üzerinde Umbelliferonenin TAC, TOD, TNF-a ve TXB2 Seviyeleri Üzerindeki Etkileri

Gruplar	TAC (mmol Trolox Equiv./L)	TOD (μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L)	TNF-a (pg/mg doku)	TXB2 (pg/mg)
Control	7.94 $\pm$ 0.80	5.01 $\pm$ 0.24	3.90 $\pm$ 0.29	429 $\pm$ 19
Rad	3.90 $\pm$ 0.10 ^a	8.10 $\pm$ 0.01 ^a	6.30 $\pm$ 0.27 ^a	645 $\pm$ 15 ^a
Umb (D)	8.17 $\pm$ 0.12 ^b	5.13 $\pm$ 0.06 ^b	3.81 $\pm$ 0.12 ^b	411 $\pm$ 19
Umb (O)	8.29 $\pm$ 0.27 ^b	5.13 $\pm$ 0.11 ^b	3.78 $\pm$ 0.05 ^b	407 $\pm$ 13
Umb (Y)	8.42 $\pm$ 0.10 ^b	5.05 $\pm$ 0.19 ^b	3.83 $\pm$ 0.12 ^b	404 $\pm$ 8
Umb (D)+Rad	4.80 $\pm$ 0.16 ^{a,b,c}	4.79 $\pm$ 0.05 ^{a,b,c}	5.10 $\pm$ 0.15 ^{a,b,c}	596 $\pm$ 13 ^{a,b}
Umb (O)+Rad	4.64 $\pm$ 0.14 ^{a,b,c}	4.50 $\pm$ 0.05 ^{a,b,c}	4.40 $\pm$ 0.17 ^{a,b,c}	495 $\pm$ 16 ^{a,b,c}
Umb (Y)+Rad	7.57 $\pm$ 0.23 ^{b,c,d}	4.97 $\pm$ 0.01 ^{b,c,d}	3.83 $\pm$ 0.08 ^{b,c,d}	469 $\pm$ 12 ^{a,b,c,d}

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak gösterildi. One Way Anova Tukey'in çok aralıklı testine göre aynı sütundaki farklı harfler (^{a, b, c, d}), gruplar arasındaki istatistiksel bakımdan anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p<0.05$). Kısaltmalar: Rad; Radyasyon, Umb (D): Düşük doz umbelliferone (25 mg/kg), Umb (O): Orta doz umbelliferone (50 mg/kg), Umb (Y): Yüksek doz umbelliferone (100 mg/kg).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Radyasyon böbrekler ve diğer hayati organların morfolojileri ve fonksiyonları üzerinde belirgin değişikliklere neden olmaktadır (Saito 2012; Wang and Tepper Pan 2021). Son zamanlarda yapılmış çalışmalar ise radyasyona bağlı olarak kalp ve böbrek gibi uzak organlar arasında karmaşık bir etkileşimin vuku bulunduğunu göstermiştir (Kumar *et al.* 2021). Araştırmacılar renal ve kardiyovasküler değişikliklerin hayatta kalma oranlarını düşürdüğünü ifade etmiş, daha fazla çalışma yapılarak bu önemli organları koruyabilmek amacıyla etkili tedavi ajanları ve stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğunu önemle vurgulamışlardır (Neuen *et al.* 2018; Ielapi *et al.* 2020). Böylece mevcut araştırma ile radyasyon hasarından önce umbelliferonun kalp üzerindeki etkinliği histolojik çalışmalar ışığında ilk kez değerlendirilmiştir. Ayrıca mevcut çalışma ile umbelliferonun miyokardiyal hasarlara karşı etkinliğinin hangi mekanizmalarla açıklanabileceğini tespit edebilmek amacıyla biyokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla radyasyon kaynaklı hasarlara bağlı dişi ratlarda daha fazla ölüm oranının gözlenmesinden dolayı (Peters *et al.* 1981) erkek rat modeli üzerinde deneyler yapılmıştır.

Fare modelinde radyasyon hasarından sonra enflamasyonun geliştiği rapor edilmiştir (Luo *et al.* 2022). Bununla birlikte radyasyon maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkan kardiyak hasarlarla ilişkili mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (Guo *et al.* 2018). Mevcut deneysel sonuçlara göre enflamasyon, kalbin yapısında önemli patolojik değişikliklere neden olabilecek kadar kilit roller sergileyebilme özelliğine sahip gözükmiştir. Nitekim enflamatuvar sitokinlerin radyasyon hasarına bağlı olarak böbrek ve kardiyovasküler sistemlerde enflamasyonu indükleyebileceği rapor edilmiştir (Unthank *et al.* 2019). Bu çalışmanın biyokimyasal ve patolojik bulgularına göre radyasyon kaynaklı akut miyokardiyal hasar sistemik enflamatuvar yanıtla bağlı olarak kalp kası hücrelerinden TNF-a 'nın serbest bırakılmasına neden olmuştur. Bu durum enflamatuvar hücrelerin katılımıyla kalp gibi hayati bir organın ciddi bir şekilde zarar görmesine yol açmıştır. Böylece mevcut araştırmanın sonuçları ile önceki literatür bulguları arasında paralellik sağlanmıştır. Kanaatimize göre bu destekleyici veriler ışığında potansiyel yeni bir terapötik olarak enflamasyonu hedeflemek organ hasarlarını ve neden olabileceği işlevsel bozuklukları hafifletmek için yeni bir stratejik durum olarak gözükmiştir. Oysa umbelliferone ön-muamelesi kalp kası hücrelerinde TNF-a 'daki önemli artışları tersine çevirmiş ve akut radyasyon uygulaması ile tetiklenen

enflamasyonu belirgin bir şekilde azaltmıştır. Önceki bir çalışmaya göre umbelliferone uygulaması enflamasyon odaklarında nötrofillerin ekstrasellüler birikimini azaltmış ve diabetes-mellitus kaynaklı akut böbrek ve kalp hasarlarını önlemiştir (Garud *et al.* 2017; Mahmoud *et al.* 2019; Jin and Chen 2022). Başka bir çalışmada ise renal iskemi ve reperfüzyonu takiben böbrekte TNF-a seviyelerinin belirgin bir şekilde düşürülmesi azalan inflamatuvar yanıtı göstermede son derece önemli gözükmiştir (Icoglu Aksakal vd. 2021). Son zamanlarda yapılmış bir çalışma ile de umbelliferonenin enflamasyonu hafifletici etkisine bağlı olarak yara iyileşmesi için kullanılabilecek gelecek vaat edici ilginç bir kumarin türevi olabileceği ifade edilmiştir (Cai *et al.* 2022). Böylece bu verilerle tutarlı olarak bu araştırmada umbelliferonenin yüksek dozda radyasyon hasarına bağlı akut miyokardiyal hasarı teşvik eden TNF-a'nın salınımını azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca önceki sonuçlara göre, TNF-a ve diğer önemli sitokinlerin (IL-1beta, IL-6, IL-18, IL-17A, ve IL-10) radyasyon maruziyetini takiben önemli organ hasarlarına aracılık ettiği ve daha sonra gelişecek lokal enflamasyonu sınırlamak suretiyle de akut miyokardiyal hasara rehberlik edebilecekleri düşünülmüştür (yani nötrofil akışı ve kalp hasarı). Böylece literatürdeki çalışmalarda bu sitokinlerin radyasyona maruz kalmış hayvanlarda organ hasarlarının fizyolojik ve patolojik açıdan değerlendirilebilmesi amacıyla TNF-a başta olmak üzere ölçülmesi gereken önemli parametreler olabileceği vurgulanmıştır (Abdel-Rafei *et al.* 2022; Lyon *et al.* 2022).

Son zamanlardaki çalışmalarda radyasyon maruziyetine karşı miyokardiyal kan akışı otoregülasyonu için kardiyovasküler mekanizmaların altı çizilmiştir (Polomski *et al.* 2022; Takada *et al.* 2022). Ancak beyin ve kalp gibi organların radyasyona verdiği vasküler tepkiler yeterince araştırılmamış ve iyi anlaşılmamıştır (Ashpole *et al.* 2014; Dreyfuss *et al.* 2022). Bundan dolayı da mevcut araştırmada TXB2 seviyelerinin umbelliferone ile sıçan kalp dokusu üzerinde radyasyonun neden olduğu hasara karşı biyokimyasal yöntemler kullanılarak etkilerinin değerlendirilmesi söz konusu edilmiştir. Günümüze kadar hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bu takviyenin kalpteki TXB2 seviyelerini değiştirip değiştirmediğini ortaya koymamıştır. Mevcut araştırmanın deneyleri, radyasyon maruziyetinden sonra kalp TXB2 değerlerinin arttığını göstermiştir. Böylece veriler, daha önce yetişkin sıçanlarda bildirildiği üzere radyasyonun sıçan beyinde prostaglandin üretimini artırdığı (Xu *et al.* 2021) bilgisiyle paralellik göstermiştir. Prostaglandinlerin dayanıklı majör metabolitlerinin, radyasyon maruziyetine göre nörolojik ve kardiyak işlev bozukluklarının kritik bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (Pearson *et al.* 2013; Lai *et al.* 2022). Bu nedenle, kalp dokusunda TXB2 sentezindeki değişiklikler, umbelliferonenin prostaglandin üretimindeki etkilerini belirlemede faydalı olmuştur. Mevcut çalışmanın hayvan modelinde, yetişkin sıçanlarda ekstrakt alımından 3 gün sonra TXB2 ölçülmüş ve bu prostaglandinin artan

üretimi, radyasyona yanıt olarak umbelliferone tedavisi ile azaltılmıştır. TXB2'nin bir araşidonik asit metaboliti olduğu, sıçanlarda beyin ve organ hasarlarına bağlı olarak yükseldiği rapor edilmiştir (Sehlin *et al.* 2020; Liu *et al.* 2021). Üstelik TXB2'nin dinamik dengesi, damar duvarı yoğunluğunun ve bölgesel akışın düzenlenmesi için önemli bir durum olarak değerlendirilmiştir (Liu *et al.* 2022). Yukarıdaki bilgiler ışığında umbelliferone ekstraktının belirgin bir şekilde artan vasküler reaktiviteyi azaltabileceği ve kardiyovasküler sistem üzerinde kardiyoprotektif etkiler sunacağı mevcut araştırmanın bulgularıyla ortaya konulmuştur.

TXB2 salınımının çeşitli enflamatuvar hastalıklar ve patolojik süreçlerde rol oynayabileceği ima edilmiştir. Özellikle böbrek dokusu ve kalpte oluşan bu sürecin çoklu organ yetmezliklerine rehberlik etmek suretiyle ciddi klinik sonuçlara neden olabileceği rapor edilmiştir (Schwartz *et al.* 1984; Zhang *et al.* 2018). Bu çalışmada radyasyon maruziyeti ile TNF-a sitokininin yanı sıra TXB2'nin salınımı arttığından TNF-a gibi önemli bir proinflamatuvar sitokinin, sıçan kalp dokusunda TXB2 yolağının enzimatik dönüşümünü uyarabileceği düşüncesi kuvvetlendirilmiştir. TNF-a'nın serebrovasküler homeostazın patofizyolojisinde yer alan prostanooidlerin artışı ile vazodilatasyona neden olması muhtemel görülmüş (Stadnicka *et al.* 2018), benzer durumun miyokardial doku için de geçerli olabileceği çalışmamızın sonuçlarına göre teklif edilmiştir. Oysa umbelliferone hem TNF-a hem de TXB2 üzerinde olumlu etkiler sunmuş ve kontrole benzer değerler elde edilmiştir. Aynı zamanda, bu çalışmada umbelliferone, enflamasyonu ve ödemi azaltarak kalp dokusunu radyasyon hasarından koruyabilmiştir. Enflamasyon, radyasyona bağlı beyin ve diğer organ hasarlarını tetiklemede kilit role sahip olduğundan (Gorbunov and Kiang 2021), mevcut veriler, umbelliferone uygulamasının bu bağlamda kalp sitokin seviyeleri üzerinde önemli bir düzenleyici olarak miyokardiyal hasarları azaltabileceği düşüncesini desteklemiştir. Önceki çalışmaların bulgularına göre, Kırmızı Reishi mantarı (González *et al.* 2020) ve zerdeçal (Li *et al.* 2021) gibi bazı anti-inflamatuvar ajanların radyasyon hasarının giderilmesinde terapötik yanıtı artırabileceğine dair ön klinik kanıtlar dikkate alındığında yeni miyokardiyal ve serebral koruyucu geliştirmeye yönelik bu tür bir yaklaşımın eleştirel değerlendirmelerinin yapılması önemli gözükmiştir. Kalp dokusunda radyasyon kaynaklı sitokin seviyelerinde umbelliferone aracılı azalmaya ilişkin herhangi bir bilimsel çalışma bulunmamakla birlikte, umbelliferonenin romatoid artrit teşvik edilmiş sıçanlarda (Cai *et al.* 2022) ve miyokardiyal iskemiye bağlı olarak gelişen inflamatuvar yanıtları azalttığı rapor edilmiştir (Wang *et al.* 2019). Böylece, mevcut çalışmada, kemotaktik sinyallerdeki azalmalara bağlı olarak enflamatuvar hücre infiltrasyonunun baskılanmasının, umbelliferone ile tedavi edilen sıçanlarda radyasyon maruziyetiyle oluşan azalan kalp toksisitesine yol açması

muhtemeldir. Nitekim Kurach *et al.* (2021), umbelliferonenin merkezi sinir sistemine sızan bağışıklık hücresi popülasyonları üzerinde uzun vadeli etkileri olabileceğini ve sitokin sinyallemede kalıcı değişikliklere neden olabileceğini göstermişlerdir.

Oksidatif stres radyasyon ile teşvik edilmiş hücre ölümlerine neden olabilecek en önemli ve en çok çalışılmış mekanizmalardan birisi olarak tanımlanmıştır (Huang *et al.* 2021; Kawvised *et al.* 2022). Aynı zamanda radyasyon hasarına bağlı olarak ortaya çıkan ROS oluşumu böbrek ve diğer organ yetmezliklerine katkıda bulunan kritik patolojik bir faktör olarak belirtilmiştir (Rubik and Brown 2021). Aksine azalan ROS üretiminin radyasyona bağlı kardiyak hasar ve kardiyomiyosit rejenerasyonunu inhibe etmek için doğal bir cevap olabileceği de rapor edilmiş bulgular arasındadır (Ping *et al.* 2020). Böyle bir durumda kalp dokusunun antioksidan cevapların indüksiyonu yoluyla kendi kendisini rejenere edebilme yeteneğinden bahsedilmiştir (Farhood *et al.* 2019). Bu bağlamda son zamanlardaki pek çok çalışma ile radyasyona bağlı kardiyak hasarların hafifletilmesi için belirgin çabalar harcanmıştır (Slezak *et al.* 2015; Aghdam *et al.* 2020). Mevcut araştırmada umbelliferonenin koruyucu etkisi azalan oksidatif strese bağlı olarak açık bir şekilde gösterilmiştir. Bu amaçla söz konusu çalışmada radyasyonla teşvik edilmiş kalp hasarlarına karşı umbelliferonenin etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla önemli markırlar olarak parametreler kullanılmıştır. Biyolojik sistemlerde redoks dengesini değerlendirmek için çok önemli parametrelerden ikisinin TAC ve TOS olduğu iyi bilinmektedir. TAC, biyolojik bir numunedeki genel ROS temizleme yeteneğini belirlerken, TOS, numunedeki oksidanların toplam miktarları olarak tanımlanmıştır (Maciejczyk *et al.* 2018). Bu çalışmanın deneysel bulguları ROS ile teşvik edilmiş TOS'in radyasyon maruziyetinin ciddiyetine bağlı olarak akut miyokardiyal hasarın gelişmesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Benzer bir şekilde daha önce yapılmış bir çalışmada da radyasyonun kalp ve böbrek gibi uzak organlarda neden olabileceği incitici etkilerinin önlenmesi amacıyla TOS'i hedeflemenin umut verici bir yaklaşım olacağı ifade edilmiştir (Cheema *et al.* 2019). Daha önce de çeşitli deneysel klinik çalışmalarla farklı doku ve organların kimyasallarla teşvik edilmiş oksidatif ve apoptotik hasarlarında umbelliferonenin koruyucu etkilerinden söz edilmiştir (Zhang *et al.* 2022). Bu araştırmada umbelliferone radyasyon sonrasında gerçekleşen belirgin TOS artışını önemli bir şekilde azaltmıştır. Hücrelerde TOS lipid peroksidasyonun neden olduğu organ hasarlarını önlemek için kalpte ROS düzeylerini restore etmiştir. ROS tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunun, membran yapısını ve işlevini değiştirdiği bilinmektedir ve ayrıca mutasyon ve hücre ölümü gibi hücre anormallikler ile ilişkilidir (Li *et al.* 2017; Kheiry *et al.* 2019). Günümüze kadar radyasyondan sonra kalp üzerinde umbelliferonenin etkilerini gösteren iyi tasarlanmış herhangi bir deneysel kanıt rastlanmamıştır. Mevcut çalışma ile

umbelliferonenin antioksidanlar aracılığıyla radyasyon maruziyetinin ardından kalp üzerinde güçlü bir koruma sağlayabileceği gösterilmiş ve böylece bu önemli hidrosikumarinin koruyucu etkinliğini açıklayabilecek ikinci bir mekanizmanın teklifi yapılabilmektedir. Nitekim önceki bir çalışmada bu önemli antioksidanın renal doku üzerindeki koruyucu etkisine oksidatif hasara karşı ilk savunma hattını oluşturan SOD enziminin aracılık ettiği belirtilmiştir (İcoglu *et al.* 2021). Yine yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre miyokardiyal dokuda ilk akut hasarı takiben uzak organlarda oksidatif stresin arttığı aksine antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Kura *et al.* 2019; Ping *et al.* 2020). Mevcut çalışmada radyasyon maruziyetini takiben kalp kası hücrelerinde TAC içeriğinin azalması da önceki çalışmaların bulgularıyla paralellik sağlamıştır (Edy *et al.* 2021). Bu araştırmanın sonuçları umbelliferonenin radyasyon kaynaklı azalan TAC seviyesindeki düşüşleri belirgin bir şekilde önlediğini göstermiştir. Araştırmacılar, GSH'nun oksidatif strese maruz kalındığında kalp ve böbrek hücreleri tarafından tüketilen enzimatik olmayan ilk antioksidan olduğunu rapor etmişlerdir (Amel Zabihi *et al.* 2018). Bir başka çalışma da ise β -D-galaktopiranosid kaynaklı akut karaciğer hasarı üzerinde umbelliferonenin MDA ifadesini bastırmak ve antioksidan savunma sistemini desteklemek suretiyle etkili olabildiği sonucuna varılmıştır (Kumar *et al.* 2013). Artan deneysel kanıtlara dayanıldığında ise GSH'nun aynı zamanda dokulardaki MDA seviyelerini düzeltmek suretiyle radyasyona maruz kalmış sıçanlarda önemli bir koruyuculuk oluşturabileceği düşünülmüştür (Li *et al.* 2021).

Akut kalp hasarının böbrek, beyin ve karaciğer gibi önemli organların fonksiyonlarında belirgin bir bozulmaya neden olduğu ifade edilmiştir (Rosenkranz *et al.* 2020; Aras Júnior *et al.* 2021). Bir çalışmada ise radyasyon hasarının uzak doku ve organlarda çeşitli proinflatuar araçları tetiklemek suretiyle fonksiyon bozukluklarına yol açabildiği belirtilmiştir (Wijerathne *et al.* 2021). Başka bir çalışmada da radyasyon maruziyetinin ardından lipid peroksidasyonu ve serbest radikal üretimindeki artışa bağlı olarak böbrek ve diğer hayati organlarda hasarların ve işlevsel bozuklukların oluşabileceği düşüncesi dile getirilmiştir (Wang *et al.* 2021). Bu çalışmada oksidatif stres ve enflamasyonun miyokardiyal hasarlara yol açtığı tespit edilmiş ve bu noktada bu önemli hayati organın fonksiyonunun bozulabileceği teklif edilmiştir. Gerçekte metabolik asidoz ve üremi ile oluşan toksinlerin kardiyak mekanik aktivitenin bozulmasına neden olarak bunu takiben patolojik bakımdan kardiyak yeni şekillenmelere yol açabileceği rapor edilmiştir (Lekawanvijit 2018). Mevcut çalışmadaki mikroskobik değerlendirmeler radyasyon maruziyetinin bir sonucu olarak kalp dokusunda interstisyel ödem, vakuolizasyon, arterlerde dejenerasyonlar, yaygın hemorajik oluşumlar, kasılma bantlarında dejenerasyonlar, büyük ve küçük kılcal damarlarda konjesyon, kas lifi dejenerasyonları, yoğun infiltrasyon alanları, homojen olmayan

boyanmalar sonucunda açık ve soluk boyanmış lifler, kas hücrelerinde glikojen içeriğinin azalması, damarların lümenlerinde ve kas lifleri arasında amiloid birikimleri gibi ciddi patolojik bulguların ortaya çıktığını göstermiştir. Üstelik radyasyon sonrası yanıtın enflamasyon ve oksidatif streste artışı bağli olarak kalp hücrelerinde apoptoz ve nekroz gibi kötü bir sürecin gelişmesine neden olabileceğı de anlaşılmıştır. Araştırmacılar miyokardiyal dokuda apoptotik ve nekrotik oluşumların radyasyonun ardından gelişen önemli patolojik bulgular arasında olduğunu kaydetmişlerdir (Zhao *et al.* 2019). Kontraktil ve kontraktil olmayan hücrelerde anjiyogenez, inflamasyon, apoptoz ve fibroz gibi endojen onarım süreçlerinin modülasyonu ile kardiyak hücre terapisinin mümkün olabileceğı belirtilmiştir (Nakamura and Murry 2019). Kardiyak ve renal fonksiyon arasındaki entegrasyonun ise dokulardaki ödemin azaltılmasına yardımcı olabileceğı ifade edilmiştir (Yu *et al.* 2020). Diğer taraftan vasküler dayanıklılık kalp atım fonksiyonları ve kontraksiyonu için son derece önemli gözükmiştir (Klein and Danzi 2007). Bu noktada kardiyak konjesyonlarla ortaya çıkan lezyonların azaltılabilmesi için dekonjestif farmakolojik tedavilerle esas olarak diüretikler ve vazodilatörlerin kullanımı tavsiye edilmiştir (Bonagura and Blissitt 1995; Öhman *et al.* 2018). Ayrıca hemoraji miyokardiyal kasılma fonksiyonunu bozarak ve oksijen iletimini azaltarak kan basıncının düşmesine neden olan önemli patolojik bulgulardan bir diğeri olarak sayılmıştır (Ao-leong *et al.* 2017). Diğer taraftan metabolik bozukluk, kalpte subsellüler inflamasyona ve dolayısıyla oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi ve bozulmuş kalsiyum giriş-çıkışına bağli olarak miyokardiyal gevşemenin bozulmasına yol açan önemli faktörler arasında belirtilmiştir (Nishida and Otsu 2017). Kardiyomiyopatiye neden olan kardiyak amiloid birikimi ise amiloidozun sık görülen bir özelliğı olarak hayatta kalmanın önemli bir belirleyicisi olarak sunulmuştur (Hamasaki *et al.* 2022). Bu nedenle, radyasyon maruziyeti sonrası erken tanı ve uygun tedavi için klinisyenlerin amiloid oluşumlarının farkında olması gerekliliğı tavsiye edilmiştir (Möckelind *et al.* 2020). Mevcut araştırmada radyasyon uygulamasından önce umbelliferone ile muamelenin akut kalp hasarını belirgin bir şekilde azalttığı histopatolojik değerlendirmeler ışığında da tespit edilmiştir. Radyasyon maruziyeti ile neden olunmuş miyokardiyal patolojik bulgular önemli bir şekilde azalmış ve kontrol hayvanlardakine benzer kalp histolojisi gözlenmiştir. Araştırmacılar umbelliferonun çeşitli dokularda membranlara bağli ATPaz'ların aktivitelerinin normale dönmesi için glisemik kontrol ve antioksidan aktivite gösterdiğini ve böylece hücre zarlarındaki enzim aktivasyonunu regüle eden önemli bir fitokimyasal bileşik olarak değerlendirilmesi gerektiğini rapor etmişlerdir (Ramesh and Pugalandi 2007). Diğer taraftan son zamanlardaki çalışmalarda radyasyon hasarında mitokondrilerin önemli fonksiyonel role sahip oldukları ve hücrelerin hayatta kalabilmesi için

büyük bir intrasellüler hedef olabilecekleri teklif edilmiştir (Kostyuk *et al.* 2021). Bu noktada umbelliferonenin hedef dokularda mitokondrilerin fonksiyonel yeteneği arttıran ve hücreleri ölümden koruyabilen yaygın bir regülatör olabileceği düşünülmüştür (Zhang *et al.* 2022). Bir çalışmada, umbelliferonenin diyabetik nefropatiye sahip farelerde mitokondriyal membran potansiyelini restore ederek renal patolojik hasarı azalttığı rapor edilmiştir (Jin *et al.* 2022). Diğer bir çalışmada da söz konusu bileşiğin, insan kan lenfositlerinde gama radyasyonunun neden olduğu reaktif oksijen türleri oluşumunu ve ardından oksidatif hasarı modüle ederek kan hücrelerinin hasarını önlediği tespit edilmiştir (Kanimozhi *et al.* 2011). Bir başka çalışmada, umbelliferonenin PI3K inhibitörü olduğu (Sumorek-Wiadro *et al.* 2020), östrojen reseptör antagonistlerini inhibe etmek suretiyle de kemik mineralizasyonunu koruduğu ve böylece de kemik kayıplarını önlediği ve aynı zamanda osteoporozu engelleyebildiği rapor edilmiştir (Pelusi *et al.* 2022). Dahası umbelliferonenin östrojen reseptörü ile aracılık edilen MAPK1/2-JNK1/2-Akt sinyal yolağıyla metabolik aktiviteyi regüle edebildiği belirtilmiştir (Kumar *et al.* 2018). Diğer taraftan umbelliferonenin Mn-SOD enziminin promoter aktivitesini artırabildiği bununla birlikte Cu-Zn SOD enzimi üzerindeki etkilerinin bilinmediği rapor edilmiştir. Umbelliferonenin TLR4/MyD88/NF- κ B yolağı ile söz konusu enzimi uyardığı (Wang *et al.* 2019) ve pekçok dokuda antioksidan enzimlerin modülasyonunu sağlayarak oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağladığı ifade edilmiştir (Kumar 2013).

Sonuçlar ve Öneriler

Mevcut araştırmanın bulgularına göre,

Radyasyon maruziyetine bağlı miyokardiyal hasarlara karşı umbelliferonenin belirgin bir potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir;

1. Umbelliferone ön muamelesi miyokardiyal dokuda radyasyona bağlı olarak belirgin bir şekilde düşmüş olan antioksidan kapasiteyi belirgin bir şekilde artırmış ve böylece de oksidatif stres azaltmıştır.
2. Umbelliferonenin koruyucu etkisi ile kalpte artan TNF- α seviyesi belirgin bir şekilde azaltılmış ve inflamatuvar yanıt sınırlandırılmıştır.
3. Umbelliferone, TXB2 seviyelerini artırarak kalp dokusunda radyasyona bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonun azaltmış ve anjiyopatiyi önlemiştir.
4. Radyasyon maruziyeti ile kalp dokusunda hemoraji, konjesyon, infiltrasyon, kas liflerinde glikojen azlığı buna karşılık amiloid birikimleri ve en önemlisi de apoptoz ve nekroz gibi ciddi patolojik bulgular gözlenmiş ancak bu değişiklikler umbelliferone ön muamelesiyle belirgin bir şekilde azaltılmıştır.

Sonuç olarak, radyasyon maruziyeti sonrasında uzak organlarda gelişebilecek akut hasarlara karşı umbelliferonenin kalp dokusu üzerindeki dikkat çekici yeni fonksiyonundan dolayı hayati öneme sahip organları koruyabilmek amacıyla kullanılabilecek önemli terapötik bir kumarin bileşiği olarak teklif edilebileceği kanaatine varılmıştır.



KAYNAKLAR

- Abdel-Rafei, M.K., Thabet, N.M., Amin, M.M., 2022. Concerted regulation of OPG/RANKL/NF- κ B/MMP-13 trajectories contribute to ameliorative capability of prodigiosin and/or low dose γ -radiation against adjuvant- induced arthritis in rats. *Int Immunopharmacol*, 111, 109068.
- Aghdam, S.Y., Kenchegowda, D., Sharma, N.K., Holmes-Hampton, G.P., Legesse, B., Moroni, M., Ghosh, S.P., 2020. Dysregulated cardiac IGF-1 signaling and antioxidant response are associated with radiation sensitivity. *Int J Mol Sci*, 21(14), 5049. doi: 10.3390/ijms21145049. PMID: 32708958.
- Akbari, B., Baghaei-Yazdi, N., Bahmaie, M., Mahdavi Abhari, F., 2022. The role of plant derived natural antioxidants in reduction of oxidative stress. *Biofactors*, 48(3), 611-633. doi: 10.1002/biof.1831. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35229925.
- Akyazı, I., Eraslan, E., Gülçubuk, A., Ekiz, E.E., Çıraklı, Z.L., Haktanır, D., Bala, D.A., Özkurt, M., Matur, E., Özcan, M., 2013. Long-term aspirin pretreatment in the prevention of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol*, 19 (19), 2894-2903.
- Alyani Nezhad, Z., Geraily, G., 2022. A review study on application of gel dosimeters in low energy radiation dosimetry. *Appl Radiat Isot*, 179,110015. doi: 10.1016/j.apradiso.2021.110015. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34753087.
- Amber, K.T., Shiman, M.I., Badiavas, E.V., 2014. The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. *Integr Cancer Ther*, (1), 38–45. doi: 10.1177/1534735413490235
- Amel Zabihi, N., Mahmoudabady, M., Soukhtanloo, M., Hayatdavoudi, P., Beheshti, F., Niazmand, S., 2018. *Salix alba* attenuated oxidative stress in the heart and kidney of hypercholesterolemic rabbits. *Avicenna J Phytomed*, 8(1), 63-72.
- Anonim, 2023a. Evrim ağacı, <https://evrimagaci.org/elektromanyetik-spektrum-tayf-nedir-12795> (15.05.2023).
- Anonim, 2023b. <https://www.matematiksel.org/wilhelm-conrad-rontgen-ve-x-isinin-kesfi/> (03/07/2023).
- Anonim, 2023c. Gündoğan, F.Ç., 2017. <https://gozdoktor.net/katarakt-belirtileri/2023> (10.04.2023)
- Anonim, 2023d. Khan, R., 2014. https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-umbelliferone_fig1_261182164 (06/06/2023).
- Anonim 2023e. <https://www.bilgiustam.com/hastaliklari-ve-oksidatif-stresi-onlemede-antioksidanlarin-onemi/2023> (08/03/2023).
- Anonim, 2023f. <https://www.afad.gov.tr/kbrn/radyasyon-insan-dokusunu-nasil-etkiler> (12/06/2023).
- Anonim, 2023g. <https://www.rcemlearning.co.uk/reference/radiation-exposure/#1571060836982-a6e29167-1ba9> 2023 (18/05/2023).

- Anonim, 2023h. [https://www.bilgiustam.com/radyasyonun-etkinligini-etkileyen-faktorler/\(11/03/2023\)](https://www.bilgiustam.com/radyasyonun-etkinligini-etkileyen-faktorler/(11/03/2023)).
- Anonim, 2023i. Yorgancıoğlu, A.C., 2023. http://www.cemyorgancioglu.dr.tr/temel_bilgiler/kalp_anatomisi/ (14/03/2023).
- Anwar, F., Al-Abbasi, F.A., Bhatt, P.C., Ahmad, A., Sethi, N., Kumar, V., 2015. Umbelliferone β -d-galactopyranoside inhibits chemically induced renal carcinogenesis via alteration of oxidative stress, hyperproliferation and inflammation: Possible role of NF- κ B. *Toxicology Research*, 4(5), 1308–1323.
- Ao-Ieong, E.S., Williams, A., Jani, V., Cabrales, P., 2017. Cardiac function during resuscitation from hemorrhagic shock with polymerized bovine hemoglobin-based oxygen therapeutic. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 45(4), 686-693. doi: 10.1080/21691401.2016.1241797.
- Aras Júnior, R., Durães, A., Roever, L., Macedo, C., Aras, M.G., Nascimento, L., Improtacaria, A.C., De Sousa, R.A.L., Mansueto, G.N., 2021. The impact of COVID-19 on the cardiovascular system. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 67Suppl 1(Suppl 1), 163-167. doi: 10.1590/1806-9282.67.Suppl1.20201063. eCollection 2021.
- Arsilan, N., 2017. Radyasyonun Biyolojik Sistemler Üzerindeki Etkileri. *Nucl Med Semin*, 3, 178-183.
- Arulselvan, P., Fard, M.T., Tan, W.S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M.E., 2016. Role of antioxidants and natural products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 5276130.
- Ashpole, N.M., Warrington, J.P., Mitschelen, M.C., Yan, H., Sosnowska, D., Gautam, T., Farley, J.A., Csiszar, A., Ungvari, Z., Sonntag, W.E., 2014. Systemic influences contribute to prolonged microvascular rarefaction after brain irradiation: a role for endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 307(6), H858-68. doi: 10.1152/ajpheart.00308.2014.
- Bahat, Z., Cobanoglu, U., Ulku, C., Kalyoncu, N.İ., Caner Karahan, S., Yavuz, M.N., 2022. Could amifostine prevent experimental radiotherapy-induced acute pericarditis? *Asian Pac J Cancer Prev*, 23(9), 3209-3213. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.9.3209. PMID: 36172686; PMCID: PMC9810295.
- Bancroft, J.D., Stevens, A., 1982. *Theory and practice of histological techniques*. Churchill livingstone, edinburgh (2nd ed.), 662.
- Barnes, P.J., 2020. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol*, 33, 101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.101544. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32336666; PMCID: PMC7251237.
- Baskar, R., 2010. Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis. *Genome Integr*, 1, 1–8.
- Baskar, R., Lee, K.A., Yeo, R., Yeoh, K.W., 2012. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *Int J Med Sci*, 9(3), 193–9.
- Begg, A.C., Stewart, F.A., Vens, C., 2011. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer*, 11(4), 239–53.
- Behrens, R., Zutz, H., Busse, J., 2022. Spectrometry of pulsed photon radiation. *J Radiol Prot*, 42(1). doi: 10.1088/1361-6498/ac3dd0. PMID: 34826827.
- Benković, V., Knezević, N., Domagoj, D., Dujic, L., Nada, O., Ivan, B., Nevenka, K., 2009. Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice. *Arhiv Za Higijenu Zada i Toksikologiju*, 60(2), 129-138.

- Bennett, S.L., Khachemoune, A., 2022. Dispelling myths about sunscreen. *J Dermatolog Treat*, 33(2), 666-670. doi: 10.1080/09546634.2020.1789047. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633165.
- Bernier, J., Hall, E.J., Giaccia, A., 2004. Radiation oncology: A century of achievements. *Nat Rev Cancer*, 4(9), 737-47.
- Bhattarai, N., Kumbhar, A.A., Pokharel, Y.R., Yadav, P.N., 2021. Anticancer potential of coumarin and its derivatives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(19), 2996-3029. doi: 10.2174/1389557521666210405160323. PMID: 33820507.
- Bonagura, J.D., Blissitt, K.J., 1995. Echocardiography. *Equine Vet J Suppl*, (19), 5-17.
- Bozbiyık, A., Özdemir, Ç., Hancı, Y.H., 2002. Radyasyon yaralanmaları ve korunma yöntemleri. *STED*, 11 (7), 272-274.
- Bray, F.N., Sions, B.J., Wolfson, A.H., Nouri, K., 2016. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 6(2), 185-206.
- Burt, J.J., Thompson, P.A., Lafrenie, R.M., 2016. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review. *J Radiol Prot*, 36(1), R23-35. doi: 10.1088/0952-4746/36/1/R23. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26910391.
- Cai, L., Zhou, M.Y., Hu, S., Liu, F.Y., Wang, M.Q., Wang, X.H., Jiang, F., Feng, X.W., Liu, X.S., Li, R., 2022. Umbelliferone inhibits migration, invasion and inflammation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and relieves adjuvant-induced arthritis in rats by blockade of wnt/ β -catenin signaling pathway. *Am J Chin Med*, 50(7), 1945-1962. doi: 10.1142/S0192415X22500835.
- Cao, Y., Zhang, M., Ding, H., Chen, Z., Tang, B., Wu, T., Xiao, B., Duan, C., Ni, S., Jiang, L., Luo, Z., Li, C., Zhao, J., Liao, S., Yin, X., Fu, Y., Xiao, T., Lu, H., Hu, J., 2019. Synchrotron radiation micro-tomography for high-resolution neurovascular network morphology investigation. *J Synchrotron Radiat*, 26(Pt 3), 607-618. doi: 10.1107/S1600577519003060. PMID: 31074423.
- Chambers, J.A., Long, J.N., 2008. Radiation injury and the hand surgeon. *The Journal of hand surgery*, 33(4), 601-611.
- Cheema, A.K., Mehta, K.Y., Rajagopal, M.U., Wise, S.Y., Fatanmi, O.O., Singh, V.K., 2019. Metabolomic studies of tissue injury in nonhuman primates exposed to gamma-radiation. *Int J Mol Sci*, 20(13), 3360. doi: 10.3390/ijms20133360. PMID: 31323921.
- Conti, P., Caraffa, A., Gallenga, C.E., Ross, R., Kritas, S.K., Frydas, I., Younes, A., Di Emidio, P., Ronconi, G., Toniato, E., 2020. IL-1 induces thromboxane-A2 (TxA2) in COVID-19 causing inflammation and micro-thrombi: inhibitory effect of the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(5), 1623-1627. doi: 10.23812/20-34-4EDIT-65. PMID: 32744052.
- Cruz, L.F., Figueiredo, G.F., Pedro, L.P., Amorin, Y.M., Andrade, J.T., Passos, T.F., Rodrigues, F.F., Souza, I.L.A., Gonçalves, T.P.R., 2020. Dos santos lima LAR, ferreira JMS, Araújo MGF. Umbelliferone (7-hydroxycoumarin): A non-toxic antidiarrheal and antiulcerogenic coumarin. *Biomed Pharmacother*, 129, 110432. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110432. PMID: 32768935.
- Çapuk, M., 2016. Adıyaman sağlık yüksekokulu öğrencilerinin radyasyonun zararlı etkileri hakkında farkındalık düzeylerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep.

- da Silva Prade, J., B lsamo, E.C., Machado, F.R., Poetini, M.R., Bortolotto, V.C., Ara jo, S.M., Londero, L., Boeira, S.P., Sehn, C.P., de Gomes, M.G., Prigol, M., Cattelan Souza, L., 2020. Anti-inflammatory effect of Arnica montana in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. *Cutan Ocul Toxicol*, 39(2), 126-133. doi: 10.1080/15569527.2020.1743998. PMID: 32183539.
- Dahou, A., Levin, D., 2018. Reisman M, Hahn RT. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve, *JACC Cardiovasc Imaging*, 12(3), 458-468. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.032. PMID: 30846121.
- Danforth, J.M., Provencher, L., Goodarzi, A.A., 2022. Chromatin and the cellular response to particle radiation-Induced oxidative and clustered DNA damage. *Front Cell Dev Biol*, 10, 910440. doi: 10.3389/fcell.2022.910440. PMID: 35912116; PMCID: PMC9326100.
- Da da , S., 2010.  yonla tırıcı radyasyonlar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 37(2), 177-185.
- Dawood, A., Mothersill, C., Seymour, C., 2021. Low dose ionizing radiation and the immune response: what is the role of non-targeted effects? *Int J Radiat Biol*, 97(10), 1368-1382. doi: 10.1080/09553002.2021.1962572. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34330196.
- Dilber, B., Akbulut, U.E., Serin, H.M., Alver, A., Mente e, A., Kolaylı, C.C., Cansu, A., 2021. Plasma and erythrocyte oxidative stress markers in children with frequent breath-holding spells. *Klin Padiatr*, 233(04), 173-180. 2021 Mar 10. doi: 10.1055/a-1369-9426. PMID: 33694152.
- Doğan, F., 2013. Radyoterapi tedavisinde ölçümün yeri. VIII. Ulusal  l  mbilim kongresi No: 26-28, Gebze-Kocaeli.
- Dörter Keskin, G., 1998. Ağır metallerin ve radyasyonun biyolojik etkilerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi,  stanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,  stanbul.
- Dreyfuss, A.D., Velalopoulou, A., Avgousti, H., Bell, B.I., Verginadis, I.I., 2022. Preclinical models of radiation-induced cardiac toxicity: Potential mechanisms and biomarkers. *Front Oncol*, 12, 920867. doi: 10.3389/fonc.2022.920867. eCollection 2022.
- Edy, E., Rankin, A.J., Lees, J.S., Barrientos, P.H., Woodward, R., Stoumpos, S., Koktzoglou, I., Edelman, R.R., Radjenovic, A., Mark, P.B., Roditi, G.H., 2021. Cardiovascular magnetic resonance for the detection of descending thoracic aorta calcification in patients with end-stage renal disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 23(1), 85. doi: 10.1186/s12968-021-00769-6. PMID: 34162405 PMCID: PMC8223384 DOI: 10.1186/s12968-021-00769-6.
- E ilmez, E., 2009. Tıpta radyasyon ve korunma ( nsanlar ve hamilelerde radyasyonun etkileri, hamilelerde g r nt leme algoritması). Pelikan Yayınları No: 7-330s, Ankara.
- Eken, A., Aydın, A., Erdem, O., Akay, C., Sayal, A., 2012. Somuncu I. Induced antioxidant activity in hospital staff occupationally exposed to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*, 88(9), 648-53.
- Ekinci, M., 2019. Sa lık  alı anlarının radyasyon tutumunu belirleme  l e i geli tirme ve uygulama  alı ması. Yüksek lisans tezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan.
- Erel, O., 2004. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 37, pp. 112-119.
- Ersever, S., 2018. Radyofarmasötik üreten tesislerde radyasyon kaynaklı risklerin farklı yöntemlerle kar ıla tırılarak değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi,  stanbul Yeni Y zyıl  niversitesi,  stanbul.

- Fairand, B.P., 2012. Ionizing radiation. *Biomed Instrum Technol*, 46(4), 245. PMID: 22870525.
- Fania, L., Mazzanti, C., Campione, E., Candi, E., Abeni, D., Dellambra, E., 2019. Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention. *Int J Mol Sci*, 20(23), 5946.
- Farhood, B., Aliasgharzadeh, A., Amini, P., Saffar, H., Motevaseli, E., Rezapoor, S., Nouruzi, F., Shabeeb, D., Musa, A.E., Ashabi, G., Mohseni, M., Moradi, H., Najafi, M., 2019. Radiation-induced dual oxidase upregulation in rat heart tissues: Protective effect of melatonin. *Medicina (Kaunas)*, 55(7):317. doi: 10.3390/medicina55070317. PMID: 31252673.
- Farhood, B., Mortezaee, K., Goradel, N.H., Khanlarkhani, N., Salehi, E., Nashtaei, M.S., Najafi, M., Sahebkar, A., 2019. Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy. *J Cell Physiol*, 234(5), 5728-5740. doi: 10.1002/jcp.27442. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317564 Review.
- Gan, J., Qian, W., Lin, S., 2018. Umbelliferone alleviates myocardial ischemia: The role of inflammation and apoptosis. *Inflammation*, 41(2), 464– 473. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0702-6>.
- Garud, M.S., Kulkarni, Y.A., 2017. Attenuation of renal damage in type I diabetic rats by umbelliferone -a coumarin derivative. *Pharmacol Rep*, 69(6), 1263-1269. doi: 10.1016/j.pharep.2017.06.014.
- Geyikoglu, F., Koc, K., Colak, S., Erol, H.S., Cerig, S., Yardimci, B.K., Cakmak, O., Dortbudak, M.B., Eser, G., Aysin, F., Ozek, N.S., Yildirim, S., 2019. Propolis and its combination with boric acid protect against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by inhibiting oxidative stress, inflammation, DNA damage, and apoptosis in rats. *Biological Trace Element Research*, 192(2), 214– 221. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-1649-2>.
- Ghuysen, A., Dogné, J.M., Chiap, P., Rolin, S., Masereel, B., Lambermont, B., Kolh, P., Tchana-Sato, V., Hanson, J., D'Orio, V., 2005. Pharmacological profile and therapeutic potential of BM-573, a combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*, 23(1), 1-14. doi: 10.1111/j.1527-3466.2005.tb00153.x.
- Godet, C., Goujon, J.-M., Petit, I., Lecron, J.-C., Hauet, T., Mauco, G., Carretier, M., Robert, R., 2006. Endotoxin tolerance enhances interleukin-10 renal expression and decreases ischemia-reperfusion renal injury in rats. *Shock*, 25(4), 384– 388. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000209528.35743.54>.
- Gong, L., Zhang, Y., Liu, C., Zhang, M., Han, S., 2021. Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *Int J nanomedicine*. 16, 1083-1102. doi: 10.2147/IJN.S290438. Erratum in: *Int J Nanomedicine*. 2021 Dec 16;16:8139-8140. PMID: 33603370; PMCID: PMC7886779.
- González, A., Atienza, V., Montoro, A., Soriano, J.M., 2020. Use of *Ganoderma lucidum* (Ganodermataceae, Basidiomycota) as Radioprotector. *Nutrients*, 12(4), 1143. doi: 10.3390/nu12041143. PMID: 32325828.
- González, A.J., 2004. Radiation safety standards and their application: international policies and current issues. *Health Phys*, 87(3), 258-72. doi: 10.1097/01.hp.0000130400.90548.5e.PMID: 15303062

- Gorbunov, N.V., Kiang, J.G., 2021. Brain damage and patterns of neurovascular disorder after ionizing irradiation. Complications in radiotherapy and radiation combined injury. *Radiat Res*, 196(1), 1-16. doi: 10.1667/RADE-20-00147.1. PMID: 33979447.
- Gu, Y., Han, J., Jiang, C., Zhang, Y., 2020. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev*, 59,101036. doi: 10.1016/j.arr.2020.101036. PMID: 32105850.
- Guo, D.B., Zhu, X.Q., Li, Q.Q., Li, G.M., Ruan, G.P., Pang, R.Q., Chen, Y.H., Wang, Q., Wang, J.X., Liu, J.F., Chen, Q., Pan, X.H., 2018. Efficacy and mechanisms underlying the effects of allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on acute radiation injury in tree shrews. *Cytotechnology*, 70(5), 1447-1468. doi: 10.1007/s10616-018-0239-z. Epub 2018 Jul 31.
- Güngör, N., 1991. Sağlık Fiziği. İ.T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Matbaası No: 63,78 s, İstanbul.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M., Cross, C.E., 1992. Free Radicals, Antioxidants and Human Disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 119 (6), 598-620.
- Hamada, N., Fujimichi, Y., 2014. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J Radiat Res*, 55(4), 629-40. doi: 10.1093/jrr/rru019. Epub 2014 May 3. PMID: 24794798; PMCID: PMC4100010.
- Hamasaki, H., Shijo, M., Nakamura, A., Honda, H., Yamada, Y., Oda, Y., Ohara, T., Ninomiya, T., Iwaki, T., 2022. Concurrent cardiac transthyretin and brain β amyloid accumulation among the older adults: The Hisayama study. *Brain Pathol*, 32(1), e13014. doi: 10.1111/bpa.13014.
- Haschek, W.M., Rousseaux, C.G., Wallig M.A., 2010. in *Fundamentals of Toxicologic Pathology*, Haschek W.M., Rousseaux C.G. and Wallig M.A. (Eds.), 2nd Edition, Academic Press, Canada, Chapter 12.
- Hassanein, E.H., Mohamed, W.R., Shalkami, A.G.S., Khalaf, M.M., Hemeida, R.A., 2018. Renoprotective effects of umbelliferone on methotrexate-induced renal injury through regulation of Nrf-2/Keap-1, P38MAPK/NF- κ B, and apoptosis signaling pathways. *Food and Chemical Toxicology*, 116, 152– 160. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.04.1>.
- Havránková, R., 2020. Biological effects of ionizing radiation. *Cas Lek Cesk*, 159(7-8), 258-260. PMID: 33445930.
- Hoit, B.D., 2017. Anatomy and Physiology of the Pericardium. *Cardiology clinics*, 35(4), 481-490.
- Hoogland, I.C., Houbolt, C., van Westerloo, D.J., van Gool, W.A., van de Beek, D., 2015. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *J Neuroinflammation*, 12, 114. doi: 10.1186/s12974-015-0332-6.
- Huang, Z., Wang, Y., Yao, D., Wu, J., Hu, Y., Yuan, A., 2021. Nanoscale coordination polymers induce immunogenic cell death by amplifying radiation therapy mediated oxidative stress. *Nat Commun*, 12(1), 145. doi: 10.1038/s41467-020-20243-8. PMID: 33420008.
- Huda, W., 2010. Review of radiologic physics, çeviri: Karabulut N. 2014 Radyoloji Fiziği ve Gözden Geçirme 3. Baskı. Dünya Tıp Kitabevi No:123s, Ankara.

- Icoglu Aksakal, F., Koc, K., Geyikoglu, F., Karakaya, S., 2021. Ameliorative effect of umbelliferone in remote organ injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats. *Journal of food biochemistry*, 45(2), e13628. doi: 10.1111/jfbc.13628.
- Ielapi, N., Licastro, N., Catana, M., Bracale, U.M., Serra, R., 2020. Vascular Nursing and Vascular Surgery. *Ann Vasc Surg*, 68, 522-526. doi: 10.1016/j.avsg.2020.05.038.
- Jacobs, E.R., Narayanan, J., Fish, B.L., Gao, F., Harmann, L.M., Bergom, C., Gasperetti, T., Strande, J.L., Medhora, M., 2019. Cardiac remodeling and reversible pulmonary hypertension during pneumonitis in rats after 13-Gy partial-body irradiation with minimal bone marrow sparing: Effect of lisinopril. *Health Phys*, 116(4), 558-565. doi: 10.1097/HP.0000000000000919. PMID: 30624347.
- Jagadeesh, G.S., Nagoor Meeran, M.F., Selvaraj, P., 2016. Protective effects of 7-hydroxycoumarin on dyslipidemia and cardiac hypertrophy in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 30(3), 120– 127. <https://doi.org/10.1002/jbt.21770>.
- Jeon, J.K., Han, S.M., Kim, J.K., 2016. Fluorescence imaging of reactive oxygen species by confocal laser scanning microscopy for track analysis of synchrotron X-ray photoelectric nanoradiator dose: X-ray pump–optical probe. *Journal of synchrotron radiation*, 23(5), 1191-1196. doi: 10.1107/S1600577516009103. PMID: 27577774 DOI: 10.1107/S1600577516009103.
- Jiang, B.P., Zhou, B., Lin, Z., Liang, H., Shen, X.C., Recent advances in carbon nanomaterials for cancer phototherapy. *Chemistry*, 25(16), 3993-4004. doi: 10.1002/chem.201804383. PMID: 30328167
- Jiao, Y., Cao, F., Liu, H., 2022. Radiation-induced cell death and its mechanisms. *Health Phys*, 123(5), 376-386. doi: 10.1097/HP.0000000000001601. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36069830; PMCID: PMC9512240.
- Jin, T., Chen, C., 2022. Umbelliferone delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway. *Food Chem Toxicol*, 163, 112892. doi: 10.1016/j.fct.2022.112892.
- Kang, J.H., Oh, S.H., Oh, J.I., Kim, S.H., Choi, Y.S., 2019. Hwang EH. protection evaluation of non-lead radiation-shielding fabric: preliminary exposure-dose study. *Oral Radiol*, 35(3), 224-229. doi: 10.1007/s11282-018-0338-8. Epub 2018 Jun 25. PMID: 30484195.
- Kanimozhi, G., Prasad, N.R., Ramachandran, S., Pugalendi, K.V., 2011. Umbelliferone modulates gamma-radiation induced reactive oxygen species generation and subsequent oxidative damage in human blood lymphocytes. *Eur J Pharmacol*, 672(1-3), 20-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.003. PMID: 21946110.
- Karabulut, H., Gülay, M.Ş., 2016b. Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 51-52.
- Karbownik, M., Reiter, R.J., 2000. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine*, 225, 9-22.
- Karthikeyan, R., Kanimozhi, G., Prasad, N.R., Agilan, B., Ganesan, M., Mohana, S., Srithar, G., 2016. 7-Hydroxycoumarin prevents UVB-induced activation of NF-kappaB and subsequent overexpression of matrix metalloproteinases and inflammatory markers in human dermal fibroblast cells. *J Photochem Photobiol B*, 161:170-6. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.04.027. PMID: 27240190.

- Kaur, P., Rai, U., Singh, R., 2023. Genotoxic risks to male reproductive health from radiofrequency radiation. *Cells*, 2023 12(4), 594.
- Kawvised, S., Prabsattroo, T., Munkong, W., Pattum, P., Iamsaard, S., Boonsirichai, K., Uttayarat, P., Maikaeo, L., Sudchai, W., Kirisattayakul, W., 2022. Polygonum odoratum leaf extract attenuates oxidative stress and cell death of Raw 264.7 cells exposed to low dose ionizing radiation. *J Food Biochem*, 46(4), e13909. doi: 10.1111/jfbc.13909.
- Kaya, T., 2013. Temel radyoloji tekniği, 4. Baskı, Nobel Matbaacılık No:123-25s, İstanbul.
- Keith, L., Moore. T.V.N., Torchia, M.G 2013. The developing human: clinically oriented embryology. p.6–7, 10. Baskı. Elsevier, Philadelphia.
- Kelly, K.J. (2003). Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(6), 1549-1558. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000064946.94590.46>.
- Kheiry, M., Dianat, M., Badavi, M., Mard, S.A., Bayati, V., 2019. p-Coumaric acid protects cardiac function against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by attenuation of oxidative stress. *Iran J Basic Med Sci*, 22, 949– 55. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.36316.8650>.
- Klein, I., Danzi, S., 2007. Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116(15), 1725-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.
- Kostyuk, S.V., Proskurnina, E.V., Konkova, M.S., Abramova, M.S., Kalianov, A.A., Ershova, E.S., Izhevskaya, V.L., Kutsev, S.I., Veiko, N.N., 2021. Effect of low-dose ionizing radiation on the expression of mitochondria-related genes in human mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci*, 23(1), 261. doi: 10.3390/ijms23010261.
- Kouvaris, J.R., Kouloulis, V.E., Vlahos, L.J., 2007. Amifostine: the first selective-target and broad spectrum radioprotector. *Oncologist*, 12(6), 738-47.
- Kumar, A., Sunita, P., Jha, S., Pattanayak, S.P, 2018. 7, 8-Dihydroxycoumarin exerts antitumor potential on DMBA-induced mammary carcinogenesis by inhibiting ER α , PR, EGFR and IGF1R: involvement of MAPK1/2-JNK1/2-Akt pathway. *Journal of physiology and biochemistry*, 74, 223-234. doi: 10.1007/s13105-018-0608-2. PMID: 29435821 DOI: 10.1007/s13105-018-0608-2.
- Kumar, P., Wang, P., Farese, A.M., MacVittie, T.J., Kane, M.A., 2021. Metabolomics of Multiorgan Radiation Injury in Non-human Primate Model Reveals System-wide Metabolic Perturbations. *Health Phys*, 121(4), 395-405. doi: 10.1097/HP.0000000000001472.
- Kumar, V., Ahmed, D., Verma, A., Anwar, F., Ali, M., Mujeeb, M., 2013. Umbelliferone β -D-galactopyranoside from *Aegle marmelos* (L.) corr. an ethnomedicinal plant with antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidative activity. *BMC Complement Altern Med*, 13, 273. doi: 10.1186/1472-6882-13-273.
- Kura, B., Bagchi, A.K., Singal, P.K., Barancik, M., LeBaron, T.W., Valachova, K., Šoltés, L., Slezák, J., 2019. Molecular hydrogen: potential in mitigating oxidative-stress-induced radiation injury 1. *Can J Physiol Pharmacol*, 97(4), 287-292. doi: 10.1139/cjpp-2018-0604.
- Kurach, Ł., Kulczycka-Mamona, S., Kowalczyk, J., Skalicka-Woźniak, K., Boguszevska-Czubara, A., El Sayed, N., Osmani, M., Iwaniak, K., Budzyńska, B., 2021. Mechanisms of the procognitive effects of xanthotoxin and umbelliferone on LPS-induced amnesia in mice. *Int J Mol Sci*, 22(4), 1779. doi: 10.3390/ijms22041779. PMID: 33579030.

- Lai, Y., Dong, J., Wu, Y., Zhao, L., Wang, H., Zhang, J., Yao, B., Xu, X., Zou, Y., Zhao, H., Yue, H., Song, Y., Wang, H., Peng, R., 2022. Lipid peroxides mediated ferroptosis in electromagnetic pulse-induced hippocampal neuronal damage via inhibition of GSH/GPX4 Axis. *Int J Mol Sci*, 23(16), 9277. doi: 10.3390/ijms23169277.
- Laramore, G.E., 2009. Role of particle radiotherapy in the management of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*, 21(3), 224–31.
- Lee, J.W., Tutela, J.P., Zoumalan, R.A., Thanik, V.D., Nguyen, P.D., Varjabedian, L., 2010. Inhibition of Smad3 expression in radiation-induced fibrosis using a novel method for topical transcutaneous gene therapy. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 136(7), 714–9.
- Lekawanvijit, S., 2018. Cardiotoxicity of uremic toxins: A driver of cardiorenal syndrome. *Toxins (Basel)*, 10(9), 352. doi: 10.3390/toxins10090352.
- Li, B., Weng, Q., Liu, Z., Shen, M., Zhang, J., Wu, W., 2017. Selection of antioxidants against ovarian oxidative stress in mouse model. *J Biochem Mol Toxicol*, 31, e21997. <https://doi.org/10.1002/jbt.21997>.
- Li, D., Ellis, E.M., 2012. Inducible protection of human astrocytoma 1321N1 cells against hydrogen peroxide and aldehyde toxicity by 7-hydroxycoumarin is associated with the upregulation of aldo-keto reductases. *Neurotoxicology*, 33(5), 1368-74. doi: 10.1016/j.neuro.2012.08.015. PMID: 22964423.
- Li, W., Jiang, L., Lu, X., Liu, X., Ling, M., 2021. Curcumin protects radiation-induced liver damage in rats through the NF- κ B signaling pathway. *BMC Complement Med Ther*, 21(1), 10. doi: 10.1186/s12906-020-03182-1. PMID: 33407412.
- Lipshultz, S.E., Adams, M.J., Colan, S.D., Constine, L.S., Herman, E.H., Hsu, D.T., 2013. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention and research directions. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128, 1927-95.
- Liu, J., He, J., Zhang, C., 2022. Clinical significance and value of serum homocysteine and urine 11 dehydrothromboxane B2 combined with transferrin-specific peptide in the diagnosis of cerebral apoplexy. *Comput Math Methods Med*, 2022, 6130413. doi: 10.1155/2022/6130413. eCollection 2022. PMID: 35620205.
- Liu, L., Feng, A., Du, C., Qi, C., 2021. Relationship between the changes in thromboxane B2, 6-keto-prostaglandin Fla, and blood glucose levels and progressive ischemic stroke. *Ann Palliat Med*, 10(5):5373-5379. doi: 10.21037/apm-21-774.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Rewiew*, 4(8), 118-126.
- Loose, R., Wucherer, M., 2021. How to measure/calculate radiation dose in patients? *Cardiovasc Intervent Radiol*, 44(6), 835-841. doi: 10.1007/s00270-021-02772-x. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33660065; PMCID: PMC8172405.
- Luo, N., Zhu, W., Li, X., Fu, M., Peng, X., Yang, F., Zhang, Y., Yin, H., Yang, C., Zhao, J., Yuan, X., Hu, G., 2022. Impact of Gut Microbiota on Radiation-Associated Cognitive Dysfunction and Neuroinflammation in Mice. *Radiat Res*, 197(4), 350-364. doi: 10.1667/RADE-21-00006.1.

- Lyon, A.R., López-Fernández, T., Couch, L.S., Asteggiano, R., Aznar, M.C., Bergler-Klein, J., Van Der Pal, H.J., 2022. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 43(41), 4229-4361.doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Ma, N., Kato, T., Isogai, T., Gu, Y., Yamashita, T., 2019. The potential effects of taurine in mitigation of radiation nephropathy. *Adv Exp Med Biol*, 1155, 497-505. doi: 10.1007/978-981-13-8023-5_46. PMID: 31468426 DOI: 10.1007/978-981-13-8023-5-46.
- Maciejczyk, M., Szulimowska, J., Skutnik, A., Taranta-Janusz, K., Wasilewska, A., Wiśniewska, N., Zalewska, A., 2018. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress in Children with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*, 7(8), 209. doi: 10.3390/jcm7080209. PMID: 30103431.
- Maciejczyk, M., Żebrowska, E., Zalewska, A., 2018. Chabowski A. Redox balance, antioxidant defense, and oxidative damage in the hypothalamus and cerebral cortex of rats with high fat diet-induced insulin resistance. *Oxidative Med Cell Longev*, 6940515. <https://doi.org/10.1155/2018/6940515>
- Mahmoud, A.M., Hozayen, W.G., Hasan, I.H., Shaban, E., Bin-Jumah, M., 2019. Umbelliferone ameliorates CCl 4-induced liver fibrosis in rats by upregulating PPAR γ and attenuating oxidative stress, inflammation, and TGF- β 1/Smad3 signaling. *Inflammation*, 42(3), 1103– 1116. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00973-8>.
- Makowski, L., Chaib, M., Rathmell, J.C., 2020. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. *Immunological Reviews*, 295(1), 5-14.
- Mallum, A., Mkhize, T., Akudugu, J.M., Ngwa, W., Vorster, M., 2022. The role of positron emission tomography and computed tomographic (PET/CT) imaging for radiation therapy planning: A literature review. *Diagnostics*, 13(1), 53.
- Mannozi, J., Massoud, L., Kaur, J., Coutsos, M., O'Leary, D.S., 2020. Ventricular contraction and relaxation rates during muscle metaboreflex activation in heart failure: are they coupled? *Exp Physiol*, 106(2), 401-411. doi: 10.1113/EP089053. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33226720; PMCID: PMC7855894.
- Mercan, U., 2004. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15 (1-2), 91-96.
- Miolo, G., Sturaro, G., Cigolini, G., Menilli, L., Tasso, A., Zago, I., Conconi, M.T., 2018. 4,6,4'-trimethylangelicin shows high anti-proliferative activity on DU145 cells under both UVA and blue light. *Cell Prolif*, 51(2), e12430. doi: 10.1111/cpr.12430. PMID: 29318693.
- Mishra, B., Luderer, U., 2019. Reproductive hazards of space travel in women and men. *Nat Rev Endocrinol*, 15(12), 713-730. doi: 10.1038/s41574-019-0267-6. Epub 2019 Oct 14.
- Mitaka, C., Si, M.K.H., Tulafu, M., Yu, Q.I., Uchida, T., Abe, S., Kitagawa, M., Ikeda, S., Eishi, Y., Tomita, M., 2014. Effects of atrial natriuretic peptide on inter-organ crosstalk among the kidney, lung, and heart in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Intensive Care Medicine Experimental*, 2(1), 1– 17. <https://doi.org/10.1186/s40635-014-0028-8>.

- Moreno-Villanueva, M., Feiveson, A.H., Krieger, S., Kay Brinda, A., von Scheven, G., Bürkle, A., Crucian, B., Wu, H., 2018. Synergistic effects of weightlessness, isoproterenol, and radiation on DNA damage response and cytokine production in immune cells. *Int J Mol Sci*, 19(11), 3689. doi: 10.3390/ijms19113689.PMID: 30469384.
- Mothersill, C., Seymour, C., 2022. Low dose radiation mechanisms: The certainty of uncertainty. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 876-877, 503451. doi: 10.1016/j.mrgentox.2022.503451. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35483782.
- Munjal, A., Gupta, N., 2023. Radiopharmaceuticals. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, PMID: 32119327.
- Murray, R.D., H Mendez, J., Brown, S.A., 1982. The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry. John Willey and Sons Ltd., New York.
- Nagane, M., Yasui, H., Kuppusamy, P., Yamashita, T., 2021. Inanami O. DNA damage response in vascular endothelial senescence: Implication for radiation-induced cardiovascular diseases. *J Radiat Res*, 62(4), 564-573. doi: 10.1093/jrr/rrab032. PMID: 33912932; PMCID: PMC8273807.
- Nakai, K., Tsuruta, D., 2021. What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *Int J Mol Sci*, 22(19), 10799. doi: 10.3390/ijms221910799. PMID: 34639139; PMCID: PMC8509443.
- Nakamura, K., Murry, C.E., 2019. Function follows form—a review of cardiac cell therapy—. *Circulation Journal*, 83(12), 2399-2412.
- Neuen, B.L., Ohkuma, T., Neal, B., Matthews, D.R., de Zeeuw, D., Mahaffey, K.W., Fulcher, G., Desai, M., Li, Q., Deng, H., Rosenthal, N., Jardine, M.J., Bakris, G., Perkovic, V., 2018. Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function. *Circulation*, 138(15), 1537-1550. doi: 10.11.
- Nishida, K., Otsu, K., 2017. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*, 113(4), 389-398. doi: 10.1093/cvr/cvx012.
- Niu, S., Zhang, Y., 2021. Applications and therapeutic mechanisms of action of mesenchymal stem cells in radiation-induced lung injury. *Stem Cell Res Ther*, 12(1), 212. doi: 10.1186/s13287-021-02279-9. PMID: 33766127; PMCID: PMC7993004.
- Omer, H., 2021. Radiobiological effects and medical applications of non-ionizing radiation. *Saudi J Biol Sci*, 28(10), 5585-5592. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.05.071. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34588869; PMCID: PMC8459055.
- Ota, R., 2021. Photon counting detectors and their applications ranging from particle physics experiments to environmental radiation monitoring and medical imaging. *Radiol Phys Technol*, 14(2), 134-148. doi: 10.1007/s12194-021-00615-5. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33742329.
- Oyar, O., Gülsoy, U.K., Yeşildağ, A., Yıldız, M., Baykal, B., Köroğlu, M., 2003. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Rekbay Matbası No: 44, 48s, Isparta.
- Öksüz, D.Ç., 2012. Radyasyondan korunma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:79, s.197- 08, İstanbul.
- Patrono, C., and Rocca, B., 2019. Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease. *Front Pharmacol*, 10, 1244. doi: 10.3389/fphar.2019.01244. eCollection 2019. PMID: 31736753.

- Paul, S., Hanna, L., Harding, C., Hayter, E.A., Walmsley, L., Bechtold, D.A., Brown, T.M., 2020. Output from VIP cells of the mammalian central clock regulates daily physiological rhythms. *Nat Commun*, 11(1), 1453. doi: 10.1038/s41467-020-15277-x. PMID: 32193397.
- Pearson, J.T., Jenkins, M.J., Edgley, A.J., Sonobe, T., Joshi, M., Waddingham, M.T., Fujii, Y., Schwenke, D.O., Tsuchimochi, H., Yoshimoto, M., Umetani, K., Kelly, D.J., Shirai, M., 2013. Acute Rho-kinase inhibition improves coronary dysfunction in vivo, in the early diabetic microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*, 12, 111. doi: 10.1186/1475-2840-12-111.
- Pelusi, L., Mandatori, D., Di Pietrantonio, N., Del Pizzo, F., Di Tomo, P., Di Pietro, N., Buda, R., Genovese, S., Epifano, F., Pandolfi, A., Fiorito, S., Pipino, C., 2022. Estrogen Receptor 1 (ESR1) and the Wnt/ β -catenin pathway mediate the effect of the coumarin derivative umbelliferon on bone mineralization. *Nutrients*, 14(15), 3209. doi: 10.3390/nu14153209.
- Peters, G.J., Vjigh, W.J.F., 1995. Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation by amifostine (WR-2721): Preclinical Aspects. *Eur. J. Cancer*, 31(A), Vjigh 1-7.
- Peters, R., Sailer, U., Peters, K., 1981. Variability of the dose effect in the radio-biologic experimentation on animals. Third communication: Influence of breed, sex, age as well as radiation dose on body weight and survival time in days after whole-body irradiation of Wistar and Siv-50 rats (author's transl). *Strahlentherapie*, 157(2), 124-33.
- Piccardo, A., Ugolini, M., Altrinetti, V., Righi, S., Fiz, F., Foppiani, L., Giovanella, L., 2021. Radioiodine therapy of Graves' disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 65(2), 132-137. doi: 10.23736/S1824-4785.21.03337-9. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33565844.
- Ping, Z., Peng, Y., Lang, H., Xinyong, C., Zhiyi, Z., Xiaocheng, W., Hong, Z., Liang, S., 2020. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 3579143. doi: 10.1155/2020/3579143. eCollection 2020.
- Ping, Z., Peng, Y., Lang, H., Xinyong, C., Zhiyi, Z., Xiaocheng, W., Liang, S., 2020. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 3579143. doi: 10.1155/2020/3579143. eCollection 2020. Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity. PMID: 32190171 PMCID: PMC7071808 DOI: 10.1155/2020/3579143.
- Polomski, E.S., Antoni, M.L., Jukema, J.W., Kroep, J.R., Dibbets-Schneider, P., Sattler, M.G.A., de Geus-Oei, L.F., 2022. Nuclear medicine imaging methods of radiation-induced cardiotoxicity. *Semin Nucl Med*, 52(5), 597-610. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.02.001.
- Radford, I.R., Murphy, T.K., 1994. Radiation response of mouse lymphoid and myeloid cell lines. Part III. Different signals can lead to apoptosis and may influence sensitivity to killing by DNA doublestrand breakage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65, 229-39.
- Ramesh, B., Pugalendi, K.V., 2006. Antioxidant role of umbelliferone in STZ-diabetic rats. *Life Sciences*, 79(3), 306– 310. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.005>.
- Ramesh, B., Pugalendi, K.V., 2007. Influence of umbelliferone on membrane-bound ATPases in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacological reports*, 59(3), 339-48.
- Raskosha, O.V., Bashlykova, L.A., Ermakova, O.V., 2010. Biological effects of phytoecdysteroids and chronic low-dose irradiation. *Radiats Biol Radioecol*, 50(4), 434-42.

- Rich, B.J., Noy M.A., Dal Pra, A., 2022. Stereotactic body radiotherapy for localized kidney cancer. *Curr Urol Rep*, 23(12), 371-381. doi: 10.1007/s11934-022-01125-6. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36383304.
- Rosenkranz, S., Howard, L.S., Gomberg-Maitland, M., Hooper, M.M., 2020. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation*, 141(8), 678-693. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362.
- Royall, J.A., Berkow, R.L., Beckman, J.S., Cunningham, M.K., Matalon, S.A.D.I.S., Freeman, B.A., 1989. Tumor necrosis factor and interleukin 1 alpha increase vascular endothelial permeability. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 257(6), L399–L410. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1989.257.6.L399>.
- Rubik, B., Brown, R.R., 2021. Evidence for a connection between coronavirus disease-19 and exposure to radiofrequency radiation from wireless communications including 5G. *J Clin Transl Res*, 7(5), 666-681. eCollection 2021 Oct 26.
- Saito, T., 2012. Acute radiation injury. *Nihon Rinsho*, 70(3), 415-20.
- Sakaoğlu Manavgat, S., 2011. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kişisel dozimetre taşıyan çalışanların mesleki iyonlaştırıcı radyasyon risk algısı ve ilişkili etmenler. Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- Saleh, H.M., Hassan, A.I., 2023. Editorial: Ionizing radiation and reproductive health. *Front Public Health*, 11, 1147934. doi: 10.3389/fpubh.2023.1147934. PMID: 36825145; PMCID: PMC9941728.
- Sancar, A., 2004. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoint. *Annual Review of Biochemistry*, 73, 39-85.
- Schick, U., Latorzeff, I., Sargos, P., 2021. Postoperative radiotherapy in prostate cancer: Dose and volumes. *Cancer Radiother*, 25(6-7), 674-678. doi: 10.1016/j.canrad.2021.07.003. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34400088.
- Schmidt-Ullrich, R.K., Dent, P., Grant, S., Mikkelsen, R.B., Valerie, K., 2000. Signal transduction and cellular radiation responses. *Radiat Res*, 153(3), 245–57.
- Schuchter, L.M., 1996. Guidelines for the administration of amifostine. *Semin in Oncol*, 23(4Suppl 8), 40-3.
- Schwartz, D., DeSchryver-Kecsckemeti, K., Needleman, P., 1984. Renal arachidonic acid metabolism and cellular changes in the rabbit renal vein constricted kidney: inflammation as a common process in renal injury models. *Prostaglandins*, 27(4), 605-13. doi: 10.1016/0090-6980(84)90096-0. PMID: 6427853.
- Sehlin, D., Stocki, P., Gustavsson, T., Hultqvist, G., Walsh, F.S., Rutkowski, J.L., Syvänen, S., 2020. Brain delivery of biologics using a cross-species reactive transferrin receptor 1 VNAR shuttle. *FASEB J.*, 34(10), 13272-13283. doi: 10.1096/fj.202000610RR.
- Seité, S., Bensadoun, R.J., Mazer, J.M., 2017. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer Targets Ther*, 9, 551–7.
- Shchepkin, D.V., Nikitina, L.V., Bershitsky, S.Y., Kopylova, G.V., 2017. The isoforms of α -actin and myosin affect the Ca^{2+} regulation of the actin-myosin interaction in the heart. *Biochem Biophys Res Commun*, 490(2), 324-329. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.043. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28623140.

- Simunkova, M., Alwasel, S.H., Alhazza, I.M., Jomova, K., Kollar, V., Rusko, M., Valko, M., 2019. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Arch Toxicol*, 93(9), 2491-2513. doi: 10.1007/s00204-019-02538-y. 22. PMID: 31440798.
- Slezak, J., Kura, B., Ravingerová, T., Tribulova, N., Okruhlicova, L., Barancik, M., 2015. Mechanisms of cardiac radiation injury and potential preventive approaches. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 93(9), 737-753. doi: 10.1139/cjpp-2015-0006. PMID: 26030720 DOI: 10.1139/cjpp-2015-0006.
- Sproull, M., Kramp, T., Tandle, A., Shankavaram, U., Camphausen, K., 2017. Multivariate analysis of radiation responsive proteins to predict radiation exposure in total-body irradiation and partial-body irradiation models. *Radiat Res*, 187(2), 251-258. doi: 10.1667/RR14558.1. PMID: 28118115
- Stadnicka, I., Strzałka-Mrozik, B., Solarz, K., Stadnicki, A., 2018. Significance of kallikrein-kinin system in central nervous system diseases. *Wiad Lek*, 71(8), 1615-1620. PMID: 30684349.
- Subramaniam, S.R., Ellis, E.M., 2016. Umbelliferone and esculetin protect against N-nitrosodiethylamine-induced hepatotoxicity in rats. *Cell Biology International*, 40(7), 761– 769. <https://doi.org/10.1002/cbin.10611>.
- Sumorek-Wiadro, J., Zając, A., Langner, E., Skalicka-Woźniak, K., Maciejczyk, A., Rzeski, W., Jakubowicz-Gil, J., 2020. Antiglioma potential of coumarins combined with sorafenib. *Molecules*, 25(21), 5192. doi: 10.3390/molecules25215192.
- Şeker, S., Çerezci, O., 2000. Radyasyon kuşatması. Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi, İstanbul.
- Takada, A., Ichikawa, Y., Nakamura, S., Toyomasu, Y., Kawamura, T., Nanpei, Y., Mase, T., Omori, K., Mizuno, T., Kitagawa, K., Ishida, M., Ii, N., Nomoto, Y., Sakuma, H., 2022. Preliminary results of reduced myocardial blood flow in the subacute phase after radiation therapy for thoracic esophageal cancer: A quantitative analysis with stress dynamic myocardial computed tomography perfusion imaging. *Radiother Oncol*, 177:191-196. doi: 10.1016/j.radonc.2022.11.002.
- Truong, J., Yan, A.T., Cramarossa, G., Chan, K.K., 2014. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Detection, prevention and management. *Can J Cardiol*, 30, 869-78.
- Tsai, J., Chien, A.L., 2022. Photoprotection for skin of color. *Am J Clin Dermatol*, 23(2), 195-205. doi: 10.1007/s40257-021-00670-z. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044638; PMCID: PMC8766623.
- Tuieng, R.J., Cartmell, S.H., Kirwan, C.C., Sherratt, M.J., 2021. The effects of ionising and non-ionising electromagnetic radiation on extracellular matrix proteins. *Cells*, 10(11), 3041. doi: 10.3390/cells10113041. PMID: 34831262; PMCID: PMC8616186.
- Tulchinsky, T., Varavikova, E., Editörler. 2019. Yeni halk sağlığı. 3. baskıdan çeviri. Palme yayınları, Ankara.
- Ulanowski, A., Kaiser, J.C., Schneider, U., Walsh, L., 2020. Lifetime radiation risk of stochastic effects - prospective evaluation for space flight or medicine. *Ann ICRP*, 49(1_suppl), 200-212. doi: 10.1177/0146645320956517. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33054322.
- Unthank, J.L., Ortiz, M., Trivedi, H., Pelus, L.M., Sampson, C.H., Sellamuthu, R., Fisher, A., Chua, H.L., Plett, A., Orschell, C.M., Cohen, E.P., Miller, S.J., 2019. Cardiac and renal delayed effects of acute radiation exposure: Organ differences in vasculopathy, inflammation, senescence and oxidative balance. *Radiat Res*, 191(5), 383-397. doi: 10.1667/RR15130.1.

- Vasconcelos, J.F., Teixeira, M.M., Barbosa-Filho, J.M., Agra, M.F., Nunes, X.P., Giulietti, A. M., Soares, M.B., 2009. Effects of umbelliferone in a murine model of allergic airway inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 609(1-3), 126-131.
- Vasconcelos, J.F., Teixeira, M.M., Barbosa-Filho, J.M., Agra, M.F., Nunes, X.P., Giulietti, A.M., Ribeiro-dos-Santos, R., Soares, M.B.P., 2009. Effects of umbelliferone in a murine model of allergic airway inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 609(1–3), 126– 131. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.03.027>.
- Wagner, J.B., 2020. Radiation protection and safety in interventional radiology. *Radiol Technol*, 91(5), 431-442. PMID: 32381661.
- Wang, D., Wang, X., Tong, W., Cui, Y., Li, X., & Sun, H., 2019. Umbelliferone alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in acute lung injury by down-regulating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling. *Inflammation*, 42, 440-448. doi: 10.1007/s10753-018-00953-4. PMID: 30645708 DOI: 10.1007/s10753-018-00953-4.
- Wang, H.Q., Wang, S.S., Chiufai, K., Wang, Q., Cheng, X.L., 2019. Umbelliferone ameliorates renal function in diabetic nephropathy rats through regulating inflammation and TLR/NF- κ B pathway. *Chin J Nat Med*, 17(5), 346-354. doi: 10.1016/S1875-5364(19)30040-8. PMID: 31171269.
- Wang, K., Tepper, J.E., 2021. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin*, 71(5), 437-454. doi: 10.3322/caac.21689.
- Wang, Q., Xie, C., Xi, S., Qian, F., Peng, X., Huang, J., Tang, F., 2020. Radioprotective effect of flavonoids on ionizing radiation-induced brain damage. *Molecules*, 25(23), 5719.
- Wang, Q.Q., Yin, G., Huang, J.R., Xi, S.J., Qian, F., Lee, R.X., Peng, X.C., Tang, F.R., 2021. Ionizing radiation-induced brain cell aging and the potential underlying molecular mechanisms. *Cells*, 10(12), 3570. doi: 10.3390/cells10123570.
- Weinhaus, A.J., Roberts, K.P., 2005. in *Handbook Of Cardiac Anatomy, Physiology, And Devices*, Iazzo, P.A. (Eds.), Volume 2, Humana Press, Totowa, New Jersey, Chapter 4.
- Weller, R.B., Mahrhofer, M., Davis, W., Gorman, S., 2021. Risks and benefits of UV radiation. *Curr Probl Dermatol*, 55, 329-338. doi: 10.1159/000517642. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34698040.
- Wen, Y., Lu, X., Ren, J., Privratsky, J.R., Yang, B., Rudemiller, N.P., Zhang, J., Griffiths, R., Jain, M.K., Nedospasov, S.A., Liu, B.C., Crowley, S.D., 2019. KLF4 in macrophages attenuates TNF α -mediated kidney injury and fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 30(10), 1925-1938. doi: 10.1681/ASN.2019020111. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31337692.
- Wijerathne, H., Langston, J.C., Yang, Q., Sun, S., Miyamoto, C., Kilpatrick, L.E., Kiani, M.F., 2021. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies. *Radiother Oncol*, 158, 21-32. doi: 10.1016/j.radonc.2021.02.007.
- Xie, X., Huo, F., Chao, J., Zhang, Y., Yin, C.A., 2019. dual electron-withdrawing enhanced selective/sensitive chemodosimeter for detection on bisulfate and its living cell imaging. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 220, 117148. doi: 10.1016/j.saa.2019.117148. PMID: 31141776.
- Xu, X., Huang, H., Tu, Y., Sun, J., Xiong, Y., Ma, C., Qin, S., Hu, W., Zhou, J., 2021. Celecoxib alleviates radiation-induced brain injury in rats by maintaining the integrity of blood-brain barrier. *Dose Response*, 19(2), 15593258211024393. doi: 10.1177/15593258211024393. eCollection 2021 Apr-Jun.

- Yamamoto, S., 2020. Discovery of the luminescence of water during irradiation of radiation at a lower energy than the Cherenkov light threshold. *Radiol Phys Technol*, 14(1), 16-24. doi: 10.1007/s12194-020-00588-x. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33037579.
- Yıldırım, S., 2017. Investigation by histopathological and TUNEL method of the protective effect of resveratrol on carbon tetrachloride induced liver toxicity in rats. *Ataturk Univ J Vet Sci*, 12, 178– 186.
- Yin, J., Wang, H., Lu, G., 2018. Umbelliferone alleviates hepatic injury in diabetic db/db mice via inhibiting inflammatory response and activating Nrf2-mediated antioxidant. *Bioscience Reports*, 38(4). <https://doi.org/10.1042/BSR20180444>.
- Yu, H., Basu, S., Hallow, K.M., 2020. Cardiac and renal function interactions in heart failure with reduced ejection fraction: A mathematical modeling analysis. *PLoS Computational Biology*, 16(8), e1008074. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008074. eCollection 2020 Aug.
- Yuhas, J.M., 1980. Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective protection of normal tissues by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid. *Cancer Res*, 40, 1519–1524.
- Zayed, S., Lin, C., Boldt, R.G., Sathya, J., Venkatesan, V., Read, N., Mendez, L.C., Moulin, D.E., Palma, D.A., 2021. Risk of chronic opioid use after radiation for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Radiation Oncology*, 6(2), 100583. doi: 10.1016/j.adro.2020.09.023. PMID: 33728386; PMCID: PMC7935701.
- Zhang, Q., Wang, X., Yan, G., Lei, J., Zhou, Y., Wu, L., Wang, T., Zhang, X., Ye, D., Li, Y., 2018. Anti- versus pro-inflammatory metabololipidome upon cupping treatment. *Cell Physiol Biochem*, 45(4), 1377-1389. doi: 10.1159/000487563. PMID: 29462800.
- Zhang, Y., Liu, Y., Lang, F., Yang, C., 2022. IDH mutation and cancer stem cell. *Essays Biochem*, 66(4), 413-422. doi: 10.1042/EBC20220008. PMID: 35611837.
- Zhao, Y., Wang, C., Hong, X., Miao, J., Liao, Y., Hou, F.F., Zhou, L., Liu, Y., 2019. Wnt/ β -catenin signaling mediates both heart and kidney injury in type 2 cardiorenal syndrome. *Kidney Int*, 95(4):815-829. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.021. PMID: 30770217.
- Zhu, M., Yang, M., Zhang, J., Yin, Y., Fan, X., Zhang, Y., Qin, S., Zhang, H., Yu, F., 2021. Immunogenic cell death induction by ionizing radiation. *Front Immunol*, 12, 705361. doi: 10.3389/fimmu.2021.705361. PMID: 34489957; PMCID: PMC8417736.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Nurdan DUMLU
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	Erzurum Lisesi
Lisans:.	Atatürk Üniveersitesi, Fen Fak. Biyoloji Böl
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Genel Biyoloji Bilim Dalı
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce: Orta	