



## Klinoptilolit'in Antiviral Özellikleri

Magdalena Grce\*, Kresimir Pavelic

“Rudjer Boskovic” Enstitüsü, Moleküler Tıp Bölümü, Bijenicka 54, HR-10002 Zagreb, Hırvatistan  
14 Ağustos 2004’de alındı; revize hali ile 11 Ekim 2004’de alındı; 26 Ekim 2004’de kabul edildi.

Online olarak 8 Aralık 2004’de kullanıma açıldı

### Özet

Bu çalışmanın amacı doğal bir toksik olmayan zeolit olan klinoptilolit'in antiviral özelliklerinin değerlendirilmesidir. Burada, doğal klinoptilolit'in tribomekanik mikronizasyonu vasıtasıyla ince bir mikronize zeolit tozu (MZ) elde edilmiştir. Farklı viral süsfansiyonlar MZ'nin 0.5 ila 50 mg/ml aralığında konsantrasyonları ile tedavi edilmiştir. Viral üreme optik mikroskop ile sitopatik etki yüzdesi (CPE) bakımından incelenerek değerlendirilmiştir. Antiviral testlerde insan adenovirüsü 5, herpes simplex virüsü tip 1 (HSV 1) ve insan enterovirüsleri (koksakivirüs B5 ve ekovirüs 7) kullanılmıştır. 12,25 ila 50 mg/ml MZ konsantrasyonları ile viral üremede belirgin bir inhibitör etki başlatılmış olsada 0.5 ila 5 mg/ml arasındaki MZ konsantrasyonları ya çok düşük antiviral etki başlatmış yada hiç antiviral etki gözlenmemiştir. MZ, HSV 1, koksakivirüs B5 ve ekovirüs 7'nin viral üremesini adenovirus 5'den daha etkin biçimde önlemiştir. MZ'nin antiviral etkisi spesifik olmayan bir etki gibi gözükmekte ve klinoptilolit özelliklerindeki iyon değişiminden ziyade daha çok viral partiküllerin MZ küme porları içersine kaynaşması ve katılımı esasına dayanmakta gibi gözükmektedir. Başlangıçta aldığımız sonuçlar MZ'nin ister herpesvirüs enfeksiyonlarında lokal uygulama ile (ciltte) isterse adenovirüs veya enterovirüs enfeksiyonlarında oral yoldan uygulanması ile terapötik uygulanması ihtimalini ortaya çıkartmıştır. Ayrıca, MZ aynı zamanda içme sularının farklı virüslerden temizlenmesinde de kullanılabilir.

2004 Elsevier Inc. Tüm hakları saklıdır.

Anahtar kelimeler: Klinoptilolit; Mikronize Zeolit (MZ); Antiviral özellikler; Sitopatik Etki (CPE)

### 1. Giriş

Klinoptilolit doğal ve toksik olmayan bir zeolit olup monoklinik kristal yapı simetrisine ve güçlü absorpsiyon kabiliyetine ve iyon değişimi kapasitesine [1] sahiptir. Bu özelliklerinden sanayi, tarım, çevre ve biyolojik teknolojilerde

Melanoma hücrelerinin enjekte edildiği farelere gastrik intübasyon yoluyla verilen Klinoptilolit melanoma metastaslarının sayısını belirgin ölçüde azaltmıştır [2]. Çeşitli tümör tiplerinden şikayetçi olan Fareler ve Köpekler üzerinde Klinoptilolit tedavisinin genel sağlık durumunda düzelmeye, yaşam süresinin uzamasına, ve

geniş çapta yararlanılmaktadır [2]. Zeolitler aynı zamanda gerek pozitif gerekse negatif olmak üzere biyolojik aktiviteye sahiptirler. Doğal klinoptilolitin en çok bilinen ve belgelenmiş bulunan pozitif biyolojik aktivitesi antidiyareyik ilaç olarak etkimesidir [3]. Ayrıca, bunlardan bazıları antibakteriyel özelliğe de sahip gözükmektedirler [4]. Bu çalışmada kullanılan ve Vranje, Sırbistandan alınan Klinoptilolit'in antioksidatif ve immünostimülatör etkileri mevcuttur [5], ve antikanser tedavilerinde adjuvant olarak kullanılmaktadır [6-8].

tümör ebadında küçülmeye yol açtığı görülmüştür. Bazı köpeklerde Klinoptilolitin cilt kanserlerine lokal olarak uygulanması tümör formasyonunu ve büyümesini etkin biçimde azaltmıştır [6].

