

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANGAN İLE İNDÜKLENEN HÜCRE
TOKSİSİTESİNDE MİTOKONDRIYAL HASARIN
VE OKSİDATİF STRESİN
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Fizyoloji Anabilim Dalı Programı

Doktora Tezi

Doç. Dr. Melda APAYDIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Dilek TAŞKIRAN

İZMİR
(2015)

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan: Prof. Dr. Dilek Taşkiran

(Danışman)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Gönül Ö. Peker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Ferhan Sağın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Mustafa Fazıl Gelal

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye: Yard. Doç. Dr. Oytun Erbaş

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora tezinin kabul edildiği tarih:.....

ÖNSÖZ

Çevresel ve mesleki kaynaklı kronik mangan maruziyetinin ciddi sağlık sorunlarına neden olabileceği son yıllardaki klinik ve deneysel birçok çalışmada bildirilmiştir. Manganizm adı verilen ve Parkinson hastalığına benzer semptomlarla ortaya çıkan toksisite belirtileri çoğunlukla ilerleyici olup beyinde kalıcı hasara neden olmaktadır. Çalışmamızda kronik mangan toksisitesinin etiyopatogenezinde mitokondriyal oksidatif stresin rolü ve bir antioksidan ajan olan edaravonun koruyucu etkisi araştırılmıştır.

Doktora tezim olarak sunduğum bu çalışmada ve doktora eğitimim sırasında bana her türlü desteği sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Dilek Taşkiran'a, emeği geçen Fizyoloji Anabilim Dalı' nın değerli öğretim üyelerine ve meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Doç. Dr. Melda Apaydın

ÖZET

MANGAN İLE İNDÜKLENEN HÜCRE TOKSİSİTESİNDE MİTOKONDRIYAL HASARIN VE OKSİDATİF STRESİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Mangan (Mn) organizma için esansiyel bir element olup vücutta birçok önemli fizyolojik süreçte görev yapar. Ancak çevresel ve mesleki kaynaklı aşırı Mn maruziyeti özellikle sinir sisteminde hareket ve kognitif işlevlerde bozukluğa neden olabilir. Mn'in bu etkilerinin ortaya çıkmasında oksidatif stresin rolünün olduğu bildirilmekle birlikte altta yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmadaki amacımız Mn'in kronik maruziyetinin beyindeki etkilerinin mitokondriyal oksidatif stresle bağlantılı olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca özellikle nörodejeneratif süreçlerdeki antioksidan etkileri bilinen edaravonun (EDA) Mn maruziyetine bağlı gelişen nörotoksositeye karşı koruyucu etkisi de araştırıldı. Bu amaçla 40 adet erişkin erkek Sprague Dawley sıçan Grup 1: Serum fizyolojik, Grup 2: Mn (10 mg/kg) + serum fizyolojik, Grup 3: Mn + EDA 1mg/kg ve Grup 4: Mn + EDA 5 mg/kg olarak gruplara ayrıldı. Mn ve ilaç uygulamaları 28 gün boyunca intraperitoneal (Mn) ve intramusküler (EDA) yolla gerçekleştirildi. Bu sürenin sonunda sıçanların kaba motor güçleri ve Mn'in beyindeki dağılımı MR görüntüleme yöntemi ile tayin edildi. Sonrasında beyin dokuları çıkarıldı ve mitokondri izolasyonu yapıldı. Mitokondriyal örneklerde elektron transport zinciri enzimi kompleks I aktivitesi, lipid peroksid ve protein karbonil düzeyi ölçüldü. Çalışma bulguları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post hoc Bonferonni testleri ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler Mn'in beyinde kompleks I aktivitesini anlamlı derecede inhibe ettiğini ($p<0.0005$), lipid peroksid ve protein karbonil düzeylerini de anlamlı derecede yükselttiğini ($p<0.0005$) ortaya koydu. EDA'nın Mn ile birlikte uygulanmasının bu etkileri doza bağlı azalttığı gözlemlendi. Sonuç olarak çalışmamız sıçanda kronik Mn maruziyetinin beyinde yarattığı toksisitenin mitokondriyal oksidatif strese bağlı olarak geliştiğini gösterdi. Çalışmamızın bir diğer sonucu ise, bir antioksidan olan edaravonun Mn maruziyetine bağlı gelişen toksisitenin önlenmesinde etkili bir ajan olabileceğinin gösterilmesi oldu.

Anahtar sözcükler: Mangan, toksisite, oksidatif stres, mitokondri, lipid peroksidi, protein karbonili, kompleks I, edaravon

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ROLE OF MITOCHONDRIAL DAMAGE AND OXIDATIVE STRESS IN MANGANESE INDUCED CYTOTOXICITY

Manganese (Mn), an essential dietary element, has important roles in several physiological processes in the body. However, accumulation of Mn due to excessive environmental and occupational exposure leads to movement abnormalities and cognitive impairment. Although oxidative stress has been hypothesized to play a role in this dysfunction, the underlying mechanisms still need to be elucidated. In the present study, we aim to investigate the effects of chronic Mn toxicity in brain and its relation with mitochondrial oxidative stress. Also, we examined whether edaravone (EDA), a radical scavenger, exerts cytoprotective effects against Mn neurotoxicity. Forty adult male Sprague Dawley rats were included in the study. Study groups were designed as follows: Group 1: Saline, Group 2: Mn (10 mg/kg), Group 3: Mn + EDA 1mg/kg and Group 4: Mn + EDA 5 mg/kg. All treatments were performed intraperitoneally (Mn) and intramuscularly (EDA) through 28 days. At the end of the treatment period, gross motor performance was measured and distribution of Mn in brain regions was detected using MR imaging. Then, brain tissues were dissected and electron transport chain enzyme complex I activity, lipid peroxide and protein carbonyl levels were determined in mitochondrial fractions. All data were analyzed by one way ANOVA and post-hoc Bonferonni test. According to our findings, complex I activity was significantly decreased in Mn + saline group compared to saline group ($p < 0.0005$) whereas lipid peroxide and protein carbonyl levels were significantly increased ($p < 0.0005$). Administration of edaravone significantly and dose-dependently prevented cytotoxicity against Mn exposure. Overall, our results reveal that chronic Mn exposure may lead to cytotoxicity in rat brain through mitochondrial oxidative stress. Moreover, edaravone, as an antioxidant agent, may have cytoprotective effects against Mn exposure.

Key words: Manganese, toxicity, oxidative stress, mitochondrion, lipid peroxide, protein carbonyl, complex I, edaravone

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ.....	VI

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Manganın biyolojik yarı ömrü, kanda ve dokulardaki dağılımı.....	2
2.2. Manganizm.....	3
2.3. Oksidatif stres ve mitokondriyal hasar.....	4
2.3.1. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu.....	4
2.3.2. Mitokondriyal hasar.....	6
2.3.3. Protein oksidasyonu.....	13
2.3.4. Lipid peroksidasyonu.....	14
2.4. Mangan toksisitesi ve antioksidanlar.....	17
2.5. Mangan kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ve kullanım alanları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Deney hayvanları ve çalışma deseni.....	24
3.2. Manganın beyin dokusuna geçişinin ve dağılımının MRG ile görüntülenmesi.....	25
3.3. Kaba motor gücün belirlenmesi.....	26
3.4. Beyin dokusundan mitokondri izolasyonu.....	26
3.5. Mitokondriyal elektron transport zinciri enzimi Kompleks I aktivitesinin ölçümü.....	27
3.6. Protein karbonil düzeyinin ölçümü.....	29
3.7. Lipid peroksid düzeyinin ölçümü.....	31
3.8. Doku protein düzeyinin ölçümü.....	33

3.9. İstatistiksel analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1.Vücut ağırlıklarındaki değişim.....	35
4.2. Manganın beyindeki dağılımının MRG ile elde edilen bulguları.....	36
4.3. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kaba motor güce etkisi.....	40
4.4. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kompleks I aktivitesine etkisi.....	41
4.5. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun lipid peroksid düzeylerine etkisi.....	42
4.6. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun protein karbonil düzeylerine etkisi.....	43
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	51
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Reaktif oksijen türlerine örnekler

Şekil 2: Mitokondri elektron transport zincirinde elektronların aktarımı

Şekil 3: Mitokondri elektron transport zincirinde kompleks I ve II proteinleri

Şekil 4: Mitokondri elektron transport zincirinde kompleks III ve IV proteinleri

Şekil 5: Mitokondri membranında elektronların solunum zinciri proteinleri kompleks I, III ve IV tarafından aktarımı ve proton gradyentinin oluşumu

Şekil 6: Glutatyonun kimyasal yapısı

Şekil 7: Lipid peroksidasyonu tepkimeleri

Şekil 8: Edaravonun kimyasal yapısı

Şekil 9: Tiyobarbitürik asid ile tepkimeye giren lipid hidroperoksidleri

Şekil 10: Deney gruplarındaki hayvanların ağırlıklarının günlere göre değişimi

Şekil 11: MR görüntülemesi için deney hayvanının el bileği koiline yerleştirilerek çekime hazırlanması

Şekil 12: Serum fizyolojik alan grupta T1 ağırlıklı beyin MR görüntüleri

Şekil 13: Mn + serum fizyolojik alan grupta T1 ağırlıklı beyin MR görüntüleri

Şekil 14: Mn + EDA alan grupta T1 ağırlıklı beyin MR görüntüleri

Şekil 15: a) Serum fizyolojik b) Mn + SF ve c) Mn + EDA 5 mg/kg gruplarında MRI ile elde edilen görüntüler. Okların bulunduğu beyin bölgelerindeki intensite artışı Mn birikimine işaret ediyor.

Şekil 16: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kaba motor güce etkisi

Şekil 17: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kompleks I aktivitesine etkisi

Şekil 18: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun lipid peroksid düzeylerine etkisi

Şekil 19: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun protein karbonil düzeylerine etkisi

KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ

Mn: Mangan

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MK-MRG: Mangan Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

EDA: Edaravon

ROT: Reaktif oksijen türleri

ETZ: Elektron transport zinciri

OXPHOS: Oksidatif fosforilasyon

GSH: İndirgenmiş glutatyon

GSSG: Okside glutatyon

GPx: Glutatyon peroksidaz

GR: Glutatyon redüktaz

SOD: Süperoksid dismutaz

KAT: Katalaz

TBARS: Tiyoarbitürik asid türevleri

MDA: Malondialdehit

FADH₂: İndirgenmiş flavin-adenin dinükleotid

NADH: İndirgenmiş nikotinamid-adenin-dinükleotid

UQ: Ubikinon

MANEB: Ethylenebis- dithiocarbamate

ADP: Adenozin difosfat

BÖLÜM I

1. GİRİŞ

Mangan (Mn), hücrelerin büyümesi, gelişimi ve homeostazı için önemli bir element olup diyet ya da başka nedenlerle günlük Mn alımındaki düşüklük erişkinde ve çocuklarda özellikle kemik metabolizmasının bozulmasına ve epilepsi gelişimine neden olabilir.

Mangan, biyolojik sistemler için gerekli bir metal olmakla birlikte özellikle mesleki ya da çevresel maruziyet sonucunda fazla alınması halinde *manganizm* adı verilen klinik tabloya neden olmaktadır. Manganizm; rijidite, hipokinezi ve yürüyüş bozuklukları gibi ekstrapiramidal motor belirtilerle ortaya çıkar. İlerleyici ve kalıcı bir nörodejeneratif bozukluk olan *manganizm* tüm belirti ve bulgularıyla Parkinson hastalığını taklit edebilir.

Mn günümüzde özellikle çelik, alüminyum kutu, fungusid ve elektroniklerin üretiminde kullanılmaktadır. Mn'in giderek artan şekilde günlük yaşamda kullanımının artması kronik maruziyeti ve buna bağlı ciddi sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir. Bunun yanı sıra son yıllarda hayvanlarda ve insanda mangan kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MK-MRG) yönteminin kullanıldığı çalışmalar hızla artmaktadır.

Çalışmamızın amacı, sıçanlarda gerçekleştirilen kronik Mn uygulamasının beyinde yarattığı toksisitenin patogenezinde mitokondriyal hasara bağlı gelişen oksidatif stresin rolünü araştırmaktır. Çalışmamızda ayrıca bir antioksidan ajan olan edaravonun Mn toksisitesine karşı nöroprotektif etkisinin olup olmadığı da araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Mn, hücrelerin büyümesi, gelişimi ve homeostazi için önemli bir element olup Mn-süperoksid dismutaz (Mn-SOD), pirüvat karboksilaz, arjinaz ve glutamin sentaz gibi enzimlerin işlevleri için gereklidir. Diyet ya da başka nedenlerle günlük Mn alımındaki düşüklük erişkinde ve çocuklarda özellikle kemik metabolizmasının bozulmasına ve epilepsi gelişimine neden olabilir [1,2].

Mn, biyolojik sistemler için gerekli bir metal olmakla birlikte özellikle mesleki ya da çevresel maruziyet sonucunda fazla alınması halinde *manganizm* adı verilen klinik tabloya neden olmaktadır. Manganizm; rijidite, hipokinezi ve yürüyüş bozuklukları gibi ekstrapiramidal motor belirtilerle ortaya çıkar. İlerleyici ve kalıcı bir nörodejeneratif bozukluk olan *manganizm* tüm belirti ve bulgularıyla Parkinson hastalığını taklit edebilir [1-3].

Mn günümüzde özellikle çelik, alüminyum kutu, fungusid ve elektroniklerin üretiminde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra son yıllarda *Mn-ethylene-bis-dithiocarbamate* (MANEB) gibi organik pestisidler aracılığı ile çevresel kaynaklı maruziyete neden olmaktadır. Yine son yıllarda sıvı yakıtlara eklenen *methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl* ile özellikle inhalasyon yoluyla kronik intoksikasyona neden olabilmektedir [1-4]. Mn'ın giderek artan şekilde günlük yaşamda kullanımının artması kronik maruziyeti ve buna bağlı ciddi sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir.

2.1. Manganın biyolojik yarı ömrü, kanda ve dokulardaki dağılımı

Mn'ın vücuda girişi genellikle gastrointestinal yolla olur, ancak akciğer yoluyla da girişi de mümkündür. Mn, canlılarda Mn^{2+} , Mn^{3+} ve Mn^{4+} şeklinde bulunmaktadır [1-4]. Mn'ın sağlıklı bireylerdeki serum düzeyleri yaklaşık 0.05–0.12

mg/dl olup vücuda girdikten sonra hızlı bir şekilde dokulara dağılır. İntravenöz olarak verildikten sonra kandaki düzeyinin yarılanma ömrü yaklaşık 1.8 saattir. Tüm vücuttan atılımı ile ilgili yarılanma ömrünün 68- 146 gün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Hayvan çalışmalarına dayanarak Mn beyinde sırasıyla en fazla substansiya nigra, striyatum, hipokampus ve frontal kortekste tutulmaktadır. Manganın beyine girişi başlıca 3 yolla olur; 1) Kan-beyin bariyerindeki endotel hücreler yoluyla, 2) Koroid pleksus yoluyla ve 3) Nasal boşluktan olfaktör sinir yoluyla. Bu giriş yollarından özellikle nasal yol önemlidir. Çünkü Mn toksisitelerinin çoğu inhalasyon ile olmaktadır [1-4].

Mn'ın kan-beyin bariyerini geçişinde rolü olan bir veya birkaç taşıyıcı proteinin varlığı bilinmektedir. Mn çoğu zaman hücre içine kalsiyum alımının bir indikatörü olarak kullanılır. Çünkü iki iyon aynı transportörleri paylaşır. Mn, ayrıca voltaj kapılı kalsiyum kanalları, sodyum-kalsiyum değiştiricisi ve mitokondriyal kalsiyum taşıyıcısını da kullanır [1,5].

2.2. Manganizm

Aşırı Mn maruziyetinin idiyopatik Parkinson hastalığının gelişiminde bir risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir [4,6]. Çevresel maruziyet ve Parkinson hastalığı gelişimi arasındaki korelasyonu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur. Mesleki nedenlerden dolayı 20 yıl boyunca Mn ve 30 yıl boyunca Mn ve alüminyuma maruz kalan bireylerde Parkinson hastalığı prevalansı artış göstermektedir [6-8]. Mn toksisitesi rijidite, tremor, distoni ve bradikinezi gibi semptomlarla seyrederek Parkinson hastalığını taklit edebilir [1-4]. Manganizm nedeniye ortaya çıkan ve Parkinson hastalığını andıran belirtiler ve bulgular, Mn'ın özellikle bazal gangliyonlar ve dopaminerjik nöronlardaki birikimi sonucunda ortaya

çıkar. Bununla birlikte Mn'a bağı gelişen nörotoksisitede özellikle glutamat metabolizmasındaki değişiklikler sonucunda gelişen dopaminerjik sistemdeki hasarın etkili olabileceği de bildirilmiştir [9-11].

Astrositler beyin hacminin yaklaşık % 50' sini oluşturlar ve normal nöron aktivitesi için önemli homeostatik işlevlere sahiptirler. Bunlardan bazıları sinaptik aralıktaki glutamatın geri alımı, glutamin salımı, K⁺ and H⁺ tamponlaması ve hacim regülasyonudur. Bu işlevlerden özellikle glutamatın astrositlerce geri alımı sinaptik aralıkta glutamat birikimini ve dolayısıyla glutamata bağı eksitotoksisiteyi önlemektedir. Mn maruziyetinin glutamat geri alımını bozduğu yönünde bazı çalışmalar bulunmaktadır [12-14].

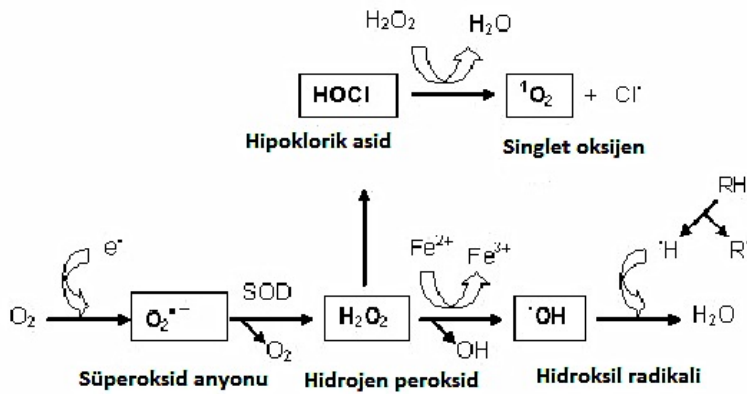
Mn maruziyeti sonucunda gelişen hücre toksisitesinde oksidatif stresin rolünün olabileceğini destekleyen çalışmalar bildirilmiştir [12,14-16]. Oksidatif strese bağı gelişen nöron hasarı, dopamin ve diğer kateşolaminlerin oksidasyonunu sonucunda ortaya çıkmaktadır [15-17]. Mn özellikle bazal gangliyonlar gibi dopaminden zengin bölgelerde birikip mitokondrideki elektron transport zinciri enzimlerini etkileyerek hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROT) birikimine yol açmaktadır [15-17].

2.3. Oksidatif stres ve mitokondriyal hasar

2.3.1. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu

Oksidatif süreçler hücrelerin sağkalımı ve ölümü için gerekli olup apoptoz, nekroz ve fagositoz gibi birçok önemli biyolojik olayda reaktif oksijen türleri rol oynamaktadır. Buna karşılık oksidan ve antioksidan dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres uzun yıllardır ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmiştir.

Reaktif oksijen türleri (ROT) veya *serbest radikaller*, diğer moleküllerle kolaylıkla elektron alışverişine giren ve onların yapısını bozan moleküller olarak tanımlanabilir. Oksijeni metabolize edebilen tüm canlılarda reaktif oksijen türleri üretilmektedir. Serbest radikallerin varlığı ilk olarak Harman (1956) tarafından gösterilmiş olup sonraki yıllarda bu moleküllerin mutasyon, kanser, hücre yaşlanması ve dejeneratif birçok olayın gelişiminden sorumlu olabileceği bildirilmiştir [18]. Biyolojik sistemler için güçlü antioksidan enzimlerden olan süperoksit dismutaz enziminin (SOD) 1969 yılında McCord ve Fridovich tarafından keşfiyle serbest radikallerin önemi giderek daha iyi anlaşılmıştır [19]. Serbest radikaller eşleşmemiş elektron içeren atom, atom grubu veya moleküllerdir. Moleküler oksijende (O_2), eşlenmemiş iki dış elektron spinleri aynı yönde fakat ayrı yörüngelerde bulunur ve bu nedenle “biradikal” olarak değerlendirilir. Biradikal oksijen, radikal olmayan moleküllerle yavaş tepkimeye girdiği halde diğer radikallerle oldukça hızlı tepkimeye girer. Dolayısıyla moleküler oksijen doğası gereği reaktif oksijen türleri oluşturma eğilimindedir. Reaktif oksijen türleri, normal oksijen metabolizması sırasında oluşan süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) olabilir [20,21].



Şekil 1: Reaktif oksijen türlerine örnekler

2.3.2. Mitokondriyal hasar

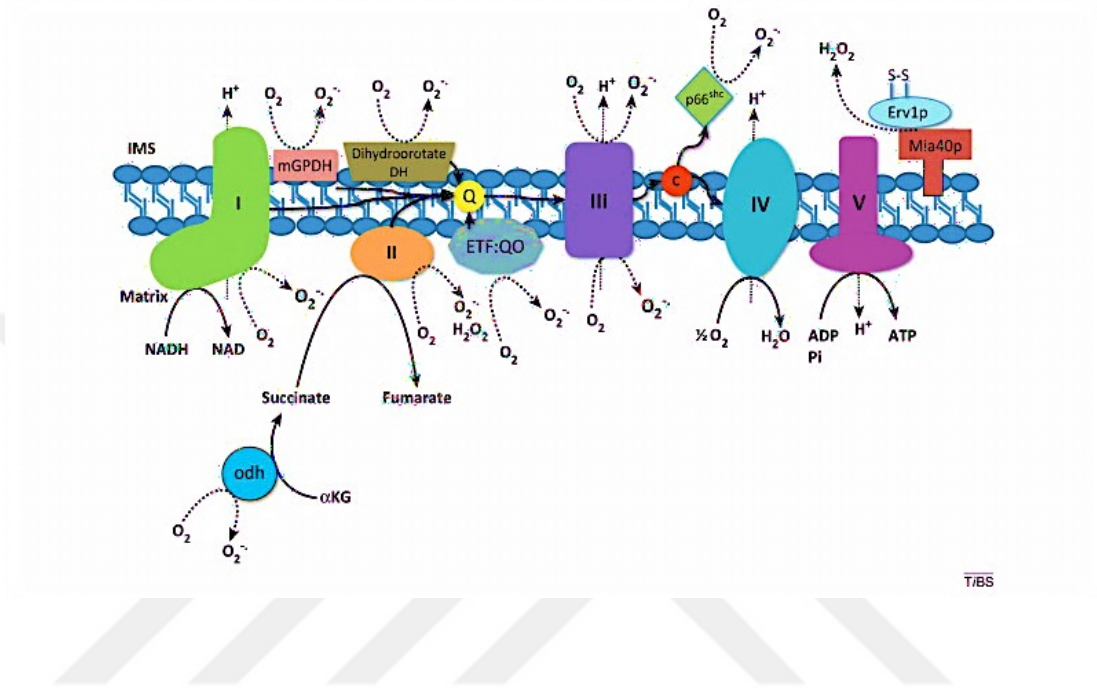
Son yıllarda Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde mitokondriyal hasarın rolünü bildiren çalışmalar dikkati çekmektedir. Özellikle mitokondriyal enzim defektleri ve buna bağlı gelişen oksidatif hasar bu hastalıkların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır [21-23].

Mitokondri, Mn toksisitesinde en önemli hücre içi hedeflerden bir tanesidir. Hücre içi Mn^{2+} , kalsiyum uniporterleri ile mitokondriye alınır ve Mn^{3+} 'e okside olabilir. Oksidasyon olayı mitokondrinin matriksinde gerçekleşir. Mn^{3+} , mitokondride birikerek hücresel toksisiteye neden olabilir. Mitokondride biriken Mn başlıca 3 yol ile hücre hasarına neden olur. 1) Elektron transfer zincirini bozarak 2) Mitokondriyal genomda mutasyona neden olarak 3) Serbest radikal oluşumuna yol açarak. Her 3 mekanizmanın da nörodejeneratif süreçlerin etiyopatogenezinde yer alması Mn toksisitesinin önemini ortaya koymaktadır [5,22].

Hücrelerin metabolik faaliyetleri için gereken enerji mitokondride gerçekleşen elektron transport zinciri (ETZ) ve oksidatif fosforilasyon süreçleri sonucunda elde edilir. *Elektron transport zinciri*, oksijenli solunum yapan hücrelerde çeşitli substratlardan elde edilen elektronların yükseltgenme ve indirgenme olayları ile oksijene aktarılmasını sağlayan enzim sistemidir. Elektronların, ETZ boyunca taşınması sırasında hücre için gerekli ATP'nin üretilmesi olayına ise *oksidatif fosforilasyon* denir. [21-23].

Mitokondriyal ETZ'ini oluşturan enzim kompleksleri (kompleks I-V) mitokondrinin iç membranında bulunurlar. [21-25]. Bu kompleksler kompleks I (NADH-CoQ oksidoredüktaz), kompleks II (Suksinat-CoQ redüktaz), kompleks III

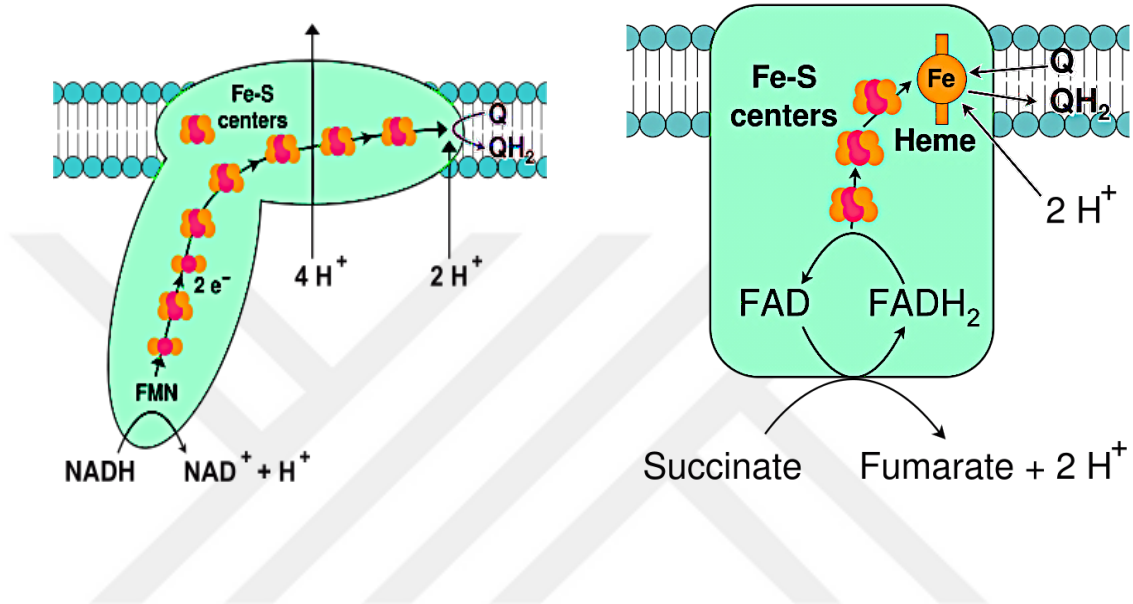
(CoQ-sitokrom C redüktaz), kompleks IV (sitokrom c oksidaz) ve kompleks V (ATP sentaz)' dir (Şekil 2).



Şekil 2: Mitokondri elektron transport zincirinde elektronların aktarımı

Kompleks I (NADH:CoQ oksidoredüktaz): ETZ'in ilk ve en büyük kompleksidir. Aynı zamanda protein yapısı ve genetiği açısından en karmaşık enzimidir. Kompleks I, toplam 43 adet protein alt ünitesine sahip olup bunun 7'si mitokondriyal genom tarafından tanımlanır. Kompleks I, NADH'i okside eder ve elektronları flavin mononükleotid (FMN) ve demir-sülfür kompleksleri aracılığı ile ubiquinona (UQ, koenzim Q) taşınmasını katalize eder. Bu olay tipik olarak laboratuvarında kompleks I aktivitesi tayini ile ölçülebilir. Elektronların kompleks I yoluyla ubiquinona akışı sırasında protonlar da mitokondri matriksinden membranlar arası boşluğa transfer edilir. Protonların transferi sonucunda mitokondride ATP sentezi için son derece önemli elektrokimyasal gradyent oluşumunu sağlanmış olur.

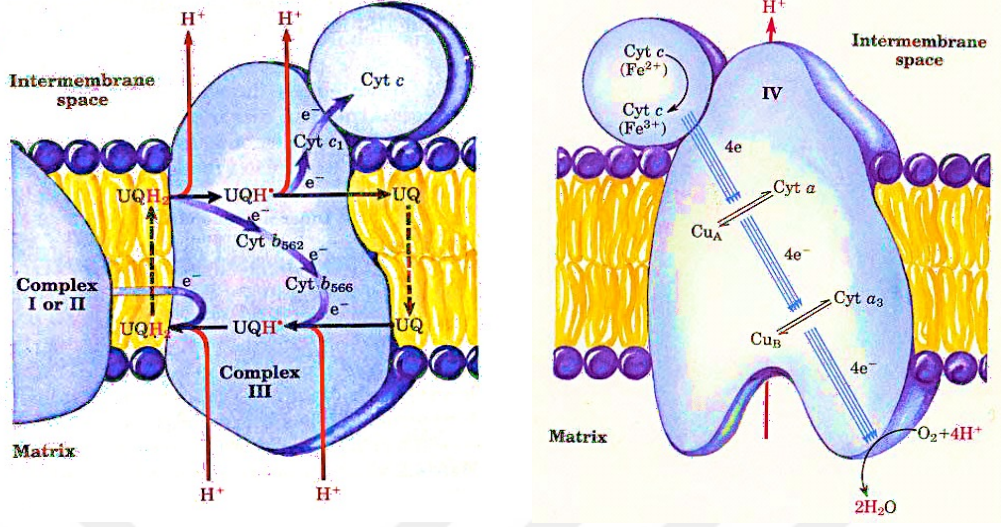
Kompleks I aktivitesi, çeşitli insektisitler (ör. rotenon) ve antibiyotikler (ör. pierisidin) tarafından inhibe edilir (Şekil 3). Bu enzim kompleksinin inhibisyonu mitokondride serbest oksijen radikallerinin oluşumunu tetiklemektedir [21-25].



Şekil 3: Mitokondri elektron transport zincirinde Kompleks I ve II proteinleri

Kompleks II (süksinat dehidrogenaz kompleksi): Mitokondri membranına bağlı bir enzim olup elektronların süksinattan ubikinona taşınmasını katalizler (Şekil 3). Ubikinon ise membrandaki hareketli elektron taşıyıcılarından olup elektronları kompleks III'e taşır [21-25].

Kompleks III (sitokrom bc_1 kompleksi): Kompleks III elektronları ubikinondan sitokrom c'ye taşınmasında ve aynı zamanda bir proton pompası olarak işlev görür. Sitokrom c, ETZ üzerindeki kompleks enzimlere ait bir yapı olmayıp kompleks III ve IV arasında hareket eden çözünür bir proteindir. Serbestleşen protonların membranlar arası boşluğa salınmasıyla bir proton gradyanı oluşur [21-25].



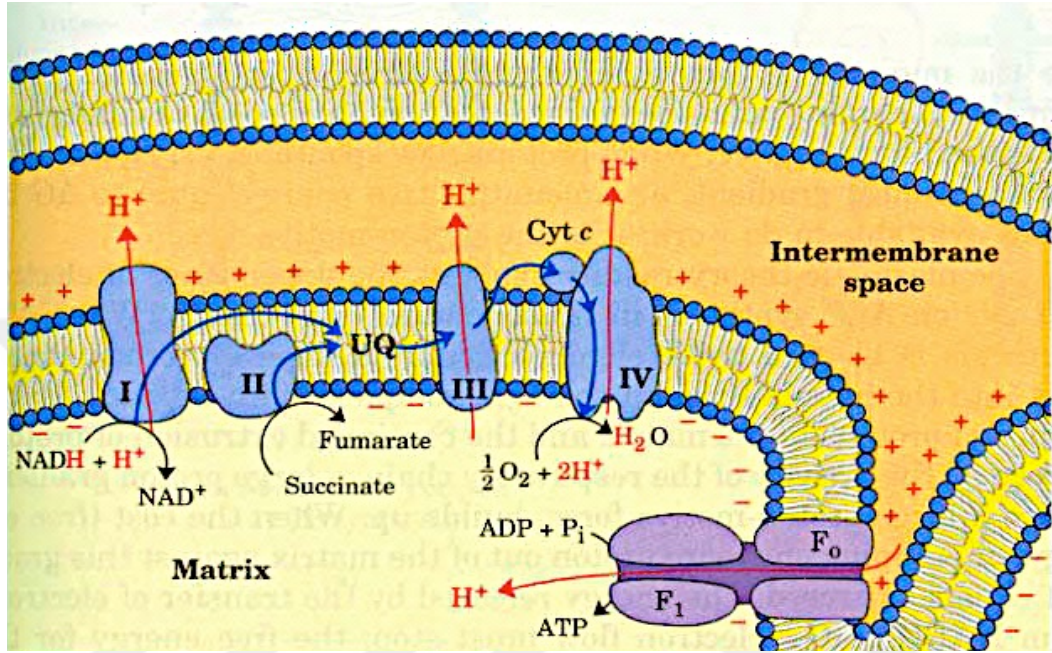
Şekil 4: Mitokondri elektron transport zincirinde kompleks III ve IV proteinleri

Kompleks IV (sitokrom c oksidaz): Bu kompleksin yapısında sitokrom a ve sitokrom a3 bulunur. ETZ üzerinde elektronların sitokrom c'den oksijene taşınmasını ve oksijenin suya indirgenmesini katalize eder. Kompleks IV de Kompleks I ve III gibi proton pompası olarak görev yapar (Şekil 4) [21-25].

Kompleks V (ATP sentaz): Kompleks V, elektron transportu ile ATP oluşumunu eşleyen bir enzim kompleksidir. ATP sentaz, F_o (integral protein) ve F_1 (periferal protein) olmak üzere başlıca iki faktöre sahiptir [21-25].

Elektronların mitokondri iç membranına yerleşmiş durumda olan elektron transport zinciri boyunca aktarılması ve protonların matriksten membranlar arası boşluğa pompalanması sonucunda iç membranda bir proton gradyenti oluşur. Aynı zamanda bu proton gradyentinin elektriksel özelliği vardır. Mitokondri matriksi negatif membranlar arası boşluk ise pozitif yüklü olduğu için voltaj farkı meydana gelir (Şekil 5). Elektrokimyasal gradyentteki enerji, protonların matrikse geri

dönmeleri sırasında ATP oluşumunda kullanılır. Oksidatif fosforilasyon olarak bilinen bu olay, ATP sentaz (kompleks V) tarafından katalizlenir [21-25].



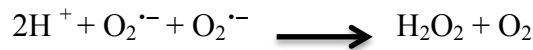
Şekil 5: Mitokondri membranında elektronların solunum zinciri proteinleri kompleks I, III ve IV tarafından aktarımı ve proton gradyentinin oluşumu.

Mitokondri hücrede oksijen metabolizmasının % 85-90' ının gerçekleştiği, bu sebeple de serbest oksijen radikallerinin en fazla olduğu bölgelerdir. Mitokondride yüksek indirgeme potansiyeli nedeniyle sürekli olarak oksijene elektron transferi söz konusudur. Dolayısıyla mitokondride sürekli bir $O_2^{\cdot -}$ oluşumu vardır. Mitokondriyal $O_2^{\cdot -}$ üretiminin membran potansiyelinin ($\Delta\psi$) artması veya elektrokimyasal proton gradyentinin ($\Delta\mu H$) artması ile hızlandığı gösterilmiştir [26-28]. Mitokondriyal $O_2^{\cdot -}$ oluşumunu uyaran diğer faktörler, Ca^{2+} ve Mn^{2+} gibi katyonların mitokondriye girişlerinin hızlanması, mitokondriyal permeabilite transizyonunun (MPT) indüksiyonu, ETZ'nin inhibisyonu ve hiperglisemidir.

Mitokondri hücrede serbest radikallerin hem kaynağı hem de hedefi durumundadır. Çünkü mitokondrilerin serbest radikal oluşturma hızı radikalleri temizleme kapasitesinden daha yüksektir. Bu nedenle tüketilen oksijenin yaklaşık % 1-3 oranında radikal oluşturma söz konusudur. Süperoksid oluşumu elektronların iç mitokondri membranı üzerindeki elektron transport zincirinde transferi sırasında, özellikle kompleks I ve kompleks III' den elektron aktarımı sırasında olmaktadır (Şekil 2). Birçok çalışmada kompleks I' in yaşlanmadan Parkinson hastalığına kadar pek çok hastalığın etiolojiden sorumlu serbest oksijen türlerinin kaynağını oluşturduğu bildirilmiştir [24-28].

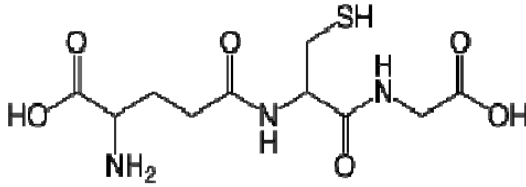
Mitokondriyal $O_2^{\cdot-}$ in büyük bölümü matrikste oluşurken küçük bir kısmı da zarlar arası boşlukta oluşur. $O_2^{\cdot-}$ yüklü bir molekül olduğu için membranlardan geçemez. Ancak mitokondri matriksinde bulunan süperoksid dismutaz enzimi (Mn-SOD) ile H_2O_2 ' e dönüştürülür. Mitokondriyal Mn-SOD, aktif bölgesinde Mn taşıyıcı ve serbest radikallerin yakalanmasında ve temizlenmesinde çok önemli bir role sahiptir. Böylelikle Mn-SOD, serbest radikallerin yol açtığı apoptoz ve nekroza bağlı hücre hasarını sınırlar [24-28].

SOD



Hücrelerde serbest radikallerin yıkıcı etkilerinden korunmayı sağlayan diğer bir endojen savunma mekanizması tiyol gruplarıdır. Bu moleküller, serbest radikalleri yakalayarak veya enzimatik tepkimelere girmek suretiyle görev yapan hücresel antioksidanlardır. Bunların arasında bir tripeptid olan glutatyon (γ -L-glutamil-L-sisteinil glisin, GSH) hücrede transferazlar, peroksidazlar gibi birçok

enzimin substratı olarak görev yapmaktadır (Şekil 6). Suda çözünebilen bir tiyol olan GSH sitozolde sentezlenir ve mitokondriye taşınır. GSH aynı zamanda hücre içinde $O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot}$ radikali gibi birçok zararlı oksidan molekül ile enzim katalizi olmaksızın da tepkimeye girerek hücre membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır [29,30].



Şekil 6: Glutatyonun kimyasal yapısı

Mitokondri kaynaklı H_2O_2 , katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri ile ortadan kaldırılır. Glutatyon peroksidaz (GPx), H_2O_2 ' i ortadan kaldırırken indirgeyici bir koenzim olan indirgenmiş glutatyona (GSH) ihtiyaç duyar. Beyinde antioksidan savunma sistemlerinin en güçlüsünün GSH olduğu kabul edilmektedir. GSH, H_2O_2 varlığında okside olarak GSSG' e döner, ancak sonra yeniden glutatyon redüktaz (GR) enzimi ile indirgeniş formuna geri döner. Hücrede GSH/GSSG oranının yüksek olması radikallere karşı savunmada önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir [29,30].

H_2O_2 , GSH yeterli olmadığı ve ortamda Fe^{2+} gibi geçiş metallerinin olması halinde $OH^{\cdot}$ radikaline dönüşebilir ve hücrede DNA, RNA, protein ve lipidler gibi birçok makromolekül için yıkıcı etkilere yol açabilir. Serbest oksijen radikallerinin

mitokondride sebep olduğu etkiler; 1) membran proteinlerinin oksidasyonu, 2) membran lipidlerinin peroksidasyonu, 3) ETZ enzimlerinin inhibisyonu 4) membran geçirgenliğinde artış, 5) apoptozun indüklenmesi ve 6) DNA hasarı şeklinde sıralanabilir.

2.3.3. Protein oksidasyonu

Protein oksidasyonu, proteinlerin hücrede reaktif oksijen türleri ile tepkimeye girerek modifiye olmasını tanımlamaktadır [31,32]. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu ve hücre içinde bu maddelerin birikimi zamanla hücrelerin yaşlanmasına ve hasarına neden olur [31-33]. Diğer yandan yaşlanmaya bağlı tüm hücrelerde proteinlerin oksidatif modifikasyonunda artış olmaktadır. Yaşlanma, fiziksel ve kimyasal birçok etken hücrelerde protein karbonil miktarının, okside metiyoninin, protein hidrofobisitesinin, çapraz bağlı protein ve glikozillenmiş protein miktarının yaşa bağlı olarak arttığı ortaya koyulmuştur.

Oksidasyona bağlı protein modifikasyonu, proteinlerin $\text{OH}^\cdot$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 gibi reaktif oksijen türleri ile etkileşime girmeleri sonucunda meydana gelir. Proteinlerin yapısındaki polipeptid zincirlerinin fragmentasyonu, protein-protein çapraz köprülerinin oluşumu ve amino asit yan zincirlerinin hidroksil veya karbonil derivelerine dönüşümü oksidasyon tepkimelerinden bazılarıdır. Metallerce katalizlenen oksidasyon tepkimesi enzimatik veya non-enzimatik olarak gelişebilir. Enzimatik tepkimelerde NADH oksidaz, sitokrom P450 redüktaz/oksidaz, ksantin oksidaz gibi enzimler işlev görürken, non-enzimatik tepkimelerde FeSO_4 -askorbat-EDTA ve RSH-demir (III)- O_2 gibi bileşikler oksidasyona katılırlar [31-33].

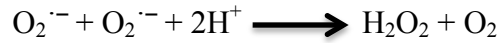
Protein yapısında özellikle metal bağlanma bölgesinde bulunan prolin, histidin, lizin ve arginin amino asitleri oksidasyon tepkimelerinden etkilenerek

protein karbonillerinin oluşumuna neden olurlar. Protein karbonillerinin ölçümü protein oksidasyonunu gösteren önemli bir parametredir. Özellikle başta iskemi reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, karsinogenez olmak üzere birçok hastalıkta birikim gösterirler [31-33].

2.3.4. Lipid peroksidasyonu

Serbest radikaller, hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirinin alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunu uzaklaştırarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Biyolojik sistemlerde bu tepkimenin süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) ve hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ile gerçekleştiği kabul edilmektedir. Özellikle hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) lipid peroksidasyonunun uyarılmasında çok önemlidir. Bu radikal, Fenton ve Haber-Weiss tepkimelerinde $O_2^{\cdot-}$ radikalinden veya H_2O_2 'den demirin katalitik etkisiyle oluşmaktadır [34,35].

Buna göre süperoksit önce daha stabil bir metabolit olan H_2O_2 'e dönüşür.



$O_2^{\cdot-}$ radikali, Cu^{2+} gibi geçiş metalleri ve radikal türleriyle tepkimeye girer ve H_2O_2 ile “Haber-Weiss” tepkimesini vererek oldukça toksik hidroksil radikalini oluşturur.

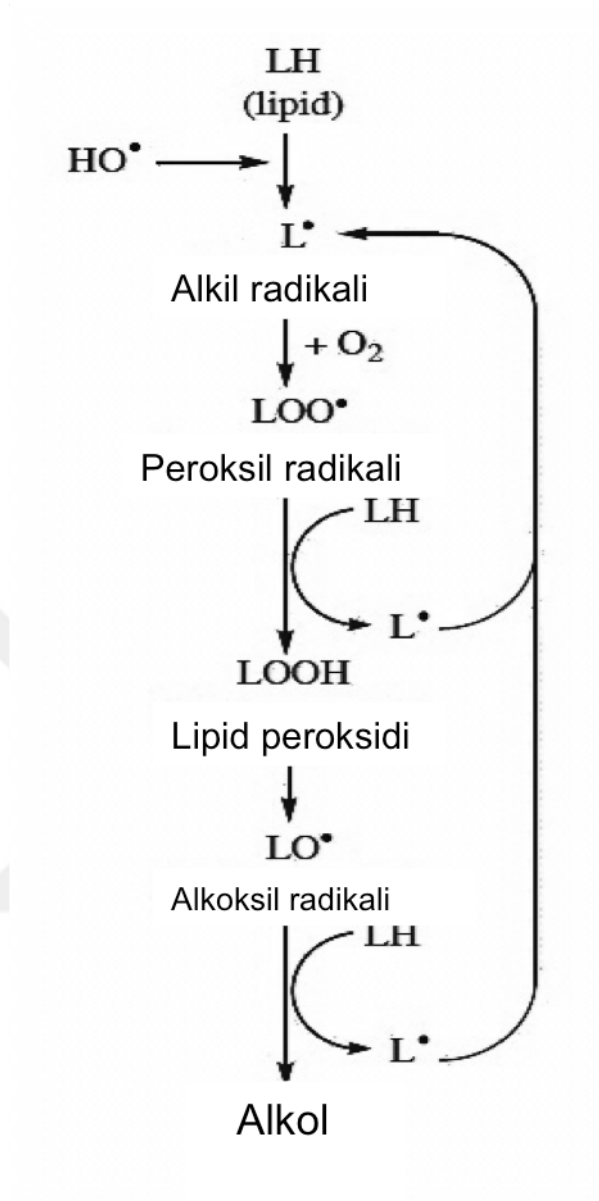


Demir iyonları varlığında “Fenton tepkimesi” ile hidroksil oluşumu daha da hızlanır.



Temel olarak lipid peroksidasyonu başlıca 3 basamaktan oluşur; başlama, çoğalma ve sonlanma. Başlangıç evresinde serbet radikallerin etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması sonucu yağ asidi zinciri radikal (L[•]) özellik kazanır. Başlangıçta dayanıksız bir bileşik olan bu lipid radikali sonrasında moleküler oksijen ile tepkimeye girerek lipid peroksil radikalini (LOO[•]) yapar. Bu lipid peroksil radikalleri de membranlardaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek bir yandan yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlarken (zincir tepkimeleri) bir yandan da kendileri açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşmektedir (Şekil 7) [33-35].

Lipid peroksidasyonunun temel ürünleri lipid hidroperoksitleridir (LOOH). Bunun yanında lipid peroksidasyonu tepkimeleri sırasında malondialdehit (MDA), propanal, hekzanal ve 4 hidroksinoneal (4-HNE) pekçok yan ürün oluşur. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan primer ve sekonder lipid peroksitleri hücrelerde DNA ve birçok protein ile etkileşerek hücre hasarına yol açarlar. Tiyobarbitürik asid ile tepkime veren bu maddelerin ölçümü (TBARS) lipid peroksidasyonunun en duyarlı göstergelerinden bir tanesidir [35].



Şekil 7: Lipid peroksidasyonu tepkimeleri

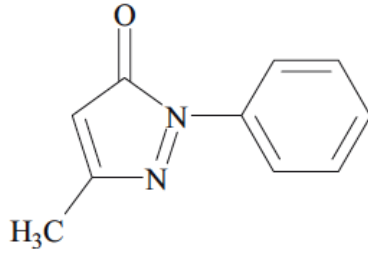
2.4. Mangan toksisitesi ve antioksidanlar

Manganın mitokondrideki trikarboksilik asid döngüsü enzimlerinde ve ETZ aktivitesinde inhibisyon yaparak ATP üretiminin azalmasına ve mitokondriyal hasara yol açtığı bildirilmiştir [36-38]. Mn'in neden olduğu mitokondriyal hasarın bazı antioksidan ajanlarla azaltılabilmesi Mn toksisitesinde oksidatif stresin rolünü desteklemektedir [39]. Hazell ve arkadaşları çalışmalarında hayvanlara bir antioksidan olan N-asetilsisteini ve 50 mg/kg MnCl₂ birlikte vermişler ve N-asetilsisteinin Mn'a bağlı patolojik değişiklikleri önlediğini göstermişlerdir [40]. Stephenson ve arkadaşları, nöronal SHSY5Y hücrelerinde Mn uygulamasının doza bağlı olarak hücre canlılığını azalttığını, buna karşılık kültür medyumuna GSH ve N-asetilsistein eklenmesi halinde ise hücrelerin Mn toksisitesine karşı korunduğunu bildirmişlerdir [41]. Bir başka çalışmada ise *in vitro* ve *in vivo* koşullarda Mn toksisitesine karşı E vitamin analogu olan Trolox ve anti-inflamatuar ajan indometasinin oksidatif hasarı, nöroinflamasyonu ve sinaptodendritik dejenerasyonu önlediği gösterilmiştir [42].

Edaravon (*3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one*), son yıllarda giderek ilgi gören ve özellikle nörodejeneratif süreçlerde koruyucu etkiye sahip bir antioksidandır (Şekil 8). Özellikle beyinde gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında ortaya çıkan oksidatif stres, inflamasyon, ödem ve apoptozun önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir [43-47].

Edaravonun antioksidan etkilerinin ortaya çıkışında OH[•] radikalini baskılaması, OH[•] radikale bağımlı ya da bağımsız gelişen lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi gibi mekanizmalar öne sürülmüştür [43-47]. Edaravon, suda ve yağda çözünür peroksil radikali ile indüklenen peroksidasyon sistemlerine karşı C ve E vitaminlerinin sahip olduğu inhibitör etkileri gösterir [48,49]. Edaravon, enzimatik

olmayan lipid peroksidasyonu ve lipoksijenaz yolağının her ikisini de inhibe ederek iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı gelişen endotelial hücre ve nöron ölümü, beyin ödemi ve diğer nörolojik patolojilere karşı güçlü antioksidan etkiler ortaya koyar (Şekil 8).



Şekil 8: Edaravonun kimyasal yapısı

Çeşitli çevresel toksin maruziyetine bağlı gelişen toksisitelerde edaravonun yararlı etkileri bildirilmiştir. Örneğin bir herbisid olan parakuat canlıda karaciğer, akciğer, böbrekler gibi birçok organda hasara yol açmaktadır. Parakuata maruz kalmış ve edaravon verilen farelerin yaşam süreleri anlamlı düzeyde uzamıştır [50]. Bir başka toksik ajan olan metamfetamin yüksek dozlarda striatal dopaminerjik liflerde dejenerasyon yapar ve bu nörotoksik etkinin ortaya çıkmasında oksidatif stres rol oynamaktadır. Edaravon peroksinitrit oluşumunu önleyerek striatumda metamfetamin ile indüklenen nörotoksisiteyi azaltır [51]. Edaravonun (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) aracılı dopaminerjik nörotoksisite üzerinde koruyucu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte Mn toksisitesindeki etkileri hakkında bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.5. Mangan kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (Mn-MRG) yöntemi ve kullanım alanları

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tıpta kullanılan ileri ve gelişmiş bir radyolojik yöntemidir. Vücudumuzda diğer atomlara oranla yaklaşık % 80 oranında hidrojen atomu bulunur. Görüntü insan vücudundaki su moleküllerinde yer alan hidrojen atomlarındaki protonları kullanarak ortaya çıkar. MRG cihazı; büyük bir mıknatıs, radyo dalgaları ve anten kullanarak bu imajları oluşturur. Yerkürenin manyetik alanı 0.5 Gauss düzeyindedir. 1 Tesla (T), 10.000 Gauss'a eşittir. Tıpta dünyanın manyetik alan gücünün yaklaşık 20 bin katı olan 1-3 T makinalarla inceleme yapılmaktadır [52].

En küçük yapı taşı olan atomlar proton, nötron ve elektron adı verilen partiküllerden oluşur. Protonlar pozitif yüklü partiküllerdir ve nötron ile birlikte çekirdekte bulunurlar. Protonlar çekirdek içerisinde kendi etraflarında dönerler. Nötronlar yüksüz partiküllerdir ve onlar da tıpkı protonlar gibi kendi etraflarında dönerler. Çekirdekte bulunan proton ve nötronun dönüş hareketleri nükleer manyetizma nedeniyle gerçekleşmektedir. Nötron her ne kadar yüksüz de olsa, nükleer manyetizmaya katkısı vardır. Bir atomda nükleer manyetizmanın oluşabilmesi için proton ve nötron sayılarının her ikisi de tek sayıda veya bir tanesi çift, bir tanesi tek sayıda olması gerekir. Hem proton sayısının hem de nötron sayısının çift olduğu durumlarda partiküller birbirlerini nötralize eder ve nükleer manyetik alan momenti sıfırlar. MR'ın en önemli yapı taşı hidrojenidir. Elektronlar da çekirdekler gibi manyetik alan oluşturabilirler. Ferromanyetizm, paramanyetizm, diyamanyetizm elektronların neden olduğu manyetik kuvvetlerdendir. Bir atomdaki elektron orbitlerinde veya orbit alt gruplarında çift sayıda elektron bulunuyorsa,

elektronlar birbirlerini nötrale ederler ve manyetik alan oluşmaz. Bu elementler diyamanyetik elementlerdir [52,53].

Diyamanyetik elementler eksternal bir manyetik alana maruz kalırlarsa; dış manyetik alan gücü ile doğru orantılı, fakat ters yönde ve zayıf amplitütte manyetizm gösterirler. Atomların son elektron halkasında tek sayıda elektron varsa dış manyetik alana gerek kalmadan da manyetizm oluşur. Bu atomların oluşturduğu elementlerde manyetizm olmaz fakat dış manyetik alana maruz kalırlarsa manyetik güç ile doğru orantıda, aynı yönde ve güçlü manyetik etki oluştururlar. Bu maddelere paramanyetik maddeler denir. Bir kalsiyum (Ca^{2+}) analogu olan nöronlara ve diğer eksite olabilen hücrelere voltaj kanallı (Ca^{2+}) kanalları ile giren Mangan iyonu (Mn^{2+}), paramanyetik özellikte olup, dokuların T1 zamanını kısaltarak pozitif kontrast oluşturur [54].

Paul Christian Lauterbur (1929-2007) Peter Mansfield ile birlikte manyetik rezonans görüntüleme alanındaki çalışmalarından dolayı 2003 yılında Nobel Fizyoloji Tıp ödülünü kazanmıştır. Bu bilim adamının manyetik rezonans tarihçesinde önemli bir rolü olan divalan mangan iyonu ile ilgili yaptığı erken deneysel çalışmalardaki prensipler uzun zamandır geçerliliğini korumaktadır. Paul Christian Lauterbur tarafından erken dönemlerde nicel yapısal bazlı olarak yapılan bazı çalışmalarda, Mn'in paramanyetik relaksasyona bağlı nükleik asit ya da proteinlerin makromoleküler içeriğini, nükleer manyetik rezonans tekniği ile ölçülmüştür. Bu parlaklaşma etkisi biyomoleküldeki özgül Mn'in güçlü dipol-dipol etkisi sayesinde oluşur. Mn'in su relaksasyonunu değiştirme özellikleri ve etkileri, çoğu eritrosit gibi sağlam duvarlı hücrelerdeki su geçişinin, kesin ve nicel ölçümlerinde kullanılır. Mn ekstrasellüler boşlukta T2 değişimini sağlayarak, hücre içindeki suyun T2 değerini saptar. Bugün bu düşünce ile hücre içi ve dışı arasındaki

su transportu *in vivo* olarak ölçülür. Manyetik rezonans tekniğinin büyük bir kimyasal araçtan, biyolojik bilimleri etkileyen bir sürece dönüşünde Mn kritik bir rol oynamıştır. Bu çalışma '*Uyarılmış lokal etkileşimlerle görüntü oluşturulması: nükleer manyetik rezonans kullanma örnekleri*' olarak 1973 yılında yayınlanmıştır [53]. Suyun longitudinal relaksasyonunu değiştirmek için kullandığı paramanyetik iyon olan $MnSO_4$, toksisitesi nedeniyle ileri çalışmaların yapılması kısıtlanmıştır [54,55].

Mn'in toksik bir madde olması, MRG için Mn'lı kontrast madde geliştirilmesini yavaşlamıştır. Ancak 3 ana nedenle bu konuda Mn'lı MRG çalışmaları devam etmiştir. Birincisi; Mn maruziyetinin toksisite oluşturarak nörolojik hastalıklara neden olması ve beynin spesifik belli alanlarında birikme eğilimi bulunmasıyla bu bulguların çeşitli çalışmalarda MRG ile değerlendirilmesidir. İkincisi; şelatlanmış haliyle non-toksik olan ve FDA (Federal Drug Administration/ Amerikan Federal İlaç Uygulamaları) tarafından kabul edilen forma kavuşmuş olan Mn ile karaciğer, pankreas ve kalp gibi organlarda etkin görüntüleme oluşturan yavaş salınımlı ajan olan MnDPDP (*Manganese dipyridoxaldiphosphate*) geliştirilmiştir. Üçüncü nedeni ise; Mn'in biyolojik özellikleri kullanılmasıyla yapılan ve yeniden ilgi görmeye başlayan, mangan kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MK-MRG) deneyleridir [54-57].

Mn tüm memelilerin yaşam süresi boyunca işlevi olan normal gelişim ve vücut için gerekli bir iz elementtir. Arginaz, SOD gibi enzimleri düzenler ve serbest radikal detoksifikasyonu, nörotransmitter sentezi ve elektron aktarma işlevleri vardır. Bu biyolojik işlevlerin tanımlanması, Mn'in kontrast madde olarak kullanımını yorumlamakta gereklidir.

Bu çalışmalarda Mn'in verilış yolu ve dozu önem taşımaktadır. Bir kontrast madde olarak Mn kullanımındaki önemli dezavantajı hücresele toksisite olup bunun insanlarda kullanımı için kritik bir konu oluşturması nedeniyle olabildiğince az doz kullanılması gerekmektedir. Sistemik verilış sonrası kalsiyum akışını ve non-invaziv olarak sinir ağı görüntülemesini sağlar [54].

Mn'in doku yapısını bir kontrast madde olarak göstermesiyle ilgili çalışmalar başlıca 3 ana konuda yapılmıştır [55]. Bunlardan birincisi; Mn'in doku mimarisini tanımlamak için kullanılan bir kontrast madde olmasıdır. Toksik etkilerini araştırmaya yönelik olarak, Mn'in akut ve kronik verilmesi sonrasında, insan ve hayvan beynindeki dağılımının spesifik beyin alanlarında birikimi (amigdala, olfaktör bulbusda nöronal hücre katmanlarında, hipokampus, serebellum ve kortekste) ve dağılımı çalışılmıştır. Aynı zamanda amigdala, olfaktör bulbusdaki nöronal hücre tabakaları, hipokampus, serebellum ve korteksdeki beyin yapılarındaki detaylı bilgilere de ulaşılmıştır [54-57].

İkinci ana konuda yapılan MK-MRG çalışmaları; biyolojik kalsiyum analogu olarak beyin ve kalp fonksiyonlarına ilişkin çalışmalar yapılmış ve fonksiyonel bir harita oluşturulmuştur. Kalsiyumun içeriye geçişı ve kalp ve beyin dokularında aktivasyon yerinde spesifik sinyal artışı, hemodinamik değişikliklere bağılı olarak spesifik MRG sinyal artışı oluşturur. Bu yönde iskemik kalp hastalığında $MnCl_2$ ve $MnDPDP$ 'nin canlı hücreler için bir marker olarak kullanımı yanısıra kemirgenlerde beyin fonksiyonel nöronal aktivitesinde de Mn-MRG çalışmaları yapılmıştır [54-57].

Üçüncü ana MK-MRG araştırma alanı ise, nöronal bağlantıları izlemek için yapılan çalışmalardır. Bu çalışmalar non-invaziv ve işlevsel spesifik sinir ağlarının görüntülemeye sayısız olanaklar sunmuştur. Böylece öğrenme, plastisite, yaralanma

ve onarım gibi konular hakkında öncesinde ve sonrasında geniş bir inceleme yapılması imkanı doğmuştur. Mn'ın belirli beyin bölgelerindeki birikimi, bu sinaptik bağlantılarının anatomik ve işlevsel açıdan incelenme fırsatı yaratmış ve MK-MRG için yeni olanaklar ortaya koymuştur [55, 58- 65].

MK-MRG için düşük doz ve yüksek duyarlılık geliştirmek önemli bir çalışma alanıdır. Halen hayvanlarda kullanılan dozlar, insanlarda kullanılabilir dozlardan daha yüksektir. İntensite (yoğunluk) değişikliklerinin incelendiği MK-MRG'de kullanılan intensite oranı değişikliği, % 50-100 iken fonksiyonel çalışmalarda bu oran % 2-5 olsa yeterli olmaktadır [54-56]. Sayıları her geçen yıl artan hayvan modelleri ile MK-MRG kullanımı çalışmaları yakın gelecekte insanlarda görülen hastalıkların tanısında da kullanımının yolunu açacak gibi görünmektedir.



BÖLÜM II

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanları ve çalışma deseni

Çalışma için Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı (2011-079, Ek 1). Çalışmada toplam 40 adet Sprague Dawley türü 6-8 haftalık erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 grup olacak şekilde kafeslere rastgele dağıtıldı ve vücut ağırlıkları çalışma öncesinde ölçüldü. Mangan uygulamasına bağlı toksisite modeli için $MnCl_2$ 10 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal yolla her sabah 10:00-11:00 saatleri arasında 4 hafta (28 gün) boyunca uygulandı. Tedavi grubu olarak edaravon (1 ve 5 mg/kg) $MnCl_2$ ile birlikte uygulandı. Kontrol grubu olan sıçanlara serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) verildi.

- *MnCl₂ hazırlığı:* $MnCl_2$ (MW: 125.8) hergün taze olarak serum fizyolojik içinde hazırlandı. Enjeksiyon öncesinde pH 0.1 M NaOH ile 7.4' e getirildi.
- *Edaravon hazırlığı:* Edaravon (MW: 174.2) 1 ve 5 mg/kg olacak şekilde taze hazırlandı. Tartımı yapılan edaravon önce 100 µl saf etanol içinde çözüldü, ardından toplam hacim 10 ml olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırıldı.
- Çalışma grupları;

Grup I (n=10): 1ml/kg Serum fizyolojik alan grup

Grup II (n=10): 10 mg/kg $MnCl_2$ + Serum fizyolojik alan grup

Grup III (n=10): 10 mg/kg $MnCl_2$ + 1 mg/kg edaravon alan grup

Grup IV (n=10): 10 mg/kg $MnCl_2$ + 5 mg/kg edaravon alan grup

Çalışmada uygulanan Mn ve EDA dozları literatürdeki çeşitli *in vivo* çalışmalarda kullanılan dozlar dikkate alınarak kararlaştırılmıştır.

Çalışma gruplarındaki hayvanların genel durumları düzenli kontrol edildi ve çalışma boyunca toplam 5 kez ağırlık ölçümü yapıldı. Mn + SF uygulanan gruptaki hayvanlardan birinin ölmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. İlaç uygulamalarının sonunda motor güç testi ve MR görüntüleme deneyleri gerçekleştirildi. Bu deneylerin bitiminde hayvanlar dekapitasyon yöntemiyle kurban edildi ve beyinleri hızlı bir şekilde çıkarılarak çalışma gününe dek -80 °C de saklandı. Çalışma gününde beyin dokularından mitokondri izolasyonu yapılarak ETZ enzimi kompleks I aktivitesi, lipid peroksidasyonu (TBARS), protein oksidasyonu (protein karbonil düzeyi) ve total protein düzeyi ölçüldü.

3.2. Manganın beyin dokusuna geçişinin ve dağılımının MRG ile görüntülenmesi

Manganın beyin dokusuna geçişinin ve dağılımının izlenmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminden yararlanıldı. Bu yöntem ilk olarak yaklaşık 25 yıl önce London ve arkadaşları (1989) tarafından bildirilmiş olup bugüne kadar başta serebrovasküler kanama, postnatal iskemi ve anterograd aksonal işaretleme çalışmaları gibi birçok deneysel çalışmada, küçük laboratuvar hayvanlarda yapılan gelişim çalışmalarında ve Mn ile ilgili birikim ve toksisite çalışmalarında kullanılmıştır [54-59].

Çalışmamızda MRG ölçümleri için sıçanlara önce intraperitoneal 50 mg/kg ketamine (Ketalar; Eczacıbaşı Warner-Lambert İlaç Sanayi, Levent, İstanbul) ve 7 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer Sisli, İstanbul) ile anestezi işlemi uygulandı. Uyutulan hayvanlar 8 kanallı el bileği koiline yerleştirilerek 3 Tesla MR cihazında görüntülendi (Magnetom Verio; Siemens, Erlangen, Germany). Görüntülerin elde edilmesinde kullanılan cihaz bilgileri için daha önce gerçekleştirilen bir

çalışmamızdaki verilerden yararlanıldı [FLAIR (TR/TE/TI, 2040/11/873.8 ms; field of view, 50) NEX. 8, slices: 8, thickness: 1 mm, gap: 0.1 mm, flip angle: 150, resolution: 128x128, voxel: 0.4x0.4x1 mm, SNR: 1, bandwidth: 260 HZ/Px] [57].

3.3. Kaba motor gücün belirlenmesi

Kaba motor gücün belirlenmesinde eğimli tabla kullanıldı [66]. Eğimli tabla menteşeli bir sistem olup bu sistemde deney hayvanı tabla yatay konumdayken yerleştirilir, ardından tabla derece derece yukarıya kaldırılır ve hayvanın düşmeden durabildiği maksimum açı belirlenir. Her hayvan için üç deneme yapılır ve ortalaması kaydedilir.

3.4. Beyin dokusundan mitokondri izolasyonu

Beyin dokularından mitokondri izolasyonu diferansiyel santrifüjleme tekniği kullanılarak Ikegaya ve ark. yöntemine göre yapıldı [67].

Gerekli kimyasallar:

- 250 mM süktroz (MW: 342.30 g/mol)
- 1 mM EDTA (MW: 292.24 g/mol)
- 1 mM Tris-HCl

Homojenizasyon tamponu:

250 mM süktroz, 1mM EDTA, 1 mM Tris-HCl, pH: 7.4

Sulandırma tamponu:

1 mM Tris-HCl, pH: 7.4

İzolasyon işlemi:

Beyin dokuları 4° C’ deki homojenizasyon tamponu ile homojenize edildi. Homojenatlar 1 ml’ lik Eppendorf tüplerine alındı ve 1500 g’de 10 dakika döndürüldükten sonra süpernatantları temiz tüplere toplandı, pelletleri ise atıldı. Toplanan süpernatantlar 800 g’de 20 dakika döndürüldü. Bu kez süpernatantları uzaklaştırıldı ve tübün dibindeki pelletler temiz tüplere toplandı. Pelletler aynı tamponla sulandırıldı ve 8000 g’de 20 dakika santrüfjlendi. Süpernatantları atıldı, pelletleri tüpte bırakıldı ve mitokondriyal pelletler enzim aktivitelerinin ölçümü için 1mg protein/ml olacak şekilde sulandırma tamponu ile sulandırıldı.

3.5. Mitokondriyal elektron transport zinciri enzimi Kompleks I aktivitesinin ölçümü

Mitokondriyal Kompleks I (NADH: CoQ oksidoredüktaz) aktivitesi, uygun miktarda mitokondri süspansiyonun eklenmesinin ardından NADH’ nin NAD’e oksidasyon hızı 37 °C’ de ve 340 nm’de belirlendi [68].

Gerekli kimyasallar:

- CoQ1 (MW: 250.3 g/mol)
- NADH (MW: 763.46 g/mol)
- Antimisin A (Streptomyces sp.)
- Rotenon (MW: 394.4 g/mol)
- KCN (MW: 65.12 g/mol)
- Albumin (BSA) (MW: 66 kDa)
- Fosfat tamponu (pH 7.4)

Tepkime karışımı hazırlığı:

Tepkime karışımı 20 mM fosfat tamponu (pH 7.4) içinde, 2.5 mg BSA, 200 mM NADH, 1.7 mM KCN, 3 mM antimisin, ve 100 mM CoQ1 olacak şekilde hazırlandı.

Ölçüm yöntemi:

Enzim aktivitesinin ölçümü için, 20 µl mitokondri örneği 37° C deki 960 µl tepkime karışımına eklendi ve 2 dakika inkübe edildi. Ardından karışıma 20 µl NADH eklendi ve NADH' nin oksidasyonu 30 sn aralıklarla 4 dakika boyunca 340 nm' de monitorize edildi. Ardından enzim aktivitesi yine 20 µl mitokondri örneği kullanarak ve tepkime karışımına bu kez 1 µl rotenon (1 mM/DMSO içinde) eklenerek 30 sn aralıklarla 4 dakika boyunca izlendi. Rotenona duyarlı kompleks I aktivitesi, rotenon yokluğunda (total enzim aktivitesi) ve rotenon varlığında (rotenona dirençli enzim aktivitesi) elde edilen absorbans değerlerinin birbirinden çıkarılmasıyla bulundu. Mitokondri örneklerindeki kompleks I aktivitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı ve nmol.min⁻¹.mg protein⁻¹ olarak ifade edildi.

$$\frac{\Delta A \times \text{Toplam hacim } (\mu\text{l})}{\Delta t}$$

$$\frac{\text{Örnek hacmi} \times P \times L \times \epsilon}{\Delta t}$$

ΔA : $A_2 - A_1$ (340 nm de elde edilen absorbans değişikliği)

Δt : zaman (dk)

P: mg/ml (örnekteki protein miktarı)

L: Okuma küvetinin genişliği (1 cm)

ϵ : NADH' nin ekstinksiyon koefisiyenti (6.22 mM⁻¹cm⁻¹)

3.6. Protein karbonil düzeyinin ölçümü

Protein karbonillerinin ölçümü Fagan ve ark. yöntemine göre yapıldı [69,70]. Protein karbonillerinin ölçümü proteinlerin oksidatif hasarı hakkında bilgi verir. Proteinlerin reaktif oksijen ürünleri ile etkileşime uğraması sonucunda polipeptid zincirlerinde fragmentasyon ve amino asid modifikasyonu gelişir. Protein karbonillerinin ölçümünde en çok kullanılan yöntem 2,4 dinitrofenil hidrazin (DNPH) yöntemidir. Yöntem, protein karbonillerinin DNPH ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan hidrazonun 365 nm’de spektrofotometrik olarak ölçümü prensibine dayanır.

Gerekli kimyasallar:

- 10 mM DNPH (2,4 dinitrofenil hidrazin) (MW: 198.14 g/mol)
- 2 N hidroklorik asid (HCl) (MW: 36.46 g/mol)
- % 20 triklorasetik asid (TCA) (MW: 163.39 g/mol)
- Etanol/ etil asetat (1:1, v/v)
- 6 M guanidin HCl (MW: 95.53 (MW: 163.39 g/mol)
- 20 mM potasyum fosfat tamponu (pH:2.3)

Çözeltilerin hazırlığı:

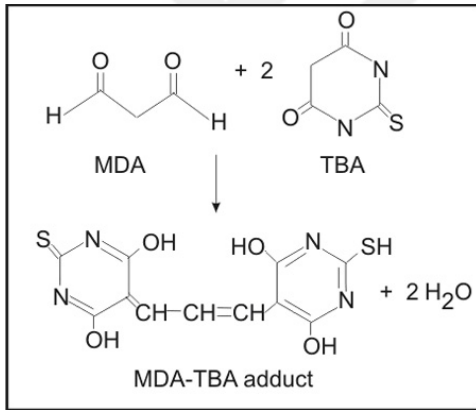
- 10 mM DNPH çözeltisi: 198 mg DNPH 100 ml 2 N HCl içinde çözüldü.
- Etanol/etil asetat çözeltisi: 1:1 (v/v) olacak şekilde taze hazırlandı.
- 2 N HCl: 16.6 ml 12 N HCl toplam hacim 100 ml olacak şekilde distile suya eklendi.
- % 20 TCA: 20 g TCA 100 ml distile suda çözüldü.
- 6 M guanidin HCl çözeltisi: 171 g guanidin HCl 300 ml potasyum fosfat tamponu (20 mM, pH:2.3) içinde hazırlandı.

Ölçüm yöntemi:

	Örnek	Kör
Homojenat	250 µl	-
Distile su	-	250 µl
İnkübasyon	37 ° C' de 30 dakika inkübe edildi.	
DNPH reaktifi	250 µl	250 µl
	Karıştırıldı ve oda sıcaklığında karanlıkta 1 saat bekletildi.	
% 20 TCA	250 µl	250 µl
	Karıştırıldı ve 10 dk bekletildi.	
	7000 rpm'de 5 dk çevrildi. Süpernatant atılarak pellet etanol/etil asetat ile sulandırıldı.	
Etanol/ etil asetat (v/v)	800 µl	800 µl
	Karıştırıldı, 7000 rpm'de 5 dk çevrildi. Süpernatant atıldı ve aynı işlem bir kez daha tekrarlandı. Son işlemde elde edilen pellet guanidin-HCl ile sulandırıldı.	
Guanidin HCl (6 M)	1000 µl	1000 µl
	Karıştırıldı ve 10 dk sonra standart ve örneklerdeki renk değişimi 565 nm dalga boyunda spektrofotometrede köre karşı okundu. Örnekler içindeki protein karbonil düzeyi nmol/mg protein olarak verildi.	

3.7. Lipid peroksid düzeyinin ölçümü

Lipid peroksidlerinin ölçümü Uchiyama ve Mihara yöntemiyle yapıldı [35]. Lipid hidroperoksidlerinin parçalanma ürünü olan tiyobarbitürik asid deriveleri (TBARS) yüksek derecede reaktif olan, sırası ile bir 3 karbonlu dialdehid veya karboksil grubu içeren bileşiklerdir. Bu moleküllerin her biri pH:2-3 değerindeki 2 molekül TBA ile tepkimeye girer ve pembe renkte kromojen oluşturur (Şekil 9). Bu yöntemde kromojenin 532-535 nm dalga boyunda verdiği absorbsiyon spektrofotometrik olarak değerlendirilir ve aynı koşullarda çalışılan standart ile kıyaslanarak TBARS konsantrasyonu bulunur.



Şekil 9: Tiyobarbitürik asid ile tepkimeye giren lipid hidroperoksidleri

Gerekli kimyasallar:

- % 0.67 tiyobarbitürik asid (TBA) (MW:144.15 g/mol)
- % 10 triklorasetik asid (TCA) (MW: 163.39 g/mol)
- 1,1,3,3- tetraetoksi propan (TEP) (standart, % 97' lik, MW: g/mol)

Çözeltilerin hazırlığı:

- % 0.67 TBA reaktifi için, 670 mg TBA 1 ml DMSO içinde çözüldü, sonra bu karışıma 99 ml distile su eklendi.
- % 10 TCA için, 10 g TCA 100 ml distile suda çözüldü.

TBA standartlarının hazırlığı:

% 97'lik stok standart çözeltiden önce 1mM hazırlandı. Bunun için 8.33 µl TBA 1 ml ethanol içinde çözüldü, ardından bu karışıma 49 ml distile su eklendi. Sonra bu çözeltiden seri dilusyonla sırasıyla; 500 µM-0.625 µM aralığında çözeltiler hazırlandı.

Örnek hazırlığı:

200 µl homojenata 200 µl buz soğukluğundaki % 10'lik TCA eklenerek protein presipitasyonu yapıldı. Tüpler buzdolabında 15 dakika bekletildi. Sürenin bitiminde örnekler 5000 g'de 10 dakika santrüfjüldikten sonra süpernatantları toplanarak ısıya dayanıklı cam tüplere alındı.

Ölçüm yöntemi:

	Örnek	Standart	Kör
Homojenat	250 µl	-	
Standart	-	250 µl	-
Distile su	-	-	250
TBA reaktifi	1000 µl	1000 µl	1000 µl
İnkübasyon	Sıcağa dayanıklı (pyrex) tüplerde hazırlanan tepkime		

	karışımları etüvde 95-100 °C de 1 saat inkübe edildi ve sürenin sonunda çeşme suyu altında soğutuldu.
Değerlendirme	• Standart ve örneklerdeki renk değişimi 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede köre karşı okundu. • Örnekler içindeki TBARS düzeyleri standart çözeltilerden hazırlanan kalibrasyon eğrisinden hesaplandı. Sonuçlar nmol/mg protein olarak verildi.

3.8. Doku protein düzeyinin ölçümü

Doku protein içeriği Bradford yöntemi ile ölçüldü [71]. Bu yöntemde Coomassie Brilliant Blue boyası asidik çözeltideki proteinlere bağlanarak spektral değişikliğe uğrar. Renk değişikliği 595 nm de spektrofotometik olarak değerlendirildi ve standartlarla elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak örnekler içindeki protein miktarı hesaplandı.

Gerekli kimyasallar:

- Coomassie Brilliant Blue (MW: 825.97 g/mol)
- % 95 Etil alkol
- % 85 Fosforik asid
- % 50 albumin standartı (MW: 66 kDa)

Çözelti hazırlığı:

100 mg Coomassie Brilliant Blue 50 ml % 95 etil alkol içinde çözüldü. Buna 100 ml fosforik asid eklendi ve çözelti 1 L'ye tamamlandı.

Standart hazırlığı

% 50 mg'lık albümin (BSA) stok çözeltisinden % 25 mg, 12.5 mg, 6.25 mg, 3.125 mg ve 1.567 mg'lık çözelti serisi dilüsyon ile hazırlandı.

Ölçüm yöntemi

100 µl örnek + 1 ml Coomassie Brilliant Blue çözeltisi ile karıştırıldı ve 10 dakika sonra 595 nm'de köre karşı okundu. Kör, 100 µl su + 1 ml Coomassie Blue çözeltisi ile hazırlandı. Örnek içindeki protein miktarı standart çözeltilerden hazırlanan kalibrasyon eğrisinden % mg olarak hesaplandı.

3.9. İstatistiksel analiz

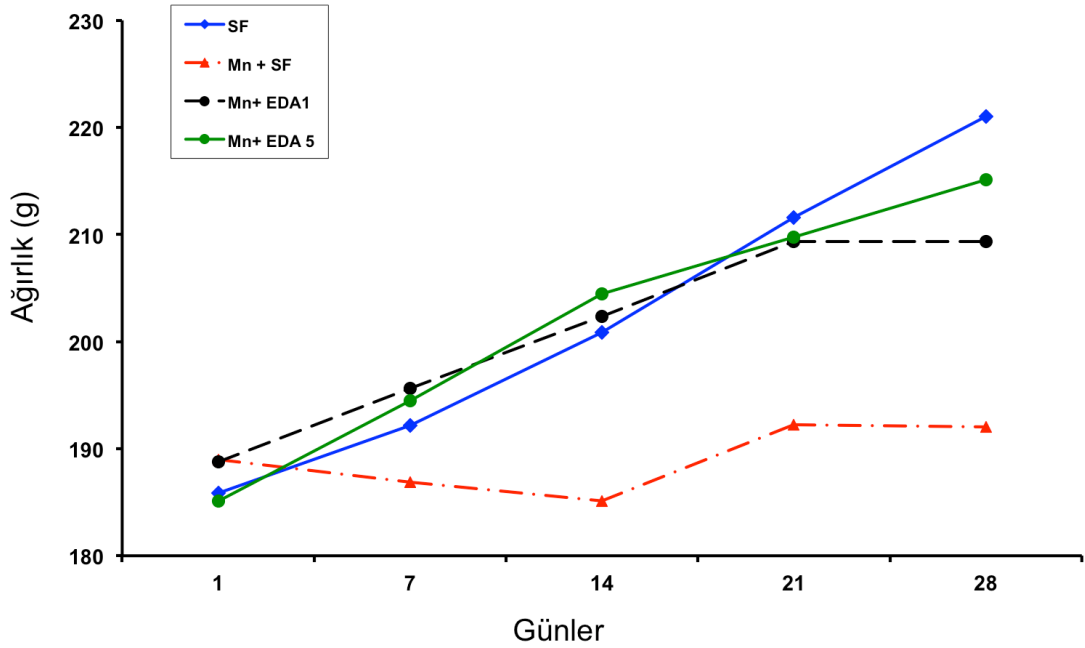
Çalışmada elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart hata (S.E.M.) olarak verildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analiz (ANOVA) ve gruplar arası karşılaştırmalarda post-hoc Bonferonni testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BÖLÜM III

4. BULGULAR

4.1 Vücut ağırlıklarındaki değişim

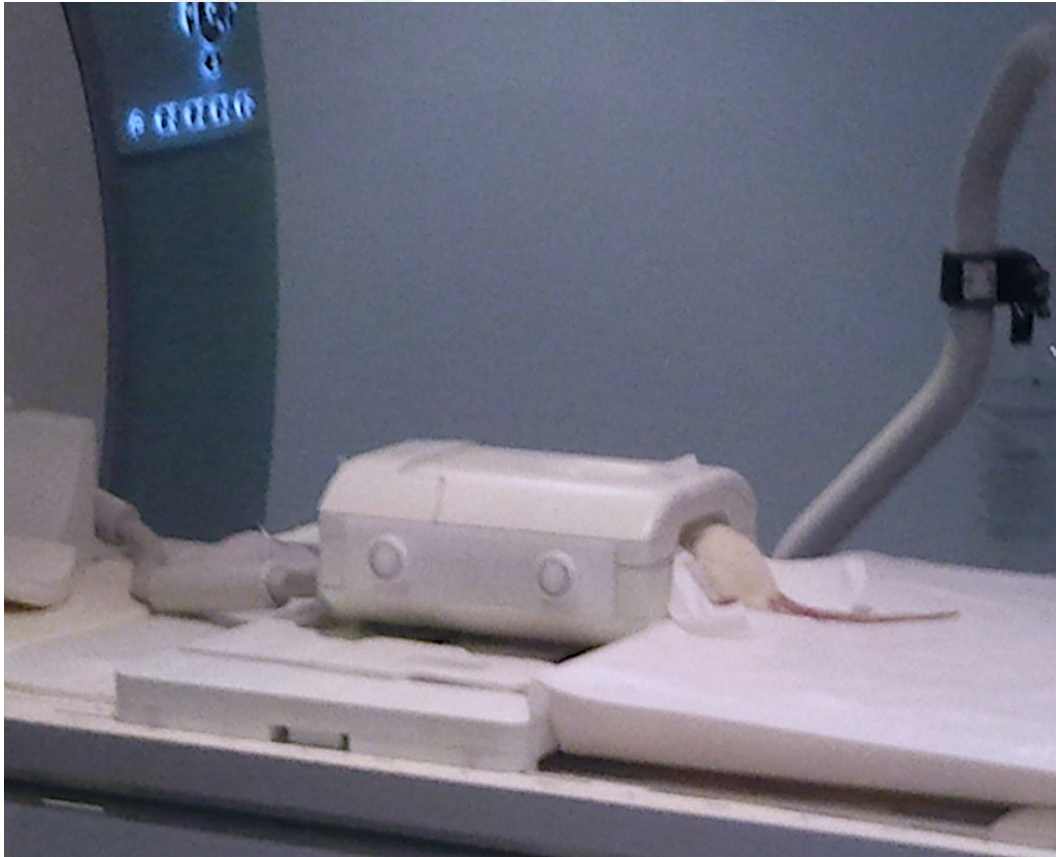
Mn maruziyetinin kilo alımına etkisini araştırmak amacıyla çalışma boyunca tüm gruplarda toplam 5 kez ağırlık ölçümü yapıldı. Vücut ağırlıklarındaki değişim ilk tartım ve son tartım arasındaki % değişim olarak hesaplandığında SF alan grupta % 18.91 olarak kaydedildi. Buna karşılık 4 hafta boyunca Mn + SF alan grupta kilo artışının % 3.78 olarak gerçekleştiği, Mn ile birlikte 1 mg/kg ve 5 mg/kg EDA alan gruplarda ise sırasıyla % 10.93 ve % 17.67 oranında bir artış olduğu gözlemlendi (Şekil 10).



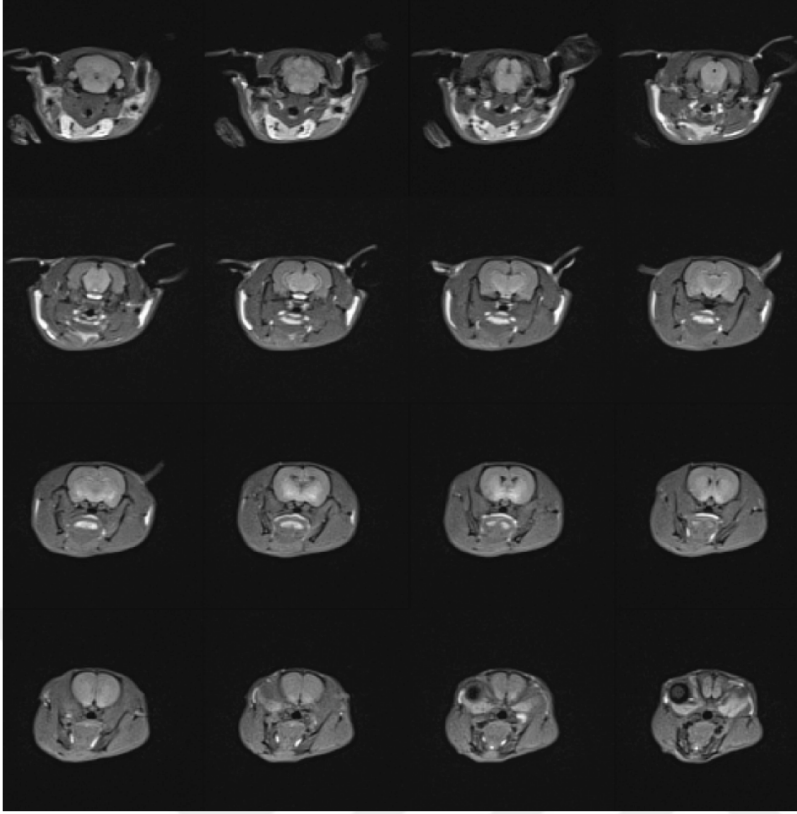
Şekil 10: Deney gruplarındaki hayvanların ağırlıklarının günlere göre değişimi

4.2. Manganın beyindeki dağılımının MRG ile elde edilen bulguları

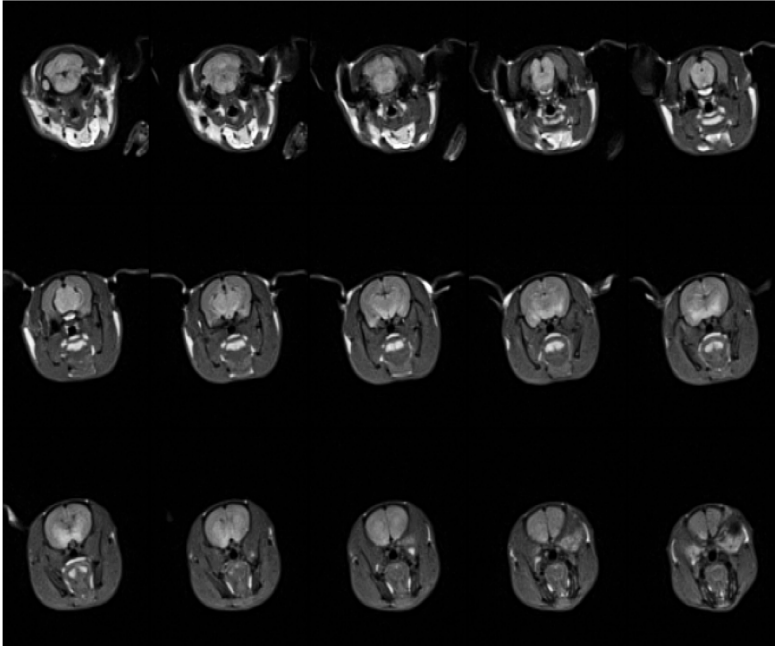
MR görüntüleme için anestezi uygulanan sıçanlar el bileği koiline yerleştirildi (Şekil 11). MR koronal beyin kesitleri incelendiğinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T1 ağırlıklı sekanslarda Mn + SF uygulanan sıçanlarda özellikle ekstrapiramidal çekirdekler, hipokampus ve olfaktor bulbusta hiperintensite gözlemlendi ve bu durum mangan birikimi olarak yorumlandı (Şekil 12 ve 13). Mn ile birlikte EDA uygulanan gruplarda da hiperintensitenin görülmesi bu ajanın Mn'in beyin dokusuna geçişine ve birikimine etkili olmadığı şeklinde yorumlandı (Şekil 14 ve 15).



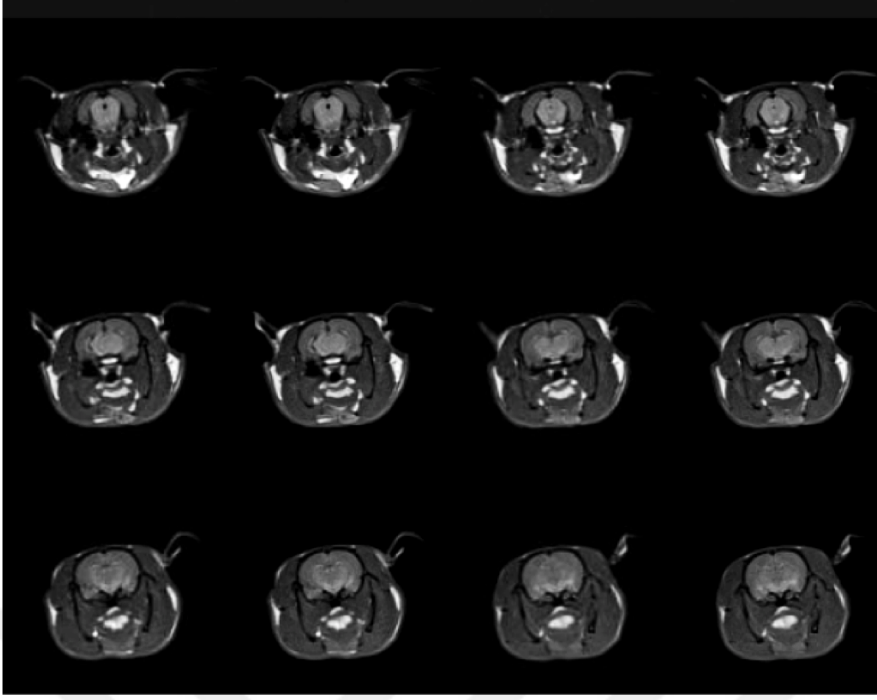
Şekil 11: MR görüntülemesi için deney hayvanının el bileği koiline yerleştirilerek çekime hazırlanması



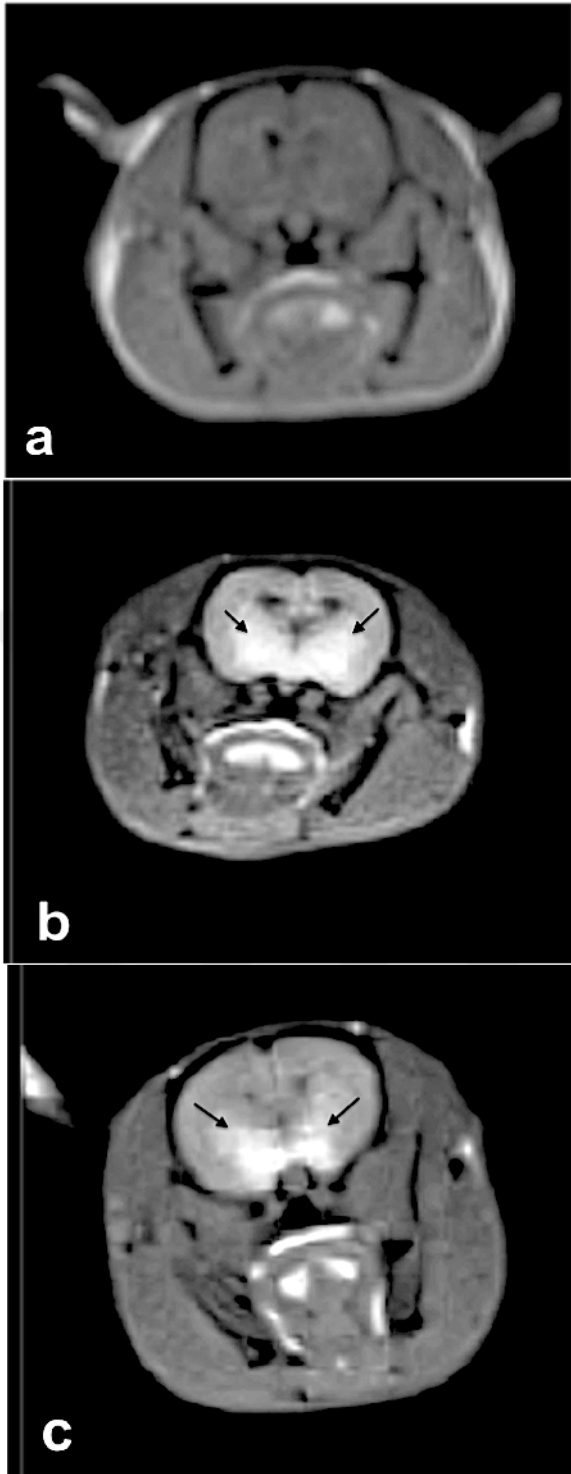
Şekil 12: Serum fizyolojik alan grupta T1 ağırlıklı koronal beyin MR görüntüleri



Şekil 13: Mn + Serum fizyolojik alan grupta T1 ağırlıklı koronal beyin MR görüntüleri



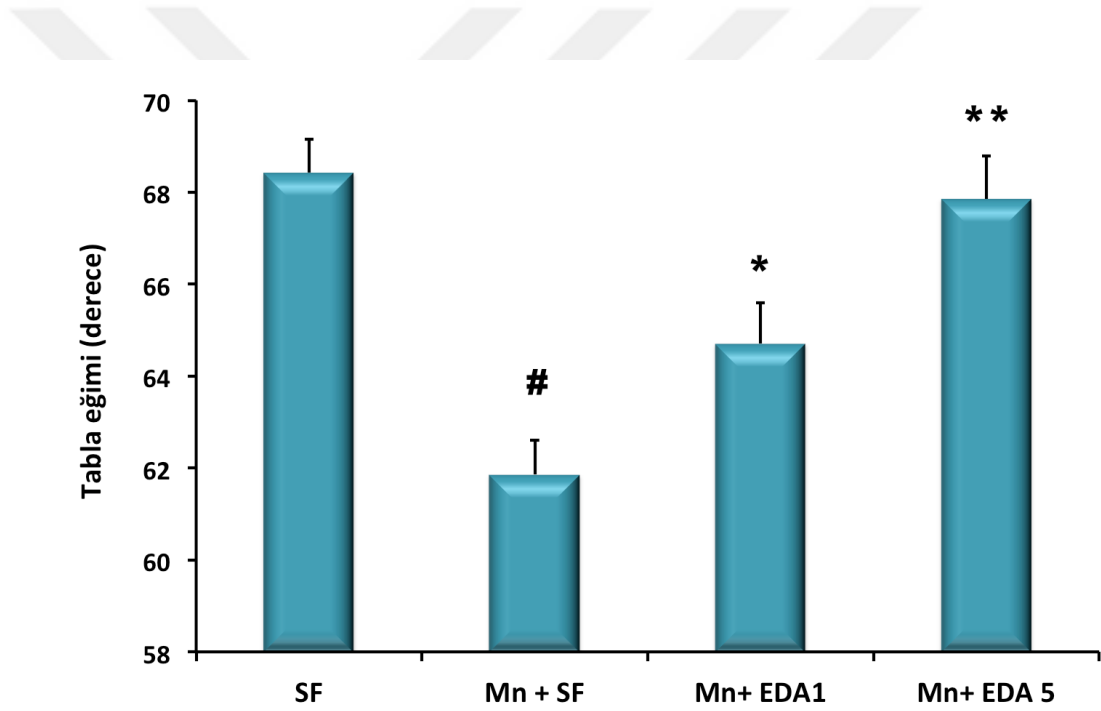
Şekil 14: Mn + Edaravon alan grupta T1 ağırlıklı koronal beyin MR görüntüleri



Şekil 15: a) SF b) Mn + SF ve c) EDA 5 mg/kg gruplarında MRG ile elde edilen karşılaştırmalı görüntüler. Okların bulunduğu beyin bölgelerindeki intensite artışı Mn birikimine işaret ediyor.

4.3. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kaba motor güce etkisi

Eğimli tabla ile yapılan motor güç testinin sonuçları ANOVA ile değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.0005$). Sonuçların post-hoc test ile değerlendirilmesi Mn + SF alan gruptaki sıçanların motor performansında kontrol gruplarına göre anlamlı azalma olduğunu ($p<0.0005$) ve EDA uygulamasının her iki dozunun da motor güçteki düşüşü anlamlı derecede azalttığını ortaya koydu (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.005$) (Şekil 16).



Şekil 16: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kaba motor güce etkisi

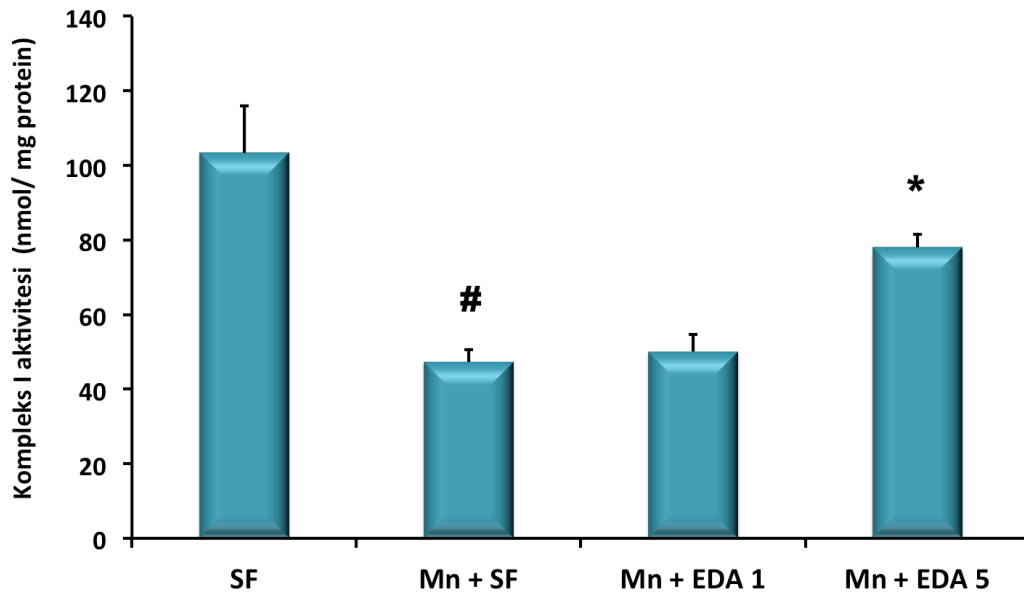
$p<0.0005$ SF grubundan farklı

* $p<0.05$ Mn + SF grubundan farklı

** $p<0.005$ Mn + SF grubundan farklı

4.4. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kompleks I aktivitesine etkisi

Beyin dokusuna ait mitokondriyal kompleks I aktivitesi ölçümleri ANOVA ile değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu gözlemlendi [$F_{(4,29)}=14.97$, $p<0.0005$]. Post-hoc Bonferroni testi, Mn + SF alan grubun kompleks I aktivitesinin SF alan gruba göre anlamlı düşük olduğunu ortaya koydu ($p<0.0005$). Buna karşılık Mn ile birlikte 5 mg/kg EDA verilen grupta enzim aktivitesi Mn + SF alan gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). EDA 1 mg/kg grubunda ise Mn grubuna göre fark olmadığı gözlemlendi (Şekil 17).



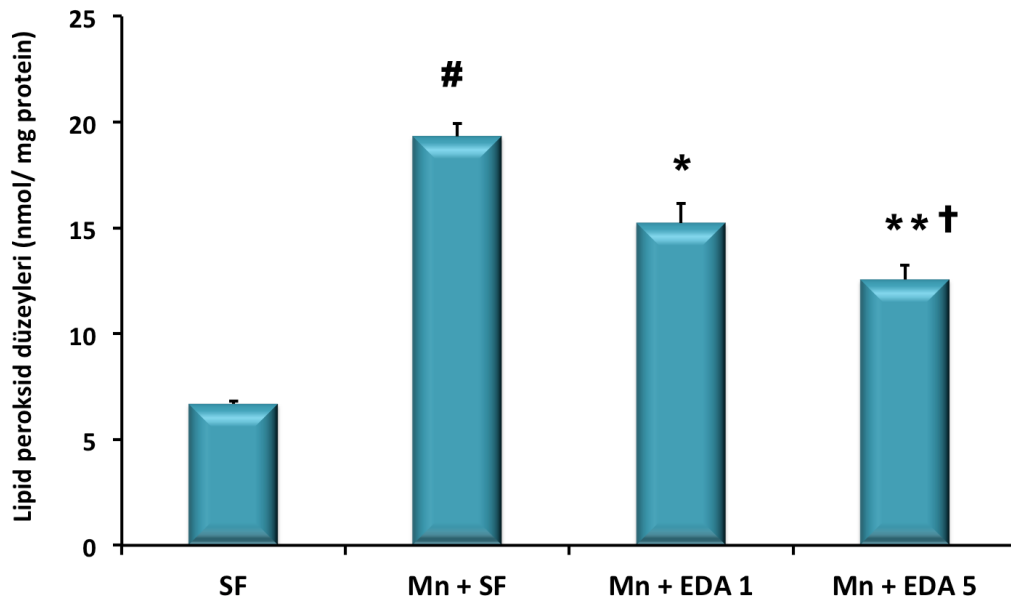
Şekil 17: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun kompleks I aktivitesine etkisi

$p<0.0005$ SF grubundan farklı

* $p<0.05$ Mn + SF grubundan farklı

4.5. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun lipid peroksid düzeylerine etkisi

Beyinde ölçülen lipid peroksid düzeyleri ANOVA ile değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı [$F_{(4,29)}=73.85$, $p<0.0005$]. Çalışma gruplarının Bonferroni post-hoc testi ile karşılaştırılması lipid peroksid düzeylerinin Mn + SF alan grupta SF grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ortaya koydu ($p<0.0005$). Mn ile birlikte EDA verilmesi beyin TBARS düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açtı (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.005$). EDA' nın 1 ve 5 mg/kg dozları arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.05$). Bu sonuçlar EDA uygulamasının Mn maruziyetine bağlı oksidatif hasarı doza bağlı olarak azalttığı şeklinde yorumlandı (Şekil 18).



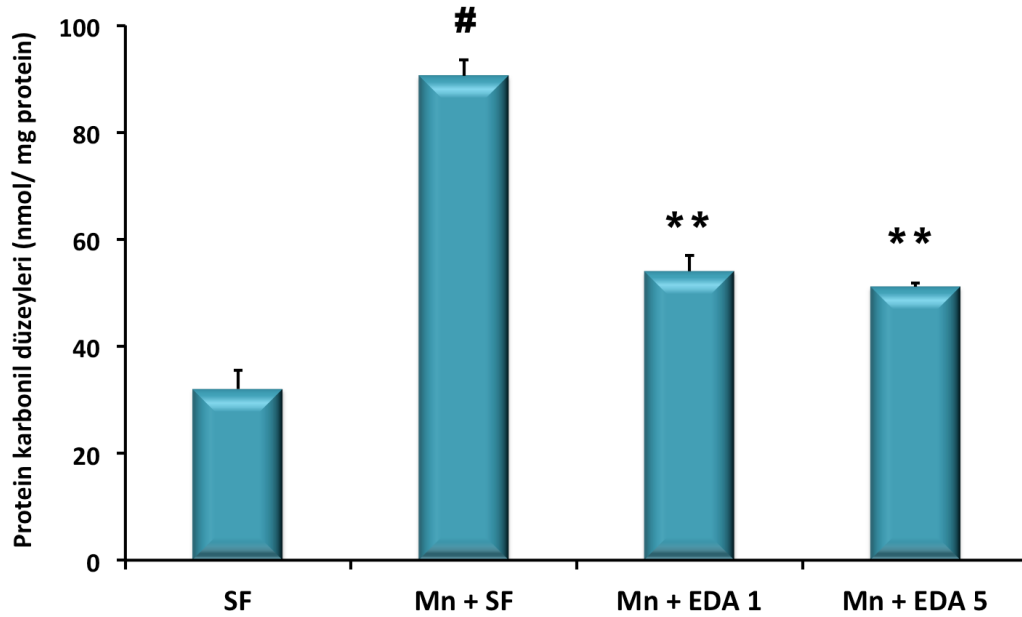
Şekil 18: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun lipid peroksid düzeyleri üzerindeki etkileri

$p<0.0005$ SF grubundan farklı, * $p<0.05$ Mn + SF grubundan farklı

** $p<0.005$ Mn + SF grubundan farklı, † $p<0.05$ Mn + EDA 1 grubundan farklı

4.6. Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun protein karbonil düzeylerine etkisi

Protein karbonil düzeyleri ANOVA ile değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi [$F_{(4,29)}=43.03$, $p<0.0005$]. Post-hoc test protein Mn + SF uygulanan gruptaki karbonil düzeylerinin SF grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu gösterdi ($p<0.0005$). Tedavi grupları olan Mn + EDA 1 mg/kg ve Mn + EDA 5 mg/kg gruplarında ise karbonil düzeyleri Mn + SF grubuna göre anlamlı düşüktü ($p<0.005$). EDA' nın uygulanan 2 dozu arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar Mn ile birlikte uygulanan edaravonun Mn oksidatif etkilerine karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koydu (Şekil 19).



Şekil 19: Mn toksisitesinin ve farklı dozlardaki edaravonun protein karbonil düzeyleri üzerindeki etkileri

$p<0.0005$ SF grubundan farklı

** $p<0.005$ Mn + SF grubundan farklı

BÖLÜM IV

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

Mangan, normal beyinin gelişimi ve işlevleri için gerekli bir element olup eksikliğinde konvülsiyon eşiğinin düştüğü bildirilmiştir. Bunun yanısıra Mn immün sistemin normal işlevleri, hücrel enerji metabolizması, kemik ve konnektif doku gelişimi ve pıhtılaşma için gereklidir. Beyinde ise antioksidan bir enzim olan SOD ve ayrıca nörotransmitter sentezinden ve metabolizmasından sorumlu birçok enzimin kofaktörü olarak işlev görür [1,2,74-76]. Son yıllardaki çalışmalarda Mn ile ilgili olarak çevresel ve mesleki nedenlerden kaynaklanan toksisiteden bahsedilmektedir. Özellikle metal ve pil endüstrisinde çalışan işçiler en önemli risk grubunu oluşturur. Yüksek düzeyde Mn maruziyeti başta karaciğer olmak üzere akciğer, üreme organları ve immün sistemde ciddi hasara neden olur. Bu organların dışında Mn santral sisteminde özellikle bazal gangliyonlarda birikerek ve nörotransmitter metabolizmasını bozarak nöronal hasar oluşturur [74-76].

Çalışmamızda kronik Mn uyguladığımız sıçanlarda gelişen toksisitenin beyindeki etkilerini biyokimyasal ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ortaya koymayı amaçladık. Oksidatif stresin önemli göstergelerinden biri olan lipid peroksidasyonu ve protein karbonilasyonunu değerlendirerek Mn toksisitesinin altta yatan mekanizmasını açıklamaya çalıştık. Ayrıca mitokondri solunum zinciri enzimi olan kompleks I aktivitesinin ölçümü ile Mn toksisitesinin mitokondriyal işlevlerle ilişkisini gösterdik. Mekanizmaya yönelik bu çalışmalara ek olarak bir antioksidan ajan olan edaravonun Mn ile birlikte vererek koruyucu etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda elde edilen bir başka önemli sonuç sıçanlara verilen $MnCl_2$ 'ün beyin dokusuna geçtiğinin ve biriktiğinin MRG tekniği ile gösterilmesiydi. Mn paramanyetik özellikleri nedeniyle küçük hayvan görüntüleme çalışmalarında son

yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Mn'in dokuların hasar olan bölgelerinde fazlaca birikerek MR kesitlerinde parlaklaşma (hiperintensite) yapması özellikle nörodejeneratif modellerinin *in vivo* takibinde çok önemli avantaj sağlar [54-58]. Çalışmamızda elde edilen T1 ağırlıklı görüntülerinde kantitatif bir bulgumuz olmamakla birlikte kalitatif olarak Mn'in oldukça belirgin şekilde bazal gangliyonlarda, hipokampus ve kortikal alanlarda yoğun şekilde biriktiği gözlenmiştir. Bu sonuç, kronik Mn maruziyetinin yol açtığı toksisitenin deneysel ve klinik çalışmalardaki belirti ve bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda Mn maruziyetinin hayvanların kilo alımına etkilerini araştırmak amacıyla 4 hafta boyunca kilo alımları takip edildi. Grupların kilo alımları değerlendirildiğinde Mn verilen grupta kilo alımının anlamlı düzeyde yavaşladığı, buna karşılık Mn ile birlikte EDA verilen gruplarda sıçanların kilo alım hızının kontrole yakın seyrettiği saptandı. Mn maruziyetinin hayvanların kilo alımına etkilerinden çeşitli çalışmalarda bahsedilmektedir. Örneğin, Cordova ve arkadaşlarının 8 günlük sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada 20 mg/kg Mn verilen grupta kontrole göre kilo alımının anlamlı düzeyde yavaşladığı bildirilmiştir [77]. Bir diğer çalışmada ise erişkin sıçanlara 30 gün boyunca oral yolla verilen Mn'ın kilo alımını % 50'ye varan oranda yavaşlattığı ifade edilmiştir [78]. Çalışmamızda hayvanların yem tüketimleri kantitatif olarak ölçülmemekle birlikte literatürdeki Mn ve diğer toksik metallerle yapılan toksisite çalışmaları göz önüne alındığında Mn + SF alan sıçanların kilo alımındaki yavaşlama Mn'in iştah üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda Mn'in motor aktivite üzerindeki etkilerinden yola çıkarak tüm gruplarının eğimli tabla düzeneğindeki kaba kas güçleri tayin edildi. Bu testin sonuçları, Mn uygulamasın kas gücünde belirgin azalmaya neden olduğunu ortaya

koydu. Manganın motor aktivite üzerindeki olumsuz etkileri literatürde farklı düzeneklerin kullanılmasıyla birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin Avila ve arkadaşlarının çalışmasında kronik Mn uygulanan sıçanların açık alan testi skorlarının kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu belirtilmiştir [78]. Bir başka çalışmada Mn uygulanan sıçanların rotarod düzeneğinde düşmeden kalma sürelerinin kontrol grubuna göre azaldığı bildirilmiştir [77]. Bu çalışmaların yanısıra maymunlarda değişik doz ve süreler kullanarak yapılan Mn toksisitesi çalışmalarında rijidite, bradikinezi, intensiyonel tremor, koordinasyon bozukluğu ve hiperaktivite gibi pekçok motor işlev bozukluğu saptanmıştır [79,80].

Mn'in sinir sisteminde yarattığı toksisite hücresel düzeyde değerlendirildiğine bu etkilerin mitokondri ETZ komplekslerinin inhibisyonu, ATP sentezinde azalma ve serbest oksijen türlerinin oluşumunda artış nedeniyle olabileceği bildirilmiştir [81,82]. Bu mekanizmaların yanısıra vücuda giren iki değerlikli manganın (Mn^{2+}) okside olarak üç değerlikli mangana (Mn^{3+}) dönüşümü ve sonrasında dopaminerjik nöronlara taşınarak dopaminin oksidasyonuna yol açması da nörotoksosite gelişiminde rol oynar [83,84]. Mn kaynaklı nörotoksosite klinik olarak Parkinson hastalarında görülen distonik hareketlere benzer nörolojik bozukluğa yol açar.

Mn hücreye girdiğinde mitokondride birikir. Yüksek miktarda Mn maruziyetinin mitokondriyal disfonfonksiyona yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İki değerlikli Mn, mitokondri içine Ca^{2+} kanalı ile geçer ve matriks içinde pro-oksidan formu olan Mn^{3+} a dönüşür. Mn'in her iki formu da hücrede birçok molekülün oksidasyonuna ve manganın toksik etkilerine neden olur [85]. Mn, mitokondride demir-sülfür içeren solunum zinciri enzimlerine Fe ile yarışmalı olarak bağlanır ve bu enzimlerin işlevini bozar. Bu enzimlerden biri olan kompleks I manganın hücredeki en önemli hedeflerinden bir tanesidir. Kompleks I'deki

aktivasyon kaybı ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur [86,87].

Süperoksid radikali ($O_2^{\cdot-}$) mitokondride ilk oluşan serbest oksijen radikalidir. Mitokondride $O_2^{\cdot-}$ radikalinin en yoğun üretildiği bölgeler kompleks I ve III'ün ubikinonu bağladığı bölgelerdir. Kalsiyum ve mangan gibi katyonların varlığı, mitokondriyal membran transizyonunun uyarılması ve elektron transport zincirinin inhibisyonu, hiperglisemi gibi faktörler mitokondriyal ROS oluşumunda artışa neden olur [24-28].

Çalışmamızda Mn'in hücresel düzeydeki toksik etkilerinin belirlenmesi amacıyla beyin mitokondri fraksiyonlarında oksidatif stress parametrelerinden lipid peroksid ve protein karbonil düzeyleri ve ETZ enzimi kompleks I aktivitesi ölçüldü. Beyin lipid peroksid ve protein karbonil düzeyleri Mn alan grupta kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunurken, kompleks I aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Mn ile birlikte 1 mg/kg ve 5 mg/kg EDA verilmesi lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu anlamlı düzeyde önledi. EDA'nın lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerinin doza bağlı olarak ortaya çıktığı gözlemlendi. Kompleks I aktivitesindeki inhibisyon ise sadece 5 mg/kg EDA alan grupta düzelme gösterdi. Bu sonuçların yanısıra Mn ile birlikte EDA verilen gruplarda gerek vücut ağırlığı gerekse kas gücü ölçümlerinin Mn + SF alan gruba göre anlamlı düzeyde daha iyi durumda olduğu görüldü.

Çalışmamızın sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde 4 hafta boyunca Mn'a maruz kalan sıçanların beyin dokusunda mitokondriyal oksidatif strese bağlı toksisite geliştiği görülmektedir. Edaravon ile toksisitenin etkilerinin azalması altta yatan mekanizmanın oksidatif stres ve mitokondriyal hasar üzerinden gerçekleştiği hipotezini güçlendirmektedir. Mn toksisitesi ile ilgili literatürdeki çalışmalar

incelendiğinde çalışmamızın bulgularını destekleyen çeşitli örnekler görülmektedir. Bu çalışmalardan birinde içme sularına farklı dozlarda Mn ilave edilen ve 30 gün boyunca bu suyu tüketen sıçanlarda davranışsal ve biyokimyasal ölçümler yapılmıştır [78]. Bu çalışmada striatum ve hipokampus bölgelerinde lipid peroksid ve protein karbonil düzeyleri ölçülmüş, lipid peroksid oluşumunun içirilen Mn dozuna bağlı olarak özellikle striatal kesitlerde kontrole göre yükseldiği bildirilmiştir. Çalışmamızda Mn uygulaması 10 mg/kg olacak şekilde ve periton içine verilerek yapılmıştır. Mn'in veriliş yolları farklı olmakla birlikte iki çalışmanın da sonuçları Mn'in beyin dokusunda oksidatif stresi indükleyerek toksisite oluşturduğunu desteklemektedir.

Chen ve arkadaşları ise, sıçan beyninden hazırladıkları mitokondriyal fraksiyonlarda Mn^{2+} ve Mn^{3+} ün demir-sülfür içeren akonitaz ve kompleks I aktivitelerine etkilerini araştırmışlardır [88]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Mn'in her iki formu da doza bağlı ve güçlü bir şekilde bu enzimleri inhibe ederek mitokondriyal disfonksiyona neden olmaktadır. Oksidatif açıdan daha reaktif olan Mn^{3+} daha güçlü inhibisyon yapmaktadır. Diğer bir çalışmada ise, sıçandan elde edilen primer striatal nöronlarda 48 saat boyunca farklı dozlardaki $MnCl_2$ (5, 50 ve 500 μM) uygulamasının doza bağlı şekilde hücre canlılığını ve mitokondri membran potansiyelini azalttığı, aynı zamanda kompleks II aktivitesinde de azalmaya neden olduğu gözlenmiştir [89]. Daha yeni bir başka *in vitro* çalışmada ise nöronal hücre kültürlerinde farklı dozlarda ve sürelerde uygulanan $MnCl_2$, kaspaz 3 aktivitesinde ve ROS oluşumunda artışa neden olurken kompleks I aktivitesini inhibe etmiş ve ATP oluşumunu azaltmıştır [90].

Çalışmamızın sonuçları ve literatürdeki diğer çalışmalar, akut ve kronik Mn maruziyeti sonucu gelişen toksisitenin temelde oksidatif stres nedeniyle ortaya

çıkıldığını düşündürmektedir. Çalışmamızda bu görüşü daha güçlü bir şekilde test etmek üzere antioksidan bir ajan olan EDA iki farklı dozda kullandık. EDA nöroprotektif etkileri nedeniyle 2001 yılında Japonya’da serebral iskemi olgularının tedavisinde kullanılmak üzere onay verilmiş bir ajandır. Klinik çalışmalarda EDA’nın serebral iskeminin ilk 72 saati içinde verilmesi halinde infarkt alanında ciddi azalma sağladığı ve bu hastalarda 3 aylık takip sonuçlarının istatistiksel olarak olumlu olduğu bildirilmiştir [91,92]. EDA düşük moleküler ağırlıklı bir ajan olduğu için kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilir. EDA bu klinik çalışmalar dışında çeşitli kimyasallarla veya cerrahi olarak oluşturulan birçok hayvan modelinde denenmiş olup miyokard, akciğer, barsak, karaciğer, böbrek, over hasarında ve sepsis modelinde koruyucu etki göstermektedir [93-98]. Tüm bu çalışmalar incelendiğinde EDA’nın hidroksil radikalini uzaklaştırarak, inflamasyonu modüle ederek, metalloproteinaz enzimlerini baskılayarak apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü önlediği görülmektedir.

Literatürde EDA’nın Mn toksisitesine karşı koruyucu etkilerini gösteren bir *in vivo* bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Ancak yakın zamanda tamamladığımız bir *in vitro* çalışmada, sıçan beyninden hazırladığımız gliya kültürlerine farklı dozlarda Mn ile birlikte EDA eklenmesinin Mn toksisitesine bağlı hücre ölümünü ve lipid peroksid oluşumunu anlamlı düzeyde azalttığını gözlemledik [99]. Bunun yanısıra literatürde başka çevresel toksinlerle yapılan çalışmalarda EDA’nın koruyucu etkilerinden bahsedilmektedir. Bu çalışmalarda bildirilen EDA’nın hasar önleyici ve hücre koruyucu etkileri dikkate alındığında çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki bilgilerle uyumlu olduğu söylenebilir. Örneğin Saibara ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, oldukça toksik bir herbisid olan parakuatın farelerdeki toksisiteye bağlı ölüm oranının EDA verilmesi halinde anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür

[50]. Yine bir toksin olan metanfetaminin yüksek dozda kullanılmasıyla ortaya çıkan striatal dopaminerjik dejenerasyonun EDA'nın peroksinitrit oluşumunu önlemesine bağlı olarak yavaşladığı bildirilmiştir [51]. Bir herbisid ve mitokondri ETZ kompleks I inhibitörü olan rotenonun sıçanlara 5 hafta boyunca uygulanmasıyla geliştirilen Parkinson hastalığı modelinde ise, rotenon ile birlikte EDA verilmesi hastalığın davranışsal ve histolojik bulgularının gelişimini önlemiştir. Çalışmada EDA'nın mitokondriyal ROT üretimini ve apoptotik Bax molekülünün ekspresyonunu baskılayarak ve veziküler monoamin taşıyıcısını (VMAT2) up-regüle ederek dopaminerjik nöronları rotenonun etkilerinden koruduğu bildirilmiştir [100].

Sonuç olarak diyebiliriz ki; çalışmamızda bulduğumuz kronik Mn maruziyetinin beyinde mitokondriyal oksidatif stresi indükleyerek toksisiteye neden olabileceği yönündeki sonuçlar literatürdeki *in vitro* ve *in vivo* diğer çalışmaları desteklemektedir. Bunun yanı sıra, çalışmamızda elde ettiğimiz önemli bir diğer sonuç antioksidan ve nöroprotektif bir ajan olan edaravonun Mn maruziyetine bağlı nörotoksisite etkilerini azaltması olup bu sonucun bilimsel literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca toksisite modelimizde Mn'ın beyindeki dağılımını MRG yöntemini kullanarak göstermiş olmamız özellikle ülkemizde gelecekte bu alanda yapılacak araştırmalar için katkı sağlayacaktır. Buna karşılık çalışmamızın en önemli kısıtlaması sonuçlarımızın histolojik ve davranışsal verilerle desteklenmemiş olmasıdır. Bu nedenle edaravonun kronik Mn zehirlenmelerinde koruyucu bir ajan olarak kullanılabilmesi için bu çalışmanın sonuçlarının daha detaylı temel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. *NMR Biomed* 2004;17:544-53.
- 2) Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:115-28.
- 3) Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44(9):1583-6.
- 4) Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG et. al. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1999;20(2-3):239-47.
- 5) Brown S, Taylor NL. Could mitochondrial dysfunction play a role in manganese toxicity? *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1999;7:49-57.
- 6) Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Res Rev* 2003;41:79-87.
- 7) Racette BA, Criswell SR, Lundin JI, Hobson A, Seixas N, Kotzbauer PT et. al. Increased risk of parkinsonism associated with welding exposure. *Neurotoxicology* 2012;33(5):1356-61.
- 8) Normandin L, Hazell AS. Manganese neurotoxicity: an update of pathophysiologic mechanisms. *Metab Brain Dis* 2002;17(4):375-87.
- 9) Erikson KM, Suber RL, Aschner M. Glutamate/aspartate transporter (GLAST), taurine transporter and metallothionein mRNA levels are differentially altered in astrocytes exposed to manganese chloride, manganese phosphate or manganese sulfate. *Neurotoxicology* 2002;23(3):281-8.
- 10) Aschner M, Erikson KM, Herrero Hernández E, Tjalkens R. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromolecular Med* 2009;11(4):252-66.

- 11) Lee ES, Sidoryk M, Jiang H, Yin Z, Aschner M. Estrogen and tamoxifen reverse manganese-induced glutamate transporter impairment in astrocytes. *J Neurochem* 2009;110(2):530-44.
- 12) Aschner M. Astrocyte metallothioneins (MTs) and their neuroprotective role. *Ann N Y Acad Sci* 1997;825:334-47.
- 13) Hazell AS, Norenberg MD. Manganese decreases glutamate uptake in cultured astrocytes. *Neurochem Res* 1997;22(12):1443-7.
- 14) Chen CJ, Liao SL. Oxidative stress involves in astrocytic alterations induced by manganese. *Exp Neurol* 2002;175:216-25.
- 15) Slood WN, Korf J, Koster JF, De Wit LE, Gramsbergen JB. Manganese-induced hydroxyl radical formation in rat striatum is not attenuated by dopamine depletion or iron chelation in vivo. *Exp Neurol* 1996;138(2):236-45.
- 16) Newland MC. Animal models of manganese's neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1999;20(2-3):415-32.
- 17) HaMai D, Bondy SC. Oxidative basis of manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:129-41.
- 18) Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11(3):298-300.
- 19) McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase, an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969;244(22):6049-55.
- 20) Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
- 21) Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009; 417:1-13.

- 22) Zheng W, Ren S, Graziano JH. Manganese inhibits mitochondrial aconitase: a mechanism of manganese neurotoxicity. *Brain Res* 1998;799:334-42.
- 23) Altınışık M. Hücre enerji metabolizması. Erişim: [<http://www.mustafaaltinisik.org.uk>], Erişim tarihi: 15.9.2015.
- 24) Venditti P, Di Stefano L, Di Meo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion*. 2013;13(2):71-82.
- 25) Grivennikova VG, Vinogradov AD. Mitochondrial production of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc)* 2013;78(13):1490-511.
- 26) Skulachev VP. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis* 2006;11(4):473-85.
- 27) Hoffman DL, Salter JD, Brookes PS. Response of mitochondrial reactive oxygen species generation to steady-state oxygen tension: implications for hypoxic cell signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H101-108.
- 28) Hoffman DL, Brookes PS. Oxygen sensitivity of mitochondrial reactive oxygen species generation depends on metabolic conditions. *J Biol Chem* 2009;284:16236-45.
- 29) Shan X, Aw TY, Jones DP. Glutathione dependent protection against oxidative injury. *Pharmacol Ther* 1990;47:61-71.
- 30) Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem* 2000;267(16):4904-11.
- 31) Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:191-208.
- 32) Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radic Biol Med* 2002;32(9):797-803.
- 33) Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res* 2009;674(1-2):73-84.

- 34) Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of damage. Clin Chem 1995;41:1819-28.
- 35) Uchiyama M, Mihara M. Determination of malondialdehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test. Anal Biochem 1978;86:271-5.
- 36) Gavin CE, Gunter KK, Gunter TE. Manganese and calcium efflux kinetics in brain mitochondria. Relevance to manganese toxicity. Biochem J 1990;266(2):329-34.
- 37) Malecki E. Manganese toxicity is associated with mitochondrial dysfunction and DNA fragmentation in rat primary striatal neurons. Brain Res Bull 2001;55:225-8.
- 38) Maltahankar GV, White BK, Bhushan A, Daniels CK, Rodnick KJ, Lai JC. Differential lowering by manganese treatment of activities of glycolytic and tricarboxylic acid (TCA) cycle enzymes investigated in neuroblastoma and astrocytoma cells is associated with manganese-induced cell death. Neurochem Res 2004;29:709-17.
- 39) Chen CJ, Liao SL. Oxidative stress involves in astrocytic alterations induced in manganese. Exp Neurol 2002;175:216-25.
- 40) Hazell AS, Normandin L, Norenberg MD, Kennedy G, Yi JH. Alzheimer type II astrocytic changes following sub-acute exposure to manganese and its prevention by antioxidant treatment. Neurosci Lett 2006;396:167-71.
- 41) Stephenson AP, Schneider JA, Nelson BC, Atha DH, Jain A, Soliman KF et. al. Manganese-induced oxidative DNA damage in neuronal SH-SY5Y cells: attenuation of thymine base lesions by glutathione and N acetylcysteine. Toxicol Lett 2013;218(3):299-307.
- 42) Milatovic D, Gupta RC, Yu Y, Zaja-Milatovic S, Aschner M. Protective effects of antioxidants and anti-inflammatory agents against manganese-induced

- oxidative damage and neuronal injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;256(3):219-26.
- 43) Chen Z, Zhang J, Chen Q, Guo J, Zhu G, Feng H. Neuroprotective effects of edaravone after intraventricular hemorrhage in rats. *Neuroreport* 2014;25(9):635-40.
- 44) Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, Fukatsu-Sasaki K, Furutani N, Tada N. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury. *CNS Drug Rev* 2006;12(1):9-20.
- 45) Kikuchi K, Uchikado H, Miyagi N, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S et. al. Beyond neurological disease: new targets for edaravone. *Int J Mol Med* 2011;28(6):899-906.
- 46) Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, Yoshizumi M. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2006;1(1):85-93.
- 47) Kamogawa E, Sueishi Y. A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox. *Bioorg Med Chem Lett* 2014;24(5):1376-9.
- 48) Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi N. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia; possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1597-604.
- 49) Yamamoto Y, Kuwahara T, Watanabe K, Watanabe K. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. *Redox Report* 1996;2:333-8.
- 50) Saibara T, Toda K, Wakatsuki A, Ogawa Y, Ono M and Onishi S: Protective effect of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, a free radical scavenger, on acute toxicity of paraquat in mice. *Toxicol Lett* 2003;143:51-4.

- 51) Kawasaki T, Ishihara K, Ago Y, Nakamura S, Itoh S, Baba A et. al. Protective effect of the radical scavenger edaravone against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mouse striatum. *Eur J Pharmacol* 2006;542:92-9.
- 52) Dr. Orhan Konez. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler.1995.
- 53) Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242: 190-1.
- 54) Koretsky AP, Silva AC. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *NMR Biomed.* 2004 Dec;17(8):527-31.
- 55) Massaad CA, Pautler RG. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Methods Mol Biol.* 2011;711:145-74.
- 56) Watanabe T, Natt O, Boretius S, Frahm J, Michaelis T. In vivo 3D MRI staining of mouse brain after subcutaneous application of MnCl₂. *Magn. Reson. Med.* 2002; 48: 852-9.
- 57) Apaydin M, Evren V, Erbas O, Calli C, Peker GO, Taskiran D. Manganese-enhanced MRI to evaluate neurodegenerative changes in a rat model of kainic acid-induced excitotoxicity. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(5):349-54.
- 58) Wendland MF, Saeed M, Lund G, Higgins CB. Contrast-enhanced MRI for quantification of myocardial viability. *J. Magn. Reson. Imag.* 1999; 10: 694-702
- 59) Lin YJ, Koretsky AP. Manganese ion enhances T1-weighted MRI during brain activation: an approach to direct imaging of brain function. *Magn. Reson. Med.* 1997; 38: 378-88.
- 60) Aoki I, Wu YJ, Silva AC, Lynch RM, Koretsky AP. In vivo detection of neuroarchitecture in the rodent brain using manganese-enhanced MRI. *Neuroimage* 2004; 22: 1046-59.
- 61) Pautler RG, Koretsky AP. Tracing odor-induced activation in the olfactory bulbs

- of mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002; 16: 441-8.
- 62) Chuang K, Lee JH, Silva AC, Belluscio L, Koretsky AP. Manganese enhanced MRI reveals functional circuitry in response to odorant stimuli. *Neuroimage*. 2009; 44:363-72.
- 63) Wadghiri YZ, Blind JA, Duan X, Moreno C, Yu X, Joyner AL, Turnbull DH. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of mouse brain development. *NMR Biomed* 2004;17(8):613-9.
- 64) Silva AC, Bock NA. Manganese-enhanced MRI: an exceptional tool in translational neuroimaging. *Schizophr Bull* 2008;34(4):595-604.
- 65) Malheiros JM, Polli RS, Paiva FF, Longo BM, Mello LE, Silva AC et. al. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging detects mossy fiber sprouting in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(7):1225-32.
- 66) Rivlin AS, Tator CH. Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. *J Neurosurg* 1977;47:577-81.
- 67) Ikegaya H, Iwase H, Hatanaka K, Sakurada K, Matsuda Y, Kobayashi M et. al. Postmortem changes in cytochrome c oxidase activity in various organs of the rat and in human heart. *Forensic Sci Int* 2000;108:181-6.
- 68) Janssen AJ, Trijbels FJ, Sengers RC, Smeitink JA, van den Heuvel LP, Wintjes LT. Spectrophotometric assay for complex I of the respiratory chain in tissue samples and cultured fibroblasts, *Clin Chem* 2007;53:729-34.
- 69) Fagan JM, Slezcka BG, Sohar I. Quantitation of oxidative damage to tissue proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:751-7.
- 70) Taşkıran D, Nesil T, Alkan K. Mitochondrial oxidative stress in female and male rat brain after *ex vivo* carbon monoxide treatment. *Hum Exp Toxicol*

2007;26(8):645-51.

- 71) Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-54.
- 72) Bowman AB, Kwakye GF, Herrero Hernández E, Aschner M. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25(4):191-203.
- 73) Michalke B, Halbach S, Nischwitz V. Speciation and toxicological relevance of manganese in humans. *J Environ Monit* 2007;9(7):650-6.
- 74) Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int* 2003;43(4-5):475-80.
- 75) Aschner M, Erikson KM, Herrero Hernández E, Tjalkens R. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromolecular Med* 2009;11(4):252-66.
- 76) Serra PA, Esposito G, Enrico P, Mura MA, Migheli R, Delogu MR et. al. Manganese increases L-DOPA auto-oxidation in the striatum of the freely moving rat: potential implications to L-DOPA long-term therapy of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2000;130(4):937-45.
- 77) Cordova FM, Aguiar AS Jr, Peres TV, Lopes MW, Gonçalves FM, Pedro DZ. Manganese-exposed developing rats display motor deficits and striatal oxidative stress that are reversed by Trolox. *Arch Toxicol* 2013;87(7):1231-44.
- 78) Avila DS, Gubert P, Fachinetti R, Wagner C, Aschner M, Rocha JB et. al. Involvement of striatal lipid peroxidation and inhibition of calcium influx into brain slices in neurobehavioral alterations in a rat model of short-term oral exposure to manganese. *Neurotoxicology* 2008;29(6):1062-8.

- 79) Olanow CW, Good PF, Shinotoh H, Hewitt KA, Vingerhoets F, Snow BJ et. al.
Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic,
and biochemical study. *Neurology* 1996;46(2):492-8.
- 80) Eriksson H, Tedroff J, Thuomas KA, Aquilonius SM, Hartvig P, Fasth KJ et. al.
Manganese induced brain lesions in *Macaca fascicularis* as revealed by positron
emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol*
1992;66(6):403-7.
- 81) Zhang S, Fu J, Zhou Z. In vitro effect of manganese chloride exposure on
reactive oxygen species generation and respiratory chain complexes activities of
mitochondria isolated from rat brain. *Toxicol In Vitro* 2004;18(1):71-7.
- 82) Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in
understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*
2007;221(2):131-47.
- 83) Díaz-Véliz G, Mora S, Gómez P, Dossi MT, Montiel J, Arriagada C. Behavioral
effects of manganese injected in the rat substantia nigra are potentiated by
dicumarol, a DT-diaphorase inhibitor. *Pharmacol Biochem Behav*
2004;77(2):245-51.
- 84) Stredrick DL, Stokes AH, Worst TJ, Freeman WM, Johnson EA, Lash LH et. al.
Manganese-induced cytotoxicity in dopamine-producing cells. *Neurotoxicology*
2004;25:543-53.
- 85) Martinez-Finley EJ, Gavin CE, Aschner M, Gunter TE. Manganese neurotoxicity
and the role of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 2013;62:65-75.
- 86) Papa S, De Rasmo D. Complex I deficiencies in neurological disorders. *Trends*
Mol Med 2013;19(1):61-9.
- 87) Jenner P, Schapira AH, Marsden CD. New insights into the cause of Parkinson's

- disease. *Neurology* 1992;42(12):2241-50.
- 88) Chen JY, Tsao GC, Zhao Q, Zheng W. Differential cytotoxicity of Mn(II) and Mn(III): special reference to mitochondrial [Fe-S] containing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;175(2):160-8.
- 89) Malecki EA. Manganese toxicity is associated with mitochondrial dysfunction and DNA fragmentation in rat primary striatal neurons. *Brain Res Bull* 2001;55(2):225-8.
- 90) Yoon H, Kim DS, Lee GH, Kim KW, Kim HR, Chae HJ. Apoptosis induced by manganese on neuronal SK-N-MC cell line: endoplasmic reticulum (ER) stress and mitochondria dysfunction. *Environ Health Toxicol* 2011;26:e2011017.
- 91) Nakase T, Yoshioka S, Suzuki A. Free radical scavenger, edaravone, reduces the lesion size of lacunar infarction in human brain ischemic stroke. *BMC Neurol* 2011;11:39.
- 92) Lapchak PA. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy? *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1753-63.
- 93) Yagi H, Horinaka S, Matsuoka H. Edaravone prevented deteriorated cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion via inhibiting lipid peroxidation in rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46(1):46-51.
- 94) Tajima S, Soda M, Bando M, Enomoto M, Yamasawa H, Ohno S. Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Respirology* 2008;13(5):646-53.
- 95) Tomatsuri N, Yoshida N, Takagi T, Katada K, Isozaki Y, Imamoto E et. al. Edaravone, a newly developed radical scavenger, protects against ischemia-reperfusion injury of the small intestine in rats. *Int J Mol Med* 2004;13(1):105-9.

- 96) Taniguchi M, Uchinami M, Doi K, Yoshida M, Sasaki H, Tamagawa K, Yang T et. al. Edaravone reduces ischemia-reperfusion injury mediators in rat liver. *J Surg Res* 2007;137(1):69-74.
- 97) Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int* 2004;65(5):1714-23.
- 98) Ergenoglu M, Erbaş O, Akdemir A, Yeniel AÖ, Yildirim N, Oltulu F, Aktuğ H, Taskiran D. Attenuation of ischemia/reperfusion-induced ovarian damage in rats: does edaravone offer protection? *Eur Surg Res* 2013;51(1-2):21-32.
- 99) Evren V, Apaydin M, Khalilnezhad A, Erbas O, Taskiran D. Protective effect of edaravone against manganese-induced toxicity in cultured rat astrocytes. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40(2):563-7.
- 100) Xiong N, Xiong J, Khare G, Chen C, Huang J, Zhao Y et. al. Edaravone guards dopamine neurons in a rotenone model for Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6(6):e20677.

EKLER

EK 1: Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı

EGE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

SAYI: 2011-079
KONU: Onay

29/04/2011

Etik kurulumuza yapmış olduğunuz başvuru doğrultusunda “MANGAN İLE İNDÜKLENEN HÜCRE TOKSİSİTESİNDE MİTOKONDRIYAL HASARIN VE OKSİDATİF STRESİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI” isimli araştırma projeniz değerlendirilmiştir.

Yürütücü: Doç. Dr. Dilek TAŞKIRAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Uzm.Dr. Melda APAYDIN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Uzm. Dr. Vedat EVREN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Proje başvuru formunuzda belirtildiği koşullarda deney hayvanı kullanarak araştırmayı gerçekleştirmeniz kurumumuz tarafından uygun bulunmuştur. Saygılarımla bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Rasih YILMAZ
(E.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı)

Prof. Dr. Süleyman AKKAN

Prof. Dr. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN

Prof. Dr. Gülcihan Mehtap KÖKSAL

Doç. Dr. N. Ülkü KARABAY YAVAŞOĞLU

Özcan NALBANTOĞLU

Prof. Dr. Hüseyin TEZEL

Prof. Dr. Lokman ÖZTÜRK

Doç. Dr. Tansel TANRIKUL

Yrd. Doç. Dr. Gülnur SEVİN

Tingiz ÖZCAN

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı: Melda Apaydın (Arslan)

Doğum Tarihi: 07.09.1968

Ortaöğretim: İzmir Özel Türk Lisesi, 1984, İzmir

Yükseköğretim:

Derece	Bölüm/Prog.	Üniversite	Yıl	Tez Başlığı	Tez Danışmanları
Yüksek Lisans (Tezsiz)	Tıp	EGE ÜNİVERSİTESİ	1984-1990		
Tıpta Uzmanlık	RADYODİAGNOSTİK	İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	1990-1995	Karaciğer Kitle Lezyonlarında Dinamik Nefes Tutmalı Manyetik Rezonans Görüntüleme Yönteminin Tanıya Katkıları.	Prof.Dr. Şefik Güney

'European Qualification in Neuroradiology EQNR ' kapsamındaki

-European Course of Diagnostic and Interventional Neuroradiology

Pierre Lasjaunias European Course of Neuroradiology and Interventional Neuroradiology.

1. 11th cycle – 2nd Course “Tumors and Tumor-like Vascular Lesions” Rome, (Italy), March 25-29, 2011

2. 11th cycle – 3rd Course “Vascular diseases” Tarragona, (Spain) October 28-November 1, 2011

3. 11th cycle- 4th Course “Trauma/ Degenerative/ Metabolic/ Inflammatory Diseases” Milan (Italy), April 12-16, 2012

4. 12th cycle- 1st Course “Anatomy and embryology of CNS” Antalya, (Turkey) November 1-6, 2012

Ulusal ve uluslararası yeterlilik sınavları/ diplomalar

Türk Radyoloji Derneği Yeterlilik sınavı – 2013 Haziran

European Diploma in Neuroradiology - 2013 Eylül

European Diploma in Radiology – 2013 Kasım

AÖF-İktisadi ve İdari Programlar Bölümü- Sağlık Kurumları İşletmeciliği Programı : 2012

Yönetilen Tıpta Uzmanlık Tezleri

Öğrenci İsmi	Tarih	Bitirdiği Tarih	Tez Başlığı
Dr.Ziver Ayata	2005	2006	Boyun lenfadenopatileri’nde renkli-power Doppler USG'nin benign-malign lezyon ayrımında tanıya katkısı
Dr.Evren Aldemir	2008	2009	Manifest karotid arter stenozu olan ya da olmayan vakalarda manyetik rezonans görüntülemeye saptanan iskemik beyin hastalığının Doppler incelemedeki akım hızı, RI değerleri ve plak morfolojileri ile olan ilişkisi
Dr.Emrah Doğan	2008	2009	Kraniyal Manyetik Rezonans Venografi ile normal serebral venöz anatomi ve sık görülen varyasyonların değerlendirilmesi

Projelerde Yaptığı Görevler

Projede Yaptığı Görev: Araştırmacı

Proje Adı: Mangan ile indüklenen hücre toksisitesinde mitokondriyal hasarın ve oksidatif stresin rolünün araştırılması

Proje No: 2011 TIP 082 (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri)

Mesleki kuruluşlara üyelikler:

1. Türk Radyoloji Derneği
2. Türk Manyetik Rezonans Derneği
3. Türk Tabipler Birliği
4. TUBAS (Turkish Society of Brain Research and Neuroscience)
5. ESR (European Society of Radiology)
6. ESNR (The European Society of Neuroradiology)
7. RSNA (Radiology Society of North America)

Ödüller

1. **M. Apaydın**, A. Sarsılmaz, G. Örük, N. Erdoğan, M. Varer, Y. Öksüzler, Uluç E. Graves Oftalmopatiye Doppler US bulguları. 25. Ulusal Türk Radyoloji Kongresinde(27-31 Ekim 2004, Antalya) poster bildirisi olarak sunulmuştur (Mansiyon Ödülü).

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

- A1.** F. Gelal , C. Calli, **M. Apaydin**, G. Erdem. van der Knaap's leukoencephalopathy: report of five new cases with emphasis on diffusion-weighted MRI findings. *Neuroradiology*. 2002;44(7):625-30.
- A2.** **M. Apaydin**, A.Sarsilmaz, C.Calli, N.Erdoğan, M. Varer, E Uluç. Giant Pneumoparotitis. *European Journal of Radiology Extra*, 2004; 52: 17-20.
- A3.** U. Yilmaz, H. Halilcolar, I. Unsal, S. Yapicioglu, Y. Yildirim, **M.Apaydin**. Isolated interrupted inferior vena cava with azygos continuation mimicking paraesophageal lymph node enlargement. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006 Dec;65(4):228- 230.
- A4.** **M. Apaydin**, M.Varer, A.Sarsilmaz, H. Akin. [Thyroid hemiagenesis](#).*European Journal of Radiology Extra*, 2007; 62(3): 65-67.
- A5.** A. Gurbuz A, U. Yetkin, **M. Apaydin**, B. Ozlem: Abdominal Aortic Aneurysm Associated With Renal Carcinoma. *The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008. Volume 11 Number 2.
- A6.** A. Ozelci, U. Yetkin, A. Sarsilmaz, **M. Apaydin**, I. Yurekli, A. Gurbuz: Total Occlusion of Left Internal Carotid Artery Diagnosed in Late Period Following Blunt Cervical Trauma. *The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008. Volume 12 Number 1.
- A7.** **M. Apaydin**, F. Gelal, A. Avcı, C. Adinas , A. Sarsilmaz, M. Varer. Desmoplastic fibroma in humerus. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(5):489-90.
- A8.** **M. Apaydin**, A. Sarsilmaz, M. Varer . Third accessory (supernumerary) intrathoracic right rib. *Surg Radiol Anat*. 2009;31(8):641-3.
- A9.** M. Varer, A. Sarsilmaz, **M. Apaydin**. Hydatid disease of the knee joint: osseous and extraosseous involvement. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(3):371-2.
- A10.** **M. Apaydin**, M. Varer, A. Sarsilmaz, G. Coskun, S. Yildiz, H. Akin. Ectopic thyroid tissue, in the neck region. *Nuklearmedizin* 2009;48(4):N21-3. **A11.** A. Sarsilmaz, M. Varer, **M. Apaydin** , N. Erdogan, E. Uluc . An unusual presentation of a giant frontal mucocoele manifesting with frontal lobe syndrome. *Ann Acad MedSingapore* 2009;38(10):924-5.
- A12.** A. Sarsilmaz, **M. Apaydin**, U. Yetkin, E. Oziz, M. Varer, I. Yurekli, E.Uluc, A. Gurbuz. Portal vein aneurysm due to traumatic etiology. *The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009 Volume 13 Number 1 Issue 1, p13.
- A13.** O. Oztekin, R. Savas, E. Ozan, **M. Apaydin**, O. Yaşar, Z.H. Adibelli. Pineal gland metastasis of auricular squamous cell carcinoma: an unusual case and literature review. *Radiol Oncol* 2009; 43(3): 175-179.
- A14.** O. Oztekin, C. Calli, O. Kitis, Z.H. Adibelli, S.Eren, **M. Apaydin**, M.Zileli, T.Yurtseven. Reliability of diffusion weighted MR imaging in differentiating degenerative and infectious end plate changes. *Radiol Oncol*. 2010;44(2):97-102.

- A15. M. Apaydin**, M. Varer, A. Olmezoglu, O. Oyar. İnttrakraniyal Dural Metastazlarda Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları (Magnetic Resonance Imaging Findings in Intracranial Dural Metastases). Turkish Neurological Sciences 2010; 27(4) : 421-428.
- A16.** A. Sarsilmaz, F. Gelal, **M. Apaydin**, M. Varer, H. Bezircioglu, T. Rezanko. Intraventricular Glioblastoma Multiforme: A Pediatric Case Report. Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2010 Aug;32(6):519-22.
- A17. M. Apaydin**, M. Varer, K.B. Bayram. Partial posterior split cervical spinal cord with Klippel-Feil syndrome. JBR-BTR. 2010 Jan-Feb;93(1):30.
- A18. M. Apaydin**, M. Varer, O. Oztekin. Radiological Considerations in Von Hippel-Lindau Disease: Imaging findings and the review of the literature. Radiol Oncol 2010 Sep;44(3):164-7. doi: 10.2478/v10019-010-0014-z.
- A19.** G Coskun, **M. Apaydin**, M. Varer, A. Sarsilmaz, E. Uluc. Proximal focal femoral deficiency. European Journal of Radiology Extra. 2010; 76: 99-101.
- A20. M. Apaydin**, M. Varer, O. Oztekin. Endolymphatic Sac Tumors: MR Imaging Findings in Two Siblings. IJR 2010; 7(2): 97-100.
- A21.** A.Sarsilmaz, **M. Apaydin**, M. Varer, E. Uluc, V. Degerli, F. Akarca. Disseminated leptomeningeal carcinomatosis; presenting with cauda-equina-konus syndrome. Trakya Tıp Dergisi. 2010; 27 (4): 440-444.
- A22. M. Apaydin**, M. Varer, S. Ayik. Denim Sandblasters' pneumoconiosis. JBR-BTR. 2011 Jan-Feb;94(1):36.
- A23.** A. Sarsilmaz, M. Varer, G. Coskun, **M. Apaydin**, O. Oyar. Partial achilles tendon rupture presenting with giant hematoma; MRI findings of 4 year follow up. Foot (Edinb). 2011 Dec;21(4):204-6.
- A24. M. Apaydin**, M. Varer, G. Coskun, U. Yetkin. The Macaroni Sign. JBR-BTR. Sep-Oct;94(5):297.
- A25. M. Apaydin**, K.B. Bayram, M. Varer, A. Oygün, G. Sezgin. "Hypermobility Coccyx Syndrome", JBR-BTR 2012;95(1):30.
- A26.** O.Oyar, E.E. Akkoç , **M. Apaydin**, Sarsilmaz A, Mete BD, Gelal F. Varer M. Rutin Lomber Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntülemeye Rastlantısal Geçişsel Vertebra Görülme Sıklığı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(4):932- 937.
- A27.** E. Aldemir, **M. Apaydin**, M. Varer, E. Uluç, "Echogenicity of carotid plaques and cerebrovascular events." . J Clin Ultrasound 2012;40(7):399-404.
- A28.** N. Erdogan , E. Bulbul, M.Songu,E. Uluç., K.Onal, **M. Apaydin**, H. Katilmiş, "Puffed-cheek computed tomography: A dynamic maneuver for oral cavity tumors.", Ear Nose Throat J 2012; 91(9):383-4, 386.

A29. S Cingoz , RB van der Looij, E Kurt, **M Apaydin**, I Akkol, MH Ozgen. A novel missense mutation (N78D) in a family with von Hippel-Lindau disease with central nervous system haemangioblastomas, pancreatic and renal cysts. Fam Cancer 2013; 12(1): 111- 117.

A30. **M Apaydin**, S O. Ayik, G. Akhan, S. Peker, Engin Uluç. The carotid intima-media thickness in patients with habitual simple snoring and obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome. Journal of Clinical Ultrasound 2013 Mar; DOI:10.1002/jcu.22040.

A31. **M. Apaydin**, V. Evren, O. Erbaş, C. Callı, G. O. Peker, D. Taskiran. The use of manganese-enhanced MRI for the evaluation of neurodegenerative changes in a rat model of kainic acid-induced excitotoxicity. Diagn Interv Radiol. 2013 Sep-Oct;19(5):349-54.

A32. **Apaydin M**, Varer M, Kalayci OT, Gelal F, Koruyucu MB. Large occipital nerve (Arnold's nerve) schwannoma. JBR-BTR. 2013 Jul-Aug;96(4):261.

A33. Tugce Ozlem Kalayci, Melda Apaydin, Fitnet Sönmezgöz, Sinan Çalık, Melike Bedel Koruyucu. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Findings of Kidneys with Obstructive Uropathy: Differentiation between Benign and Malignant Etiology. The Scientific World Journal Volume 2014 (2014), <http://dx.doi.org/10.1155/2014/980280>.

A34. F. Gelal, L. Karakas, A. Sarsılmaz, K. Yucel, C. Dundar, **M. Apaydin**. Capillary telangiectasia of the brain: Imaging with various magnetic resonance techniques. JBR–BTR, 2014, 97: 0-00.

A35. Evren V, **Apaydin M**, Khalilnezhad A, Erbas O, Taskiran D. Protective effect of edaravone against manganese-induced toxicity in cultured rat astrocytes. Environ Toxicol Pharmacol 2015;40(2):563-7.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

B1. F. Gelal, **M. Apaydin**, C. Calli, G. Erdem, M. Varer, E. Uluc, European Society of Head and Neck Radiology 14 th Annual Meeting and Refresher Courses, European Society of Neuroradiology 11th Advanced Course and xxvii Congress konferansı dahilinde "Neuroradiology 43, supplement" bildiri kitapçığındaki "Van der Knapp leukoencephalopathy: CT, MRI, MR spectroscopy and diffusion weighted MRI findings.", P106, 102 pp., Ancona, Italy (İtalya), Eylül 2001

B2. N. Erdogan, E. Bülbül, B. Vidinli , **M Apaydin**, E. Uluç ,Ö. Demirtas
, European Congress of Radiology (ECR) konferansı dahilinde "2004 Final Programme Supplement 2 to Volume 14" bildiri kitapçığındaki "Superiority of Distanced Cheek CT Studies in Detecting the Presence and Extention of Malignant Tumors of the Oral Cavity", 444 pp., Vienna, Austria (Avusturya), Mart 2004

B3. M. Apaydin, A. Sarsilmaz , M. Varer, B. Vidinli, N. Erdogan, E. Uluc, 20th Congress of the European Rhinologic Society and 23th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose konferansı dahilinde "Abstract Book" bildiri kitapçığındaki "Cementossifying fibroma of the ethmoid sinüs presenting with exophthalmus.", p-089, 306 pp., İstanbul, Türkiye, Haziran 2004

B4. F. Sahin, M. Varer, A. Sarsilmaz, G.Oruk, **M. Apaydin**, E. Uluc, 8.th European Congress of endocrinology incorporating the British Endocrine Societies konferansı dahilinde "Abstract" bildiri kitapçığındaki "The diagnostic value of Doppler ultrasonography in determining the malignancy potential of thyroid nodules", 826 pp., Glasgow, UK(İngiltere), Nisan 2006

B5. M. Varer, A. Sarsilmaz ,G. Oruk , H. Akin, **M. Apaydin**, E.Uluc, 8.th European Congress of endocrinology incorporating the British Endocrine Societies konferansı dahilinde "Abstract" bildiri kitapçığındaki "Congenital thyroid hemiagenesis in association with multinodular goitre: a case report", 831 pp., Glasgow, UK(İngiltere), Nisan 2006

B6. G.O.Peker, **M. Apaydin**, D.Taskiran, American Neuroethics Society Congress konferansı dahilinde "The American Journal of Bioethics" bildiri kitapçığındaki "Neuroethical considerations in the Context of a non-clinical case of a Von Hippel Lindau Syndrome which was suggested by neuroimaging", 57 pp., Washington, ABD, 2009

B7. M. Apaydin, E. Dilek, C.Vergin , A. Sarsilmaz, M. Varer, G. Coskun, M. Koruyucu, 46th Annual Meeting of European Society of Paediatric Radiology konferansı dahilinde "Pediatric Radiology, 2009, Volume 39, Supplement 3" bildiri kitapçığındaki "The Value of Diffusion Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cured Acute Lymphoblastic Leukemia", P98, 598 pp., İstanbul, Türkiye, 31 Mayıs-4 Haziran, 2009

B8. G. Coskun, **M. Apaydin**, A. Sarsilmaz, M.Varer, E. Uluc, 46th Annual Meeting of European Society of Paediatric Radiology konferansı dahilinde "Pediatric Radiology, 2009, Volume 39, Supplement 3" bildiri kitapçığındaki "A case with proximal femoral focal deficiency and fibular agenesis", P79, 572 pp., İstanbul, Türkiye, 31 Mayıs-4 Haziran, 2009

B9. M. Apaydin, M. Varer, A. Sarsilmaz, N. Erdogan, E.Uluc , O.Oyar, 34th European Socieity of Neuroradiology Annual Meeting. konferansı dahilinde "Neuroradiology,Vol 51(1)" bildiri kitapçığındaki "Imaging findings of Von-Hippel-Lindau Disease with regarding of a family", 127 P3:78 pp., Athens, Greece (Yunanistan), 17-20 Eylül 2009

B10. M. Apaydin, M. Varer, A. Sarsilmaz, G. Coskun, E. Uluc, O. Oyar, 34th European Society of Neuroradiology Annual Meeting konferansı dahilinde "Neuroradiology. Vol 51(1)" bildiri kitapçığındaki "Endolymphatic sac tumors in Von Hippel Lindau Disease: MR imaging findings", 136 P4:107 pp., Athens, Greece (Yunanistan), 17-20 Eylül 2009

B11. A.Sarsilmaz, M. Varer, **M. Apaydin**, G.Coskun , F. Gelal, O. Oyar , E.Uluc, 34th European Socieity of Neuroradiology Annual Meeting konferansı dahilinde "Neuroradiology.

Vol 51(1)" bildiri kitapçığındaki "Intraventricular glioblastoma multiforme: a pediatric case report.", 160 P9:172 pp., Sep 2009.Athens, Greece (Yunanistan), 17-20 Eylül 2009

B12. M. Varer, **M. Apaydin**, A. Sarsilmaz, Y. Ozturk, S. Derici, 34th European Society of Neuroradiology Annual Meeting konferansı dahilinde "Neuroradiology. Vol 51(1)" bildiri kitapçığındaki "Magnetic Resonance Imaging Findings of carbonmonoxide intoxication cases", 120 P3:59 pp., Athens, Greece (Yunanistan), 17-20 Eylül 2009

B13. G.Coskun, **M. Apaydin**, M.Varer, A. Sarsilmaz, E. Uluc, O.Oyar, 7th Balkan Radiology Congress konferansı dahilinde "Abstract" bildiri kitapçığındaki "Hypertrophic Musculus Pectoralis Major:Cases Which mimic a breast mass", p29 pp., İstanbul, Türkiye, 18-22 Kasım 2009

B14. A. Sarsilmaz, **M.Apaydin**, U.Yetkin, E.Öziz, M.Varer, İ.Yürekli, E.Uluç ve A.Gürbüz, Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (IJTCVS) konferansı dahilinde "Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (IJTCVS), Volume:26, Number:1, Jan-March 2010, 1" bildiri kitapçığındaki "Portal vein aneurysm due to traumatic etiology", Page:99, Abstract no: 172 pp., New Delhi-India (Hindistan), 26 Şubat- 1 Mart 2010

B15. **M. Apaydin**, M. Varer, N. Erdogan, O.Oyar, E. Uluc, European Congress of Radiology konferansdahilinde "EPOS" bildiri kitapçığındaki "Intracranial Dural Metastases", C-3382 pp., Vienna, Austria (Avusturya), Mart 2010

B16. **M. Apaydin**, M. Varer, S. Ayik, U. Yetkin, Abstracts for 20th World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons & the 6th Global Forum on Humanitarian Medicine in Cardiology and Cardiac Surgery konferansı dahilinde "The Heart Surgery Forum-Cilt 13(Suppl.II)" bildiri kitapçığındaki "Right aortic arc and left aberrant subclavian artery with thyroid gland hemigenesis.", S163-4(P) pp., Chennai, India (Hindistan), Ekim 2010

B17. A.Ozelci, U.Yetkin, A.Sarsilmaz, **M. Apaydin** , I. Yurekli, A. Gurbuz, Emergency Medicine Association of Turkey, The 2nd EurAsian Congress on Emergency Medicine “ 2nd EACEM” konferansı dahilinde "Emergency Medicine: The Speciality That Bridges Continents”, Abstract Book," bildiri kitapçığındaki "An unusual etiological factor in occlusion of the carotid artery: Blunt Trauma", S259(PP-263) pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2010

B18.U.Yetkin, O. Aslan, B. Ozlem, T. Gunes, **M. Apaydin**, İ. Yurekli, A.Gurbuz, Emergency Medicine Association of Turkey, The 2nd EurAsian Congress on Emergency Medicine “ 2nd EACEM”, Emergency Medicine: The Speciality That Bridges Continents” konferansı dahilinde "Abstract Book, Category:Clinical Decision Making," bildiri kitapçığındaki "A case with pelvic ectopic kidney that was misdiagnosed as aneurysm of right common iliac artery suitable for endovascular repair.", S86-7(PP-041) pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2010

B19. U.Yetkin, T. Gunes, **M. Apaydin**, I. Yurekli, A. Gurbuz, 20th World CongressWorld Society of Cardio-Thoracic Surgeons konferansı dahilinde "Abstracts of 20th World CongressWorld Society of Cardio-Thoracic Surgeons The Heart Surgery Forum Issue" bildiri

kitapçığıındaki "Concomitant severe abdominal aortic stenosis and bilateral iliac artery aneurysm.", Volume 13, Supplement 2, S2 - S173 pp., Chennai, India (Hindistan), Ekim 2010

B20. M. Apaydin, V. Evren, D.Taskiran , C.Calli, G.O. Peker, ESMRMB 2011 Congress konferansı dahilinde "ESMRMB 2011 Congress Meeting Guide" bildiri kitapçığıındaki "Use of manganese-enhanced MRI for evaluation of neurodegenerative changes after kainic acid injection in rats", 97, P462 pp., Leipzig, Germany (Almanya), 6-8 Ekim, 2011

B21. U. Yetkin, O. Gokalp, M. Bademci, N. Karakas, K. Ergunes, I. Yurekli, M. Apaydin, N. Alp, G. Koker, A. Gurbuz. 'Abstracts of 61st International Congress of the European Society of CVS and ES/ ESVS' " Iatrogenic pseudoaneurysm after brachial arterial catheterization in a case undergoing endovascular stent grafting due to aneurysm of abdominal aorta", Volume 53, Supplement 1, P 0294, 128 pp, Dubrovnik (Croatia), Nisan 2012

B22. A. Gurbuz, K. C. Ceylan, U. Yetkin, H. Yasa, M.Apaydin, T. R Atasever, M.T. Ozyop. Abstracts of 20th annual meetings ASCVTS. A giant solitary tumor located intraparenchymally in left upper pulmonary lobe at anterior mediastinum. P T72, Bali (Indonesia), March 2012.

B23. A. Gurbuz, E. Celik, I. Yurekli, B. Ozcem, M.Apaydin, A. Sahin, H. Yasa, A. Gurbuz. Abstracts of 20th annual meetings ASCVTS. A rare etiological factor of diplopia developed during early postoperative period in a senile case with significant left main disease undergoing emergency coronary bypass surgery: left parasellar meningioma. P A95, Bali (Indonesia), March 2012.

B24. O.T. Kalayci, M. Apaydin, F. Sonmezgoz, S. Calık, M. Koruyucu. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings of kidneys with obstructive uropathy: differentiation between benign and malign etiology C-1990. ESR 2013.

C. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler :

Yok.

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

D1. M.Apaydin , M. Akpınar , Ş. Güney , M. Varer. AIDS olgularındaki pneumocystis carinii pnömonisinde konvansiyonel akciğer radyogram bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 1996; 2: 37-40.

D2. E.Pakdemirli , A. Sever, O. Can , I. Oran , M. Varer , M. **Apaydin** . MRG ile 3 hemartroz olgusunun değerlendirilmesi . Yeni Tıp dergisi, 1996; 3:100-102.

D3. M. Apaydin, M. Akpınar , M. Varer , E. Uluç E. Dört AIDS olgusundaki akciğer enfeksiyonbulguları. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2000; 38:111-115

D4. M.Varer, M. Apaydin, B. Vidinli , E. Uluç. Motor Mental Retardasyonda MRG' nin Yeri . İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2000; 38: 83-88.

- D5.** A. Apaydın , M. **Apaydın** , F. Okur , A. Telli. İzole İliak Arter Anevrizması. Van Tıp Dergisi, 2001; 8: 71-72.
- D6.** F. Gelal , **M. Apaydın** , C. Callı , G. Erdem , M. Varer , E. Uluç. Van der Knapp lökoensefalopatisi: BT, MRG, MR spektroskopi ve difüzyon MRG bulguları. Tanı ve Girişimsel Radyoloji, 2001; 7:446-451.
- D7.** M.Varer , **M. Apaydın** , B. Vidinli , E. Uluç. Bir Medullo oblongata schwannomu olgusu. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2002; 40: 13-16
- D8.** M. Varer , **M. Apaydın** , B. Vidinli , İ. Aslın , N. Erdogan. Neonatallerde gestasyonel yaş değerlendirilmesinde serebellar boyutların ultrasonografik olarak saptanmasının yeri . İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2003 ; 4: 5-9
- D9.** E. Şahin , F. Elçin , Ş. Örgüç , C. Dündar , **M. Apaydın** , E. Uluç. Subjektif Nörolojik yakınmaları Nedeni ile Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme inceleme yapılan hastalarda MRG Bulguları. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2003; 41: 261-265.
- D10.** **M. Apaydın** , M. Varer , N. Uran , A.Sarsılmaz, E. Uluç. X'e bağlı adrenolökodistrofide hastalığın ilerlemesinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile değerlendirilmesi. İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi, 2005;15: 67-71.
- D11.** S. Uçar, M. Varer, B. Dirim , **M. Apaydın** , M. Dirik , E. Uluç. Torakolomber vertebra kırıklarında spinal kanal daralması ile nörolojik yaralanma arasındaki ilişki. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2005; 19:7-15
- D12.** E.Baba , **M. Apaydın** , N.Erdogan , M. Varer , M. Dirik , A. Sarsılmaz , E. Uluç. Larinks kanserlerinde bilgisayarlı tomografik T evreleme ile histopatolojik evrelemenin karşılaştırılması . DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2005; 19: 15-19
- D13.** C. Calli, S. Oncel, E. Pinar, E. Güclü, A. Calli, **M. Apaydın** , "Castleman's disease of the cervical region: a case report", Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2005;14(1-2):35-8. Turkish. PubMed PMID: 16227722.
- D14.** **M. Apaydin**, Ç. Çalli, B. G. Yardim , A. Sarsilmaz, M. Varer, E.Uluç, "A rare cause of exophthalmos: cemento-ossifying fibroma", Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg_, 2008 May-Jun;18(3):185-7. PubMed PMID: 18985003.
- D15.** G. Saban, **M. Apaydın** , S. Aksit , E. Kalkan , M. Dirik . Kontrastsız spiral bilgisayarlı tomografinin (BT) akut apandisit tanısındaki yeri. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2005; 19: 141-147
- D16.** S.Aksit, **M. Apaydın**, L. Yurdakul, S. Eğrilmez , I.Y. Kıyıcı. Romatoid Artritli Hastalarda Akciğer Parankim Tutulumunda Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografinin Yeri. İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi, 2006; 16: 137-144

- D17. M. Apaydın**, M. Bozkurt, M. Akcaoglu, M. Varer , A. Sarsılmaz . Kesitsel radyolojik incelemelerde karşılaşılan vena kava inferior devamsızlığı anomalisi ve muhtemel embriyolojik kökenleri. Damar Cerrahisi Dergisi. 2007;16: 25-30
- D18. A. Sarsılmaz**, P. Balcı, M. Celiloglu, S. Karazincir, M. Varer, **M. Apaydın**. Menapozda hormonal replasman tedavisi ;mammografik bulgulardaki değişiklikler. Meme Sağlığı Dergisi, 2009; 5: 18-24
- D19. Z.Ayata**, **M. Apaydın**, M. Varer, A. Sarsılmaz, C. Calli, T. Rezanko, "Differential diagnosis in cervical lymphadenopathies: efficacy of B-mode, color and power Doppler ultrasonography", Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2009 Jul-Aug;19(4):173-8.Turkish. PubMed PMID: 19860630.
- D20. C. Calli**, E: Pınar, S. Oncel, K. Imre, **M. Apaydın** . Michel aplazisi ve monodini displazisi birlikteliği. Türk Otolarengoloji Arşivi (Turk Arch Otolaryngol) 2010; doi:10.2399/tao.06.027
- D21. G. Çoşkun** , M. Varer, A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, O. Oyar, A. Oygün . İdiopatik granülomatöz mastit: Medikal tedavi gören beş olgu. Ege Tıp Dergisi 2010; 49(2): 139-144.
- D22. A. Sarsılmaz**, **M. Apaydın** , M. Varer, G. Çoşkun , A. Ölmezoğlu , O. Oyar, E. Uluç. Servikal bölge yumuşak dokuda şişlik ile ortaya çıkan, spinöz elemandan kaynaklanan kemik metastazı. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2010: 48; 21-23.
- D23. M. Apaydın**, S. Ayık , M.Varer, U. Yetkin. Right aortic arc and left aberrant subclavian artery with thyroid gland hemigenesis. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2010: 48; 41-42.
- D24. U. Yetkin** , O. Aslan , B. Özçem , T. Güneş , **M. Apaydın** , A. Gürbüz. Endovasküler Onarım Planlanan Sağ Ana İliyak Arter Dev Anevrizması Olarak Yanlış Tanılandırılan Pelvik Ektopik Böbrek Olgusu. MNG Kardiyoloji, 2010: 17; 314
- D25. E. Kalkan** , **M. Apaydın** , M. Varer, T. Sandıkcıoğlu , S Akşit . Diffüz otoimmün tiroid hastalıklarının ayırıcı tanısında inferior tiroidal arter doppler ultrasonografi ölçümlerinin tanı değeri . İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2010: 48(1); 11-4
- D26. U. Yetkin**, T.Güneş, **M.Apaydın**, İ.Yürekli , A.Gürbüz, "Concomitant severe abdominal aortic stenosis and bilateral iliac artery aneurysms", İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi , 120-121 pp., 2010
- D27. A. Sarsılmaz**, M. Varer, **M. Apaydın** , G. Çoşkun , O. Oyar , E. Uluç . Kompresif nöropatiye neden olan derin palmar yerleşimli dev lipom. Adnan Menderes Tıp Fak. Dergisi, 2011: 12; 53-55
- D28. U. Yetkin** , O. Gökalp , M. Bademci , N. Karakaş , K. Ergüneş , **M. Apaydın**, A Gürbüz. Abdominal aort anevrizmasına yönelik endovasküler stentleme onarımı uygulanan

olguda brakial arter kateterizasyonu sonrası gelişen iyatrojenik psödoanevrizma. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2011:49; 39-41.

D29. U. Yetkin, E. Çelik, İ. Yürekli, B. Özdemir, **M. Apaydın**, A. Şahin, H. Yaşa. Acil Koroner Bypass uygulanan ciddi ana koroner hastası senil olguda ameliyat sonrası erken dönemde bulgularan diplopi semptomunun nadir etmeni: sol parasellar menejiom. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2012: 50; 33-35.

D30. A. Gürbüz, K.C. Ceylan, U. Yetkin, H. Yaşa, **M. Apaydın**, T.A. Rezanko, M.T. Öztop. Ön Mediastende sol akciğer üst lobuna intraparakimal yerleşim gösteren dev soliter fibröz tm. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2012: 50; 29-32.

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1. M.Apaydın, M. Varer, S. Güney, RAD' 95 Tıbbi Görüntüleme ve Girişimsel Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Son duyuru ve program" bildiri kitapçığındaki "Atipik bir hepatik adenoma", 130 pp., Ankara, Haziran 1995

E2. M. Varer, **M. Apaydın**, M. Durdu , S. Güney, RAD' 95 Tıbbi Görüntüleme ve Girişimsel Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Son Duyuru ve Program" bildiri kitapçığındaki "Nörofibromatozis Tip 1 ve Tip 2'de radyolojik değerlendirme", 219 pp., Ankara, Haziran 1995

E3. M. Varer, **M. Apaydın**, B. Dirim , E. Uluc , F. Eren , S. Güney S, 15. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Sözlü/Poster bildiri özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Medullo oblongotada schwannoma olgusu", P210 192 pp., Nevşehir, Türkiye, Ekim 1996

E4. M. Varer, **M. Apaydın**, B. Vidinli, E. Uluç, 4. Tıbbi Görüntüleme ve Girişimsel Radyoloji Kongresi 1999 konferansı dahilinde "Turk J Diagn intervent Radiol 1999; 5 (Suppl.1)" bildiri kitapçığındaki "Epileptik hastalarda etyolojinin araştırılmasında MRG ve BT'nin tanıya katkısı", P731 E127 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 1999

E5. E.Uluç, N. Erdoğan, B.Vidinli, **M. Apaydın**, K. Onal, S. Yigit, 1. Ulusal Manyetik Rezonans Kongresi konferansı dahilinde "Sözlü ve Poster Bildiri Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Bronş epiteli ile dşeli nