

# Karaciğer Işınlamasına Bağlı Erken ve Geç Yan Etkilerin Önlenmesinde Betaksolol'ün Yeri

B. Eren ÇETİN<sup>1</sup>, Berna YILDIRIM<sup>1</sup>, Ferah YILDIZ<sup>1</sup>, Mustafa CENGİZ<sup>1</sup>,  
Cenk SÖKMENSÜER<sup>2</sup>, İ. Lale ATAHAHAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Toplam 52 adet dişi albino Wistar sıçan 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=18) 3 gün arayla iki eşit fraksiyonda toplam 20 Gy üst batin bölgesine Cobalt-60 teleterapi cihazı kullanılarak ışınlama yapıldı. Her iki fraksiyondan 120 dakika önce ve diğer günlerde günde bir kez betaksolol HCl (4 mg/kg, i.p.) verildi. İkinci gruba (n=18) aynı işlemler betaksolol yerine %0.9 NaCl solusyonu (i.p.) ile yapıldı. Üçüncü gruba (n=8) diğer gruplarla eşzamanlı betaksolol 4 mg/kg (i.p.) uygulandı, ışınlama yapılmadı. Dördüncü gruba (n=8) diğer gruplarla eşzamanlı %0.9 NaCl solusyonu (i.p.) uygulandı, ışınlama yapılmadı. Her gruptaki sıçanların yarısı ikinci fraksiyondan 8 saat sonra erken etki incelemesi için, diğer yarısı ise ikinci fraksiyondan 60 gün sonra geç etki incelemesi için kurban edildi. Erken ve geç etki değerlendirmesi için H&E boyama ile inceleme ve skorlama yapıldı. Betaksololün ışınlamaya bağlı erken etkileri azalttığı (p=0.0030) saptandı. Geç etkilerin incelemesinde sadece radyoterapi verilen sıçanlarda kontrol gruplarına göre belirgin olarak KC toksisitesi daha çok görüldü (p=0.047). Betaksolol, ışınlamaya bağlı geç etkilerin önlenmesinde etkili bulundu (p=0.015). Bu çalışmayla etkin Ca-kanal bloker özelliğe sahip betaksololün, radyoprotektif ajan olarak kullanılabileceği, karaciğerin radyasyon toleransını artırabileceği, deneysel çalışmalara klinik uygulamalara katkı sağlayacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoproteksiyon, Radyoterapi, Betaksolol, Ca kanal bloker

## ABSTRACT

### Betaxolol Decreases Radiation Induced Acute and Late Effects of Liver

The purpose of this study was to determine the role of betaxolol in the prevention of radiation induced acute and late toxicity of the liver. Fifty-two female albino Wistar rats were divided into 4 groups. The first group (n=18) was given a total of 20 Gy radiation to upper abdomen in two equal fractions with an interval of 3 days. Betaxolol HCl was administered (4 mg/kg, i.p.) 120 minutes before each fraction. Betaxolol was substituted for saline solution (%0.9 NaCl, i.p) in the second group (n=18). The third group (n=8) was not irradiated however saline solution was administered as the second group. The fourth group (n=8) was not irradiated but betaxolol HCl similar to others. Half of the rats in each group was sacrificed 8 hours after the second fraction for detection of acute effects and apoptosis, the remaining rats were sacrificed 60 days after second fraction for detection of late effects.

Immunohistochemistry studies revealed that acute effects ( $p=0.0020$ ) and apoptosis ( $p=0.0047$ ) were found to increase after radiation. By the administration of betaxolol, radiation induced acute effects ( $p=0.0030$ ) decreased however radiation induced apoptosis was not affected. Radiation induced late effects markedly increased ( $p=0.047$ ) and these effects diminished by the administration of betaxolol ( $p=0.015$ ).

By this trial, betaxolol which has an effective Ca channel blocking property, may be used as a radioprotective agent and may increase tolerance of radiation to liver after additional future trials and investigations.

**Key Words:** Radioprotection, radiotherapy, betaxolol, Ca channel blocker

## GİRİŞ

Karaciğerin tümünün veya bir kısmının ışın tedavisi alanına girmesi sıkça karşılaşılan bir durumdur. Primer karaciğer kanserleri, safra kesesi kanserleri, kolanjiyokarsinomlar, karaciğerin metastatik kanserleri doğrudan karaciğer ışınlanmasını gerektirebildiği gibi, tüm batin veya tüm vücut ışınlanmalarında da karaciğerin erken ve geç etkileri önemli komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer ışınlanması ve ışınlamaya bağlı yan etkiler konularında son yıllarda yenilenen bir ilgi mevcuttur. Bu ilginin nedenleri olarak, karaciğer ışınlanmasında hedef hacme yüksek ışınlama dozunun verilmesini mümkün kılan üç boyutlu tedavi planlamalarının kullanılması, kemik iliği naklinde kullanılan tüm vücut ışınlanması ve buna bağlı karaciğerin vazookluzif hastalığının (VOD) görülmesi, interstisyel ve intraoperatif ışınlanmaların kullanılması, monoklonal radyoaktif antikörlerin tedavide kullanımı sayılabilir. Karaciğerin malign ve metastatik hastalıklarında küratif veya palyatif eksternal ışınlama karaciğerin radyasyon toleransıyla ilgili araştırmalara neden olmaktadır.

Tüm karaciğerin 3 veya 4 haftada 30 Gy veya daha az toplam doz ile ışınlanmasında hepatit riski düşük, ancak 40 Gy veya daha fazla toplam doz ile ışınlanmasında ise komplikasyon riski yüksektir ( $TD5/5^* = 30Gy$ ,  $TD50/5^{**} = 45$ )<sup>\*</sup> (1-2). Kemik iliği nakli hastalarında tek doz tüm vücut ışınlanması ile 10 Gy dozda KC hasarı gelişir (3). Tüm abdomen veya tüm vücut ışınlanmasında VOD riskini azaltmak için 2HVL<sup>\*\*\*</sup> korumalar kullanılmaktadır. Karaciğerin ışınlama alanına girdiği tedavilerde karaciğerde geçici fonksiyon bozukluğu izlenebilir. Işınlamaya

bağlı karaciğer hastalığı tipik olarak ışın tedavisinin bitiminden 4 ile 8 hafta sonra oluşmakta ve klinik olarak vazookluzif hastalığa benzemektedir.

Sıçan modellenli hayvan deneylerinde hücre içi glutasyon seviyesinde azalmanın, proteinden yoksun diyetin, siklofosfamid gibi sitotoksik ajanların ışınlamaya bağlı toksisiteyi arttırdığı gösterilmiştir (4,5).

Damar gevşetici etkiye sahip ve göz içi basıncı düşürücü etkisinden dolayı glokom tedavisinde kullanılan betaksololun, sıçanların kullanıldığı bir çalışmada mezenterik, femoral, böbrek ve aort damarlarında gevşetici etkiler oluşturduğu görülmüştür (6). Bu etkisi kobayların kullanıldığı bir çalışmada da mezenterik arter ve portal ven üzerinde görülmüştür (7). İnsan, inek ve domuz retinal arterlerinde de görülen bu etki betaksololün kalsiyum kanal bloker etkisinden kaynaklanmaktadır (8-11). Hücre içine  $Ca^{++}$  akımının azalması, iskemi ve buna bağlı medyatörler ile serbest radikal oluşumu ve hücre apoptozunu azaltması nedeniyle nöroprotektif etkiye sahiptir (12). Betaksolol GABA ve glutamat reseptörlerinin işlevlerini,  $Na^+$  ve  $K^+$  akımlarını durdurur ki bunların da serbest radikal ve apoptoz oluşumuyla ilgileri vardır (12,13). Hayvan çalışmalarında topikal veya periton içine uygulamanın, retina ve ganglion hücrelerine iskemik etkileri ve buna bağlı hasarı azalttığı bildirilmiştir (12,14). Sodyum ve kalsiyum kanal blokasyonu nöronların iskemiden olumsuz etkilenmelerini azaltmaktadır. Betaksolol,  $\beta$ -blokerler içinde en etkili  $Ca^{++}$  kanal bloke edici etkiye sahiptir (15-18). Oldukça lipofilik yapıya sahip bu molekül, hücre zarında birikmekte ve iyon kanallarıyla etkileşmektedir (19).

\* 5 yılda %5 olasılıkla komplikasyon beklenen toplam doz

\*\* 5 yılda %50 olasılıkla komplikasyon beklenen toplam doz

\*\*\* Half-value layer: Bir ışının intensitesini yarıya indiren absorbanın kalınlığı

Bu çalışma karaciğer ışınlamasına bağlı erken ve geç etkilerinin önlenmesinde betaksolol etkinliğini araştırmak amacıyla düzenlenmiştir.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

### Deney Grupları

Kontrollü olarak planlanan bu deneyde 200-250 gr ağırlığında, toplam 52 adet dişi Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=18) 3 gün arayla iki fraksiyonla toplam 20 Gy üst batin bölgesine ışınlama yapıldı. Bu gruptaki sıçanlara ışınlamadan 120 dakika önce periton içine betaksolol HCl (Betoptic-S % 0.5 baz 5 cc sol, Alcon-Couvreur, Belçika) uygulandı ve 60 gün boyunca, günde bir kez 4 mg/kg periton içine betaksolol uygulamasına devam edildi. İkinci gruba (n=18) aynı işlemler betaksolol yerine %0.9 NaCl solusyonu (i.p.) ile yapıldı. Üçüncü gruba (n=8) diğer gruplarla eşzamanlı betaksolol 4 mg/kg (i.p.) uygulandı, ışınlama yapılmadı. Dördüncü gruba (n=8) diğer gruplarla eşzamanlı %0.9 NaCl solusyonu (i.p.) uygulandı, ışınlama yapılmadı. Her gruptaki sıçanların yarısı ikinci fraksiyondan 8 saat sonra, diğer yarısı ise ikinci fraksiyondan 60 gün sonra (63. gün) anestezi ardından intrakardiyak kan alımı suretiyle sakrifiye edildi. Deney sırasında tüm hayvanlar HÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda aynı şartlarda tutularak, normal sıçan yemi ve su verildi.

### Işınlama ve İlaç Uygulama Protokolü

Işınlama öncesi sıçanlara kas içine (i.m.) ketamine HCl 100 mg/kg (Ketalar 10 ml sol, Parke-Davis, Morris-Davis, NJ ABD) ve Xylazin Hydrochlorid 30 mg/kg (Rompun %2 sol, Bayer Türk Kimya San. Ltd Şti, İstanbul, Türkiye) ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Işınlanmayan kontrol gruplarına da aynı dozda anestezi uygulandı. Sıçanlar sırtüstü pozisyonda ön ve arka ayaklarından sabitlenerek simülâtörde ışınlama alanları belirlendi. Tüm hayvanlarda 6x7 cm ön alan kullanıldı. Işınlama için verimi 302.96 cGy/dakika olan Cobalt-60 teleterapi cihazı (Theratron 780 C, Kanada) kullanılarak 3 cm derinliğe fraksiyon başına 10 Gy olmak üzere 72 saat arayla iki fraksiyonda, toplam 20 Gy ışınlama yapıldı.

## Morfolojik Çalışmalar

Işınlamanın ikinci fraksiyonundan 8 saat sonra sakrifiye edilen sıçanların karaciğerleri hemen fosfat tamponda formaldehit solusyonunda fikse edildi. Erken etki değerlendirmesi için H&E ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Işınlamanın ikinci fraksiyonundan 60 gün sonra (63. gün) sakrifiye edilen sıçanların karaciğerleri aynı formaldehit solusyonunda fikse edildi. Geç etki değerlendirmesi için H&E boyama ile ışık mikroskopunda yapıldı. Tüm incelemeler tek bir patolog tarafından deney grupları bildirilmeksizin yapıldı.

Erken etkilerin değerlendirilmesi için H&E ile boyanan preparatlar, patolojik görünümleri bakımından aşağıdaki şekilde derecelendirildi.

### I. Konjesyon

0 = Konjesyon yok, 1 = Santrizonal (hepatik ünitenin merkezi) konjesyon mevcut, 2 = Santrizonal ve midzonal konjesyon mevcut, 3 = Yaygın konjesyon mevcut

### II. Yağlı Değişim

0 = Yağlı değişim yok, 1 = Fokal yağlı değişim mevcut, 2 = Makro veya yaygın yağlı değişim mevcut

### III. Parankimde Dejenerasyon

0 = Parankimde dejenerasyon yok, 1 = Parankimde fokal dejenerasyon mevcut, 2 = Parankimde yaygın dejenerasyon mevcut

### IV. Nekroz veya Apoptoz

0 = Nekroz veya apoptoz yok, 1 = Santrizonal veya midzonal nekroz veya apoptoz, 2= Yaygın nekroz veya apoptoz

### Toplam skorların sınıflandırılması

Az şiddetli erken etki= 0-2 toplam skor

Orta şiddetli erken etki= 3-5 toplam skor

Çok şiddetli erken etki= 6-9 toplam skor

Geç etkiler, H&E ile boyama sonrası morfolojik incelemede, yüksek ve düşük spesifik özellikleri bakımından derecelendirildi. Elde edilen skorların toplamı yapılarak geç etki şiddeti aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı.

### **Yüksek Spesifik Özellikler:**

#### **I. Safra Yolu Proliferasyonu**

0= Safra yolu proliferasyonu yok, 2= Fokal proliferasyon mevcut, 4= Tüm portal proliferasyon mevcut

#### **II. Hepatik Arter Hyalinizasyonu**

0= Hyalinizasyon yok, 2= Fokal hyalinizasyon mevcut, 4= Tüm portal hyalinizasyon mevcut

#### **III. Nükleer Pleomorfizm**

0= Nükleer Pleomorfizm yok, 2= Ender Nükleer Pleomorfizm mevcut, 4= Lobülde %10'dan fazla Nükleer Pleomorfizm mevcut

Düşük Spesifik Özellikler

#### **IV. Asidofilik Cisim**

0= Asidofilik Cisim yok, 1= Asidofilik Cisim var

#### **V. Nekroz Spotları**

0= Nekroz Spotları yok, 1= Nekroz Spotları var

#### **VI. Konjesyon**

0= Konjesyon yok, 1= Konjesyon var

#### **Toplam skorların sınıflandırılması**

Az şiddetli geç etki= 0-4 toplam skor

Orta şiddetli geç etki= 5-9 toplam skor

Çok şiddetli geç etki= 10-15 toplam skor

#### **İstatistiksel Analiz**

Tüm sonuçların sayı ve yüzde değerleri tablolarda özetlendi. Gruplar arasında karşılaştırma yapılabilmesi için sonuçlar kutu çizgi grafiklerde özetlendi. Deney grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi SPSS 7.5 software (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD)

ve IBM uyumlu bir PC bilgisayar kullanılarak yapıldı. İkişerli karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltilmesi yapılarak Mann Whitney U testi ve Fisher kesin Khi kare testi kullanıldı ve anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak alındı.

## **SONUÇLAR**

### **Deney Hayvanlarının Takibi**

Çalışma sırasında Radyoterapi+Plasebo grubundan 4, Radyoterapi+Betaksolol grubundan 3 adet sıçan kaybedildi. Plasebo ve Betaksolol gruplarında sıçan kaybı olmadı. Sıçanların patolojik değerlendirmeye ölüm nedenleri ve günleri sırasıyla: RT+Betaksolol grubu; pasif konjesyon (10. gün), tüm organlarda yaygın mikroabse odakları (sepsis) (18. gün), lobar pnömoni (22. gün).

RT+Plasebo grubu ; pasif konjesyon (7. gün), sepsis (9, 16, 35. günler) olarak saptandı.

Tüm sıçanların haftada bir kez ağırlıkları ölçüldü. Işınlama uygulanan tüm hayvanlarda ilk 7-14 gün içinde %25-35 ağırlık kaybı gözlemlendi. Işınlama öncesi ortalama değerlere 42-49 gün sonra ulaştıkları saptandı.

### **Erken Etkilerin Değerlendirilmesi**

Erken etkilerin değerlendirilmesi için H&E ile boyanan preparatlar, patolojik görünümleri bakımından derecelendirildi. Konjesyon, yağlı değişim, parankimde dejenerasyon ve nekroz-apoptoz bulgularına göre elde edilen skorların toplamı yapıldı.

Toplam skorlar değerlendirildiğinde dört grup arasında (Plasebo, Betaksolol, RT+Plasebo, RT+Betaksolol) Kruskal-Wallis varyans analizi ile istatistiksel olarak fark bulundu ( $F=9.8$ ,  $p=0.002$ ). İkişerli grup karşılaştırması için Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak, Mann-Whitney U testi yapıldığında Plasebo grubu RT+Betaksolol grubundan, Betaksolol grubu RT+Betaksolol grubundan farklı bulundu. RT+Plasebo grubu ise RT+Betaksolol grubundan farklı bulunmadı

Toplam skorlar erken etki şiddetine göre sınıflandırıldığında Fisher kesin Khi kare testi ile RT+Plasebo grubu ile RT+Betaksolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.003$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Erken etki (8. Saat), Geç etki (63. gün) şiddetinin sıçan gruplarına göre dağılımı. RT; Radyoterapi

		Plasebo (n=4)	Betaksolol (n=4)	RT+Plasebo (n=9)	RT+Betaksolol (n=9)
Erken Etki	Az Şiddetli	4	4	1	3
	Orta Şiddetli		4	6	
	Çok Şiddetli		4		
Geç Etki	Az Şiddetli	4	4	1	6
	Orta veya			4	
	Çok Şiddetli				

### Geç Etkilerin Değerlendirilmesi

Geç etkilerin değerlendirilmesi için H&E ile boyanan preparatlar, patolojik görünümleri bakımından derecelendirildi, elde edilen skorların toplamı yapıldı.

Toplam skorlar değerlendirildiğinde dört grup arasında (Plasebo, Betaksolol, RT+Plasebo, RT+Betaksolol) Kruskal-Wallis varyans analizi ile istatistiksel olarak fark bulundu ( $\chi^2=1.58$ ,  $p=0.009$ ). İki-şerli grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde RT+Plasebo grubu diğer üç gruptan farklı bulundu.

Toplam skorlar geç etki şiddetine göre sınıflandırıldığında Fisher kesin Khi kare testi ile RT+Plasebo grubu ile RT+Betaksolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.015$ ). RT+Plasebo grubu ile Betaksolol grubu arasında ve RT+Plasebo grubu ile Plasebo grubu arasında da anlamlı fark bulundu ( $p=0.047$ ) (Tablo 1).

### TARTIŞMA

Karaciğer iyonlaştırıcı radyasyona duyarlı bir organdır ve bazı faktörler karaciğer hasarının tipi ve miktarını etkilemektedir. Başlıca fiziksel parametreler; radyasyonun dozu, doz hızı, uygulanan fraksiyon şeması, enerjisi ve seçilen tedavi alanı olarak sayılabilir. Hastaya ait parametreler; yaş, ağırlık, performans durumu olarak sayılabilir. Ayrıca radyo-

terapi öncesi ve sonrası uygulanan kemoterapi ve karaciğer cerrahisi organın radyasyon toleransını ve hasar gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. Karaciğer toksisitesi oluşturmadan güvenli ve etkili tümör dozunu arttırmak amacıyla araştırmalar devam etmekle beraber 3 boyutlu konformal tedavi planlamaları kullanarak ve brakiterapi ile kombine ederek ışınlama yapılması, daha etkili radyoduyarlaştırıcıların, biyolojik ve kimyasal koruyucuların kullanılması önerilmektedir (1).

Karaciğerin radyasyona duyarlı bir organ olması nedeniyle tüm KC dozu 35 Gy'in altında tutulması önerilmektedir (1,2). Bununla birlikte primer malign karaciğer tümörü veya karaciğer metastazlarının toplam 45 Gy'den az doz ile tedavisi, tümör cevabı açısından yeterli bulunmamaktadır. Karaciğerin tedavi alanına girdiği durumlarda ışın tedavisinin tedavi etkinliğini ve karaciğerin radyasyon toleransını arttırmak için çeşitli uygulamalar araştırılmış ancak kesin bir sonuç elde edilememiştir. Bir çalışmada çıkartılamayan metastazlarda ve cerrahi sınır pozitifliği olan seçilmiş hastalarda brakiterapi olarak Iyod-125 kaynakları yerleştirilmiş, çevre normal doku korunarak lokal olarak 60 Gy dozla %80 lokal kontrol sağlanmıştır (20). Intraoperatif interstisyel brakiterapi kullanılan bir çalışmada Iridyum-192 kaynaklı sonradan yüklemeli parsiyel karaciğer alanının radyoterapisinde, 18 aylık takipte ışınlamaya bağlı komplikasyon bildirilmemiştir (21). Intraoperatif ışın tedavisinde tümör ve tümör yatağına

tek yüksek doz elektron demetleriyle çevre dokuların etkilenmesini en aza indirerek tedavi edilebilir (22).

Bizim çalışmamızda, karaciğer ışınlaması sonrası gelişen komplikasyonları azaltarak karaciğerin radyasyon toleransının artırılması ve daha etkili ve güvenli yüksek dozlara çıkılması hedeflenmiştir. Kalsiyum kanal bloker etkiye sahip ilaçların radyasyondan koruyucu etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Verapamilin lens üzerinde radyasyondan koruyucu etkisini araştıran bir çalışmada, sıçanların 5 Gy tüm kranyal ışınlamasından 7.5 hafta sonra lenste kalsiyum konsantrasyonunun azaldığı ve katarakt oluşumunun engellendiği görülmüştür (23). Cilt altına Ewing sarkomu ve kolon kanseri enplante (xenograft) edilen bağışıklık sistemi basılan fareler kullanılarak yapılan bir çalışmada, kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nifedipin, nimodipin, nitrendipin) tedavisiyle tüm vücut ışınlaması sonrası farelerin letal radyasyondan korunduğu ve tümör dokularının ise korunmadığı gösterilmiştir (24). Tümör enplantasyonu yapılan çalışmalarda, tümörün radyasyon cevabının kalsiyum kanal blokerlerinin doz ayarlamasıyla değişeceği belirtilmiştir: Verapamil ile 20 mg/kg ve üzerindeki dozlarda tümör radyasyon direncinin arttığı, 50 mg/kg ve üzerindeki dozlarda tümör perfüzyonunun azaldığı ve dolayısıyla tümörde hipoksinin daha da arttığı, 10 mg/kg ve altındaki dozlarda ise tümörün X ışınlarına duyarlı hale geldiği gösterilmiştir. Nifedipin ile 10 mg/kg ve üzerindeki dozlarda tümörün radyasyon direncini arttığı, tümör perfüzyonunda azalmaya neden olduğu, 0.5 mg/kg ve altındaki dozlarda radyoduyarlığın görüldüğü ancak tümör perfüzyonunun artmadığı görülmüştür. Diltiazem ile 50 mg/kg dozda tümörün radyasyon direncinin arttığı ve tümör perfüzyonunun azaldığı, daha az dozlarda ise az miktarda tümör perfüzyonunda artmayla birlikte tümörün X ışınlarına duyarlı olduğu gösterilmiştir (25-26). Nimodipin ve diltiazemin fareleri radyasyonun sitogenetik hasar ve letal dozundan korudukları gösterilmiştir (27-30). Radyasyondan koruyucu etkinin hücre içi Ca<sup>++</sup> artımının engellenerek apoptoz olayının önlenmesi veya oksijen radikalleri üzerinden olduğu halen araştırma konusudur. Bu çalışmada güçlü Ca<sup>++</sup> kanal bloker etkiye sahip betaksololün, karaciğerde radyasyondan koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Betaksolol güçlü Ca<sup>++</sup> kanal blokörü olması nedeni ile

belirgin vazodilatasyon etki gösterir. Ayrıca literatürde serbest radikal ve apoptoz oluşumunda yeri olan GABA ve glutamat reseptörlerinin ve Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> akımlarının betaksolol ile durdurulması ile anti-apoptotik etki gösterdiği bildirilmiştir (12-15).

Çalışma periyodunda RT+Plasebo grubundan 4, RT+Betaksolol grubundan 3 sıçan kaybedilmiştir. Kaybedilen sıçanların otopsi değerlendirmesinde: RT+Betaksolol grubu; pasif konjesyon (10. gün), tüm organlarda yaygın mikroabse odakları (sepsis) (18. gün), lobar pnömoni (22. gün), RT+Plasebo grubu; pasif konjesyon (7. gün), sepsis (9, 16, 35. günler) olarak bulunmuş ve ölümlerin karaciğer ve böbrek toksisitesi dışında geliştiği görülmüştür. Sıçan ölümleri aşağıdaki faktörlerden etkilenmiş olabilir: Işınlama alanına tüm mide ve önemli oranda barsakların girmesi, erken dönemde sıçanlarda %25-35 ağırlık kaybı ve dehidratasyon, karaciğer ve bir miktar kemik iliği ışınlamasından dolayı immün baskılayıcı etkiler, ilaç ve plasebo uygulamasının invazif olması, hayvanların barınma ortamının olumsuz şartları.

Bu çalışmada radyoterapi sonrası 8. saatte H&E ile boyama sonrası yapılan morfolojik inceleme. Morfolojik değerlendirmede erken dönemde radyoterapiye eklenen betaksololün anlamlı oranda koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin ilacın direkt Ca<sup>++</sup> kanal blokasyonu ve vazodilatasyon yoluyla olduğu düşünülmüştür.

Kullanılan radyasyon dozu, erken ve geç etkileri ortaya çıkarmak amacıyla uygun seçilmiştir ve literatürde belirtilen dozlar ile uyumludur.

Radyoterapi sonrası 63. günde sakrifiye edilen sıçanların karaciğerlerinde H&E boyaması yapılan morfolojik RT+Betaksolol grubunda RT+Plasebo grubuna göre orta ve çok şiddetli yan etkilerde anlamlı azalma saptanmıştır.

Betaksololün ışınlamaya bağlı erken ve geç etkileri azaltması tümör hücresinde de aynı korumayı yapabilme olasılığını akla getirmektedir. Radyoterapi ve sitotoksik ajanlarla yapılan tedavilerde apoptoz olayı tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında çok önemli bir mekanizmadır. Mitotik aktivitenin normal dokulardan daha fazla olduğu neoplastik dokularda, antitümör etki antiapoptotik etkilerle olumsuz yönde etkilenebilir. Bu çalışmada betaksololün antiapoptotik etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Bu nedenle betaksololün ve Ca<sup>++</sup> kanal blokerlerin daha kapsamlı olarak çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışmayla etkin Ca<sup>++</sup> kanal bloker özelliğe sahip betaksololün, radyoprotektif ajan olarak kullanılabileceği, karaciğer radyasyon toleransını artırabileceği, deneysel çalışmalara klinik uygulamalara katkı sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Gunderson LL. Clinical Radiation Oncology ed: Philadelphia, Churchill-Livingston, 2000.
2. Feigen M. Radiation hepatitis following moving strip radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 397-400, 1983.
3. Shulman HM. An analysis of hepatic VOD and hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 79: 1178-1191, 1980.
4. Geraci JP, Mariano MS, Jackson KL. Radiation hepatology of the rat: microvascular fibrosis and enhancement of liver dysfunction by diet and drugs. *Radiat Res* 129: 322-332, 1992.
5. Geraci JP, Mariano MS, Jackson KL. Radiation hepatology of rat: Time dependent recovery. *Radiat Res* 136: 214-221, 1993.
6. Bessho H. Vascular effects of betaxolol, a cardioselective beta-adrenoceptor antagonist, in isolated rat arteries. *Jpn J Pharmacol* 55: 351-358, 1991.
7. Setoguchi M. Inhibitory action of betaxolol, a beta1-selective adrenoceptor antagonist, on voltage dependent calcium channels in guinea-pig artery and vein. *Br J Pharmacol* 115: 198-202, 1995.
8. Yu DY. Effects of betaxolol, timolol and nimodipine on human and pig retinal arterioles. *Exp Eye Res* 67: 73-81, 1998.
9. Seymour CB. High yields of lethal mutations in somatic mammalian cells that survive ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 50: 167-169, 1986.
10. Hoste AM. In vitro studies of the effects of  $\alpha$ -adrenergic drugs on retinal and posterior ciliary microarteries. *Surv Ophthalmol* 43 S-1: S183-S190, 1999.
11. Meyn RE. Heterogeneity in the development apoptosis in irradiated tumours of different histologies. *Int J Radiat Biol* 64: 583-591, 1993.
12. Osborne NN. In vivo and in vitro experiments show that betaxolol is a retinal neuroprotective agent. *Brain Res* 751: 113-123, 1997.
13. Hirooka K. Suppressive actions of betaxolol on ionic currents in retinal ganglion cells may explain its neuroprotective effects. *Exp Eye Res* 70: 611-621, 2000.
14. Osborne NN. Topically applied betaxolol attenuates NMDA-induced toxicity to ganglion cells and the effects of ischaemia to the retina. *Exp Eye Res* 69: 331-342, 1999.
15. Kobayashi T. Ca channel antagonists and neuroprotection from cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 363: 1-15, 1998.
16. Yu DY. Systemic and ocular vascular roles of the antiglaucoma agents beta adrenergic antagonists and Ca channel blockers. *Surv Ophthalmol* 43(S1): S124-S222, 1999.
17. Obrenovitch TP. Neuroprotective strategies : voltage-gated Na channel down modulation versus presynaptic release inhibition. *Rev Neurosci* 9: 203-211, 1998.
18. Carter AJ. The importance of voltage dependent sodium channels in cerebral ischemia. *Amino Acids* 14: 159-169, 1998.
19. Chidlow G, Melena J, Osborne NN. Betaxolol, a  $\alpha_1$  adrenoceptor antagonist, reduces Na influx into cortical synaptosomes by direct interaction with Na channels: comparison with other  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists. *130:759-766*, 2000.
20. Donath D, Nori D, Turnbull A, et al. Brachytherapy in the treatment of solitary colorectal metastases to the liver. *J Surg Oncol* 44: 55-61, 1990.
21. Dritschillo A, Harter KW, Thomas D, et al. Intraoperative radiation therapy of hepatic metastases: technical aspects and report of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 1007-11, 1988.
22. Hoekstra HJ, Sindelar WF, Kinsella TJ, et al. History, preliminary results, complications and future prospects of intraoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 36: 175-182, 1987.
23. Cengiz M, Gurkaynak M, Atahan IL, et al. The effect of verapamil in the prevention of radiation-induced cataract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(3): 623-6, 1999.
24. Floersheim GL, Racine C. Calcium antagonist radioprotectors do not reduce radiotherapeutic efficacy in three human tumor xenografts. *Strahlenther Onkol* 171(7): 403-407, 1995.
25. Wood PJ, Hirst DG. Modification of tumour response by calcium antagonists in the SCVII/St tumour implanted at two different sites. *Int J Radiat Biol* 56(3): 355-367, 1989.

26. Wood PJ, Hirst DG. Calcium antagonists as radiation modifiers: site specificity in relation to tumor response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* May;16(5):1141-4, 198
27. Floersheim GL Calcium antagonists protect mice against lethal doses of ionizing radiation. *Br J Radiol* 65(779):1025-9, 1992.
28. Floersheim GL. Radioprotective effects of calcium antagonists used alone or with other types of radioprotectors. *Radiat Res* 133(1):80-87, 1993.
29. Goel HC, Ganguly SK, Prasad J, et al. Radioprotective effects of diltiazem on cytogenetic damage and survival in gamma ray exposed mice. *Indian J Exp Biol* 34(12): 1194-1200, 1996.
30. Wood PJ, Hirst DG. Calcium antagonists as radiation modifiers: site specificity in relation to tumor response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16(5):1141-1144, 1989.

**Yazışma Adresi:**

Dr. B. Eren ÇETİN  
Tirebolu Sokak No: 38/8  
Yukarıyancı  
06550 ANKARA

Tel: (0.312) 433 22 40  
0.532. 590 10 88

e-mail: drerencetin@hotmail.com