Klinoptilolitin başlıca negatif biyolojik etkisi ağır metal içeriğinin (Pb, Cd, Zn, v.s.) yüksek olması halinde gelişmiş organizmalarda (memelilerde) toksisitesinin yüksek olmasıdır. Bu nedenle, Vranje, Sırbistandan alınan klinoptilolit ile fare ve sıçanlar üzerinde klasik akut, alt-kronik ve kronik toksisite çalışmaları yapılmıştır [6,9]. Sonuçlar fare ve sıçanlara 6 ve 12 ay süresince oral yoldan klinoptilolit verilmesinin sırası ile tedavinin toksik etkisi olarak adlandırılabilen herhangi bir değişiklik göstermediğini ortaya koymuştur.

\* Yazarın iletişim numaraları. Tel.: +385 1 4661111;fax: +385 1 4661010.

E-mail adresi: [grce@irb.hr](mailto:grce@irb.hr) (M. Grce).

1387-1811/\$ - see front matter \_ 2004 Elsevier Inc. Tüm hakları saklıdır..

doi:10.1016/j.micromeso.2004.10.039

Sonuçlara dayanarak klinoptilolit absorban kalitesi ve iyon değişim özelliklerinin virüsler üzerinde de etkili olabileceğini düşündük. Burada bir doğal klinoptiloti (Vranje, Sırbistan) [6] adenovirüsler, herpesvirüsler ve enterovirüsler (koksakivirüs, ekovirüs)ün in vitro viral replikasyonu üzerinde test ettik.

## 2. Deneysel

### 2.1. Doğal Klinoptilolit

İnce doğal klinoptilolit tozu , yani mikronize zeolit (MZ) Vranje Sırbistan'dan alınan doğal klinoptilolitten tribomekanik mikronizasyon yöntemi ile elde edildi.[6]. MZ'nin kimyasal kompozisyonu ve karakteristikleri daha önce tanımlanmıştı [5,6].

### 2.2. Hücre Dizileri

İnsan servikal karsinom hücreleri (HeLa;ATCC numarası: CCL-2) ve Afrika yeşil maymunu böbrek epitel hücreleri (BS-C-1;ATC C numarası: CCL-26) kullanılmıştır. Hücreler Dulbecco's modified eagle mediumunda (MEM;Gibco BRL, USA) üretildi ve %10 inaktive fetal bovin serumu (FBS;Gibco BRL,USA), %1 L-glutamin ve %0.3 sodyum bikarbonat iye 37 °C de ve %5 CO<sub>2</sub> ile desteklendi.

### 2.3. Virüsler

Adenovirüs 5 (ATCC numarası: VR-5), herpesvirüs tip 1 (HSV 1;ATC C numarası: VR-733), ve iki etenovirüs kaksakivirüs B5 virüsü (ATCC numarası: VR-185) ve ekovirüs 7 (ATCC numarası: VR-37) bu çalışmaya dahil edilmiştir. Enterovirüsler konfluant BS-C-1 monolayerlarında üretilirken Adenovirüs ve herpesvirüs HeLa'da çoğaltılmıştır. Viral süspansiyon maksimal viral üremede yani tüm hücre monolayerında %100 sitopatik etkide (CPE) alınan enfekte medyanın (%2 FBS ilave edilen MEM) santrifugasyonu (20 dakika, 4°C, 5000 · g) sonrasında hücresiz supernatantlar içermiştir. Viral süsyansiyonun seri dilüsyonu (adenovirüsler ve herpesvirüsler için 1:2 ve enterovirüsler için 1:10)ile elde edilen beş farklı görelî viral titreye (V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>) antiviral deney öncesi MZ ile işleme tabi tutulmuşlardır.

İnkübasyon sonrasında (15 h,4°C, sabit rotasyon), süspansiyon (media ve MZ) solid fazdan (MZ) likitin ayrılması için santrifüje tabi tutulmuştur (10 min, 4°C, 3000 · g).

### 2.5. Antiviral deneyler

HeLa ve BS-C-1 hücreleri ml başına 2 x 10<sup>6</sup> hücrelerde 24 dibi düz mikrotitre wellpleyde (Becton Dickinson, USA) dölllenmiştir. Viral enfeksiyon bir günlük konfluant hücre monolayerları ile gerçekleştirilmiştir. Pleytler 37°C ve %5 CO<sub>2</sub> de inkübe edilmiş ve CPE optik mikroskopi ile 3-4 gün boyunca her 24 saatte bir takip edilmiştir (virüsün tipine bağlı olarak). Her bir deney dört kez tekrarlanmıştır .Viral üremenin inhibitör etkisi CPE'nin yüzdesi olarak değerlendirilmiş ve yine 4°C da 15 saat süresince MZ olmaksızın (pozitif kontrol) inkübe edilen benzer viral süspansiyon dilüsyonlarının CPE'si ile karşılaştırılmıştır.

## 3. Sonuçlar ve düşünceler

Morfolojileri ve bilolojik karakteristikleri esas alınarak dört farklı virus seçilmiştir: (a) konakçı hücreden alınan lipoprotein zarının bulunduğu veya bulunmadığı virüsler, (b) DNA veya RNA yineliyen virüsler ve (c) hücre kültüründe yüksek enfektivite ve relatif hızlı CPE bulunan virüsler. Herpesvirüslerin kapsidi 100-200nm çapları arasında farklılık gösteren lipoprotein zarı ile sarılıdır ve genomları bikataner lineer DNA içerir. Adenovirüsler ve enterovirüsler herpesvirüsler ile mukayese edildiklerinde (koksakivirüs ve ekovirüsler) zarsız ve nispeten küçük (sırası ile 65-80 ve 22-30nm viral partikül ebadı) virüslerdir. Enterovirüsler monokataner RNA içerirken, adenovirüslerin genomları lineer bikataner DNA içermektedir.

Enterovirüslerin hücre kültüründe (BS-C-1) viral titreye bağlı olarak (1:10 seri dilüsyonda) 24 - 48 saat arasında hızla spesifik CPE (hücre lizizi) gözlenmekte olup yüksek oranda enfektifdirler.

Adenovirüsler ve herpesvirüsler enterovirüslere nazaran daha aza enfektif olup hücre kültürlerinde (HeLa)

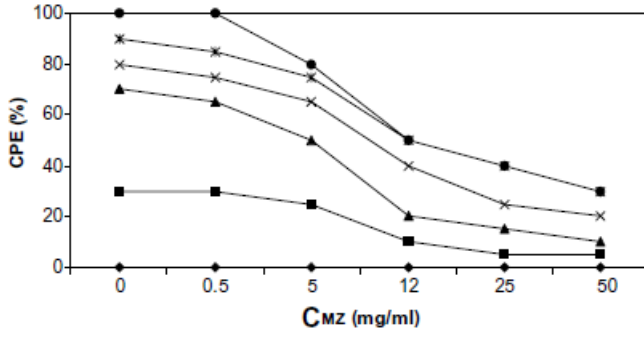
#### 2.4. MZ işlemleri

Klinoptilolit kendi su süspansiyonunda sedimantasyonu sebebi ile bir hücre kültürünün MZ ile işleme tabi tutulması ve sonrasında viral enfeksiyona bağlı hücrelerdeki morfolojik değişimin takibi mümkün değildir. Bu sebepten farklı viral titreler ( $V_1$ – $V_4$ ) ve %2 FBS ilave edilmiş MEM (negatif kontrol) 0.5 ile 50mg/ml aralığındaki konsantrasyonlarda MZ ile işleme tabi tutulmuşlardır.

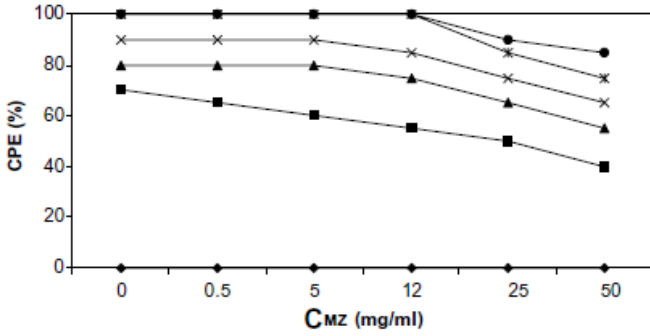
spesifik CPE (hücre yuvarlanması) viral titre (1:2 seri dilüsyonda) ye bağlı olarak 24 ila 72 saat ortaya çıkmaktadır.

Koksakivirüs B5 ve ekovirüs 7'nin CPE leri BS-C-1 hücrelerinde gözlenirken Adenovirüsün 5'in ve herpes virüs tip 1'in (HSV 1) CPE si HeLA hücreleri üzerinde gözlenmiştir.

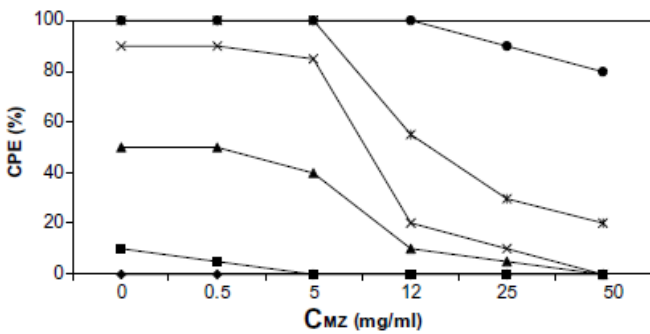
Klinoptilolit viral üreme üzerindeki etkileri gerek MZ konsantrasyonlarına MZ ( $C_{MZ}$ , 0.5 ila 50mg/ml aralığında) ve gerekse viral titre ( $V^1$  ila  $V^4$  aralığında)ye yani antiviral etkiye bağlıdır. (Şekil. 1–4). Klinoptilolit en yüksek konsantrasyonlarında (50 mg/ml) antiviral etki en üst düzeye ulaşmakta ve en düşük viral titre ( $V^4$ ) gözlenmektedir. Antiviral etkinin gözlenen yüzdeleri de aynı zamanda virüs tipine bağlıdır (Tablolar 1–4).



Şekil 1. Viral titre  $V^1$  (●),  $V^{-1}$  (\*),  $V^{-2}$  (x),  $V^{-3}$  (▲),  $V^{-4}$  (■) için ve (◆) virüsünün bulunmadığı kültür medyası – negatif kontrol için farklı konsantrasyonlardaki klinoptilolitin (CMZ) HeLa hücre dizilerinde HSV 1 üremesi üzerindeki etkisi (sitopatik etki yüzdesi-CPE).

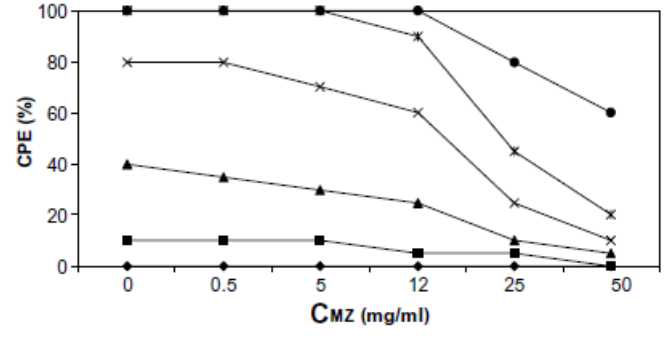


Şekil 2. Viral titre  $V^1$  (●),  $V^{-1}$  (\*),  $V^{-2}$  (x),  $V^{-3}$  (▲),  $V^{-4}$  (■) için ve (◆) virüsünün bulunmadığı kültür medyası – negatif kontrol için farklı konsantrasyonlardaki klinoptilolitin (CMZ) HeLa hücre dizilerinde Adenovirüs 5 üremesi üzerindeki etkisi (sitopatik etki yüzdesi-CPE).



Şekil 3. Viral titre  $V^1$  (●),  $V^{-1}$  (\*),  $V^{-2}$  (x),  $V^{-3}$  (▲),  $V^{-4}$  (■) için ve (◆) virüsünün bulunmadığı kültür medyası – negatif kontrol için farklı konsantrasyonlardaki klinoptilolitin (CMZ) BS-C-1 hücre dizilerinde Koksakivirüs B5 üremesi üzerindeki etkisi (sitopatik etki yüzdesi-CPE).

Viral titre dikkate alınmaksızın viral süspansiyonların 0.5 ila 5 mg/ml aralığındaki MZ konsantrasyonları ile antiviral deney



Şekil 4. Viral titre  $V^1$  (●),  $V^{-1}$  (\*),  $V^{-2}$  (x),  $V^{-3}$  (▲),  $V^{-4}$  (■) için ve (◆) virüsünün bulunmadığı kültür medyası – negatif kontrol için farklı konsantrasyonlardaki klinoptilolitin (CMz) BS-C-1 hücre dizilerinde Ekovirüs 7 üremesi üzerindeki etkisi (sitopatik etki yüzdesi-CPE).

Tablo 1

MZ ile işlem sonrası HSV1 üremesinin ketlenme yüzdesi

MZ (mg/ml)	Viral titre				
	$V^{-4}$	$V^{-3}$	$V^{-2}$	$V^{-1}$	$V^1$
0	0	0	0	0	0
0.5	0	7.1	6.3	5.6	0
5	16.7	28.6	18.8	27.8	0
12	66.7	71.4	50	44.4	20
25	83.3	78.6	68.8	55.6	50
50	83.3	85.7	75	66.7	60

Tablo 2

MZ ile işlem sonrası adenovirüs 5 üremesinin ketlenme yüzdesi

MZ (mg/ml)	Viral titre				
	$V^{-4}$	$V^{-3}$	$V^{-2}$	$V^{-1}$	$V^1$
0	0	0	0	0	0
0.5	7.1	0	0	0	0
5	14.3	0	0	0	0
12	21.4	6.3	5.6	0	0
25	28.6	18.8	16.7	15	10
50	42.9	31.3	27.8	25	15

Tablo 3

MZ ile işlem sonrası koksakivirüs B5 üremesinin ketlenme yüzdesi

MZ (mg/ml)	Viral titre				
	$V^{-4}$	$V^{-3}$	$V^{-2}$	$V^{-1}$	$V^1$
0	0	0	0	0	0
0.5	50	0	0	0	0
5	100	20	5.6	0	0
12	100	80	77.8	45	0
25	100	90	88.9	70	10
50	100	100	100	80	20

MZ konsantrasyonları adenovirüs 5, ekovirüs 7, HSV 1 ve koksakivirüs B5'in CPE ketlenmesinde sırası ile maksimum %21.4 ( $V^{-4}$ ), %50 ( $V^{-4}$ ), %71.4 ( $V^{-3}$ ) ve %100 ( $V^{-4}$ ) ortaya

öncesinde işleme tabi tutulması spesifik CPE'nin veya adenovirus 5, HSV 1 ve ekovirüs 7'nin ketlenmesinde düşük bir oran ortaya koymuştur (%5.6–28.6), ancak viral titre  $V^{-4}$  de tamamen ketlenen koksakivirüs B5 istisna oluşturmuştur (Tablolar 1–4). 12mg/ml'lik koymuştur. (Tablolar 1–4).

Tablo 4

MZ ile işlem sonrası ekovirüs 7 üremesinin ketlenme yüzdesi

MZ (mg/ml)	Viral titre				
	V <sup>-4</sup>	V <sup>-3</sup>	V <sup>-2</sup>	V <sup>-1</sup>	V <sup>1</sup>
0	0	0	0	0	0
0.5	0	12.5	0	0	0
5	0	25	12.5	0	0
12	50	37.5	25	10	0
25	50	75	93.8	55	20
50	100	87.5	87.5	80	40

25 ve 50mg/ml'lik MZ konsantrasyonları adenovirus 5 hariç olmak üzere en çok işleme tabi tutulan virüslerin CPE sinde belirgin ölçüde daha yüksek inhibisyon oluşturmuştur.

(Şekiller. 1–4). 25 ve 50 mg/ml'lik MZ konsantrasyonu ile en düşük viral titrenin (V<sup>-4</sup>) işleme tabi tutulması sonucunda Adenovirüs 5'in inhibisyonunda sırası ile maksimum %28.6 ve %42.9 oranları gözlenmiştir. (Tablo 2).

25 ve 50 mg/ml'lik MZ konsantrasyonu HSV1'in CPE'sinde sırası ile %83.3 (V<sup>-4</sup>) ve %85.7 (V<sup>-3</sup>) oranlarında yüksek inhibitör etki oluşturmuştur. (Tablo 1, Şekil. 1). Benzer olarak 25 ve 50 mg/ml'lik MZ konsantrasyonu koksakivirüs B5 (Şekil. 3) ve ekovirüs 7'de (Şekil. 4) %100 oranına kadar CPE'de yüksek inhibitör etki oluşturmuştur.

Çalışmamız MZ'nin viral üreme üzerinde inhibitör etkisi bulunduğunu göstermektedir. Bu inhibitör etki MZ ile işleme tabi tutulmayan benzer hücre kültürlerine kıyaslandığında hücre kültürleri üzerindeki spesifik viral CPE'nin inhibisyonu ile ortaya çıkmaktadır. Daha öncede belirtildiği üzere, MZ'inin inhibitör etkisi MZ konsantrasyonlarına (0.5–50mg/ml), virüslerin tiplerine ve konsantrasyonlarına (V<sup>1</sup> ile V<sup>-4</sup> aralığında viral titre) bağlıdır (Şekiller 1–4 ve Tablolar 1–4) 12mg/ml.'nin üzerindeki MZ konsantrasyonlarında viral üremenin inhibisyonunda %50'nin üzerinde belirgin bir inhibitör etki gözlenmiştir. Adenovirüs 5'in viral süspanسیونunun MZ ile işleme tabi tutulması HSV 1, koksakivirüs B5 ve ekovirüs 7 karşısında viral üremede belirgin bir inhibisyon ortaya koymamıştır. Viral üremenin inhibisyonu muhtemelen spesifik değildir ve viral partikül ebadı, yapısı ve genom tipinden bağımsızdır. MZ çap olarak 11nm civarında partikülerin karışımını ve 0,45 nm ebadında iç

kapasiteleridir, yani lipoprotein yapısı (viral zar) proteine (viral kapsid) nazaran çevreye karşı daha az dayanıklı olduğundan bu durum MZ uygulanması ile adenovirüslere (zarsız) kıyasla neden herpesvirüslerin (zarlı) daha fazla destabilize olduğunu açıklayabilmektedir. Ancak, bu teori enterovirüslerin (koksakivirüs B5 ve ekovirüs 7) üremesinin aynı zamanda zarsız viral partiküllerin Mz tarafından herpes virüslerde (HSV 1) olduğu gibi neredeyse eşit olarak inhibisyonu sebebi ile tam olarak doğru değildir. Bunun için bu tip zayıflatılmış kültür medyalarının viral viyabilitesi ve enfektivitesi indirgenmiştir. MZ'nin bir aköz solüsyonda (kültür medyası) viral partiküllerle etkileşimindeki iyon değişim özelliğine dayanan gerçek aksiyon mekanizmasının daha da araştırılması ve kapsamlı biyokimyasal medya analizleri ve viral partikül değişiklikleri ile ilgili analizler yapılmalıdır.

MZ'in farklı virüs tipleri üzerindeki aksiyon mekanizması muhtemelen spesifik olmayıp buda MZ'yi diğer geleneksel antiviral ilaçlar karşısında daha da ilginç hale getirmektedir. [12]. Bu tip MZ ile viral partiküllerin inaktivasyonu sindirim traktını enfekte eden enterovirüsler ve adenovirüsler gibi virüsler için son derece ilginç olmaktadır çünkü MZ toksisite oluşturmaması [6] sebebi ile oral yoldan alınabilmekte ve tedavi amaçlı olarak kullanılabilir. Bunun yanısıra MZ geleneksel doğal antidiyaretik tedavilerde kil veya aktif kömür ile [12,13] kullanılabilir. Herpesvirüsler özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış transplant uygulanmış hastalarda ve AIDS'li hastalarda uzun ömürlü latens oluşturabilmekte ve primer enfeksiyon sonrasında reactive olabilmektedirler. Genellikle, herpesvirüs enfeksiyonları sistemli asiklovir verilmesi yolu ile başarı ile tedavi edilmektedir [14]. Ancak, uzun süreli tedaviler sonrasında hastalarda ilaca karşı dirençlilik aniden ortaya çıkabilmektedir ve buda tedavi edilememeye sebep olmaktadır. Bu nedenle MZ gibi yeni etkin ve pahalı olmayan ilaçların eğer kökü

por ile mezoporus zeolite agregasında birleşmiş ve/veya viral olarak enfekte kültür medyasının 15 saatlik işleme tabi tutulması esnasında bunların kristalin mikroyapısının yüzeyinde absorbe olan 20 ila 200 nm aralığındaki ebatlarda viral partikülleri içermektedir. Partikül ebadı daha geniş (100-200nm) [10] olmakla birlikte borosilikat cam tozunun kaptürü ile viral konsantrasyon yönteminde kullanılan benzer olgu sebebi ile bu durumu en akla yatkın açıklamasını oluşturmaktadır. Ayrıca, MZ kültür medyasından temel mineralleri ve amino asitleri absorbe etmektedir [11]. Viral üremenin kaptür ve/veya viral partikülleri MZ kristalin mikro yapısı üzerine adsorbsiyonu yolu ile inhibisyon daha ileri araştırmalar gerektirmektedir(örneğin elektron mikroskopi analizleri). MZ'nin viral partiküller üzerinde bir diğer muhtemel aksiyon mekanizması ise bunların viral partiküllerin morfolojisini destabilize edebilecek olan iyon değişim

kurutulmuyor ise viral enfeksiyonların ketlemesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca MZ tekrar ortaya çıkabilen ve genellikle psikolojik olup fiziksel olarak ağrı veren labial ve genital herpesvirüs enfeksiyonlarının inhibe edilmesi için cilt üzerine lokal olarak merhem veya jel şeklinde sürülebilmektedir.

#### 4. Sonuç

Başlangıçta aldığımız sonuçlar Klinoptilolit' in antiviral özelliklerinin MZ'nin tedavi amaçlı olarak herpesvirüs enfeksiyonlarına karşı gerek lokal yolla (ciltte) uygulanması gerekse adenovirus veya enterovirüs enfeksiyonlarına karşı oral yolla uygulanması ihtimalinin önünü açtığını göstermektedir. Ancak viral üreme üzerindeki inhibütör etkinin MZ'nin yüksek konsantrasyonlarında ( 12 mg/ml üzerinde) gözlenmesi sebebi ile klinik uygulamaları ve doza cevap verme etkisinin saptanması ve oluşturulması zordur. Neyse ki MZ'nin uygulanması ile ilgili konsantrasyonlarında herhangi bir endişe olmaksızın içme sularındaki farklı viral partiküllerin temizlenmesi için kullanımı mümkündür.



## Teşekkür

Sn. Mihaela Alivojvodić'e teknik yardımlarından dolayı teşekkür ederiz. Bu çalışma Hırvatistan Bilim ve Teknoloji Bakanlığınca desteklenmiştir (Proje No. 00981499).

## Referanslar

- [1] D.W.J. Breck, *Chem. Educ.* 41 (1964) 678.
- [2] F.A. Mumpton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 3463.
- [3] G. Rodriguez-Fuentes, M.A. Barrios, A. Iraizoz, I. Perdomo, B. Cedre, *Zeolites* 19 (1997) 441.
- [4] T. Maeda, Y. Nose, *Artif. Organs* 23 (1999) 129.
- [5] K. Pavelić, M. Katić, V. Šverko, T. Marotti, B. Bosnjak, T. Balog, R. Stojković, M. Radacić, M. Čolić, M. Poljak-Blazić, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128 (2002) 37.
- [6] K. Pavelić, M. Hadžija, L. Bedrica, J. Pavelić, I. Đikić, M. Katić, M.; Kralj, M. Herak Bosnar, S. Kapitanović, M. Poljak-Blazić, S. Krizanac, R. Stojković, M. Jurin, B. Subotić, M. Čolić, *J. Mol. Med.* 78 (2001) 708.
- [7] M. Poljak-Blazić, M. Katić, M. Kralj, N. Žarković, T. Marotti, B. Bosnjak, V. Čverko, T. Balog, K. Pavelić, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 135 (2001) 170.
- [8] K. Pavelić, B. Subotić, M. Čolić, *Surf. Sci. Catal.* 135 (2001) 374.
- [9] I. Martin-Klein, Z. Flegar Mastrić, R. Zadro, D. Breljak, S. Stanović Janda, R. Stojković, M. Marušić, M. Radacić, M. Boranić, *Food Chem. Toxicol.* 39 (2001) 717.
- [10] D. Čučuk, M. Grce, *Rev. Epide'm. Sante' Publ.* 40 (1992) 182.
- [11] M. Katić, *Molecular mechanisms of clinoptilolite on tumor cells. Ph.D. thesis, University of Zagreb, 2002.*
- [12] J.M. Hunter, *Science* 228 (1985) 1040.
- [13] M.J. Rodman, *R.N.* 43 (1980) 58.
- [14] E.J. De Clercq, *Clin. Virol.* 22 (2001) 73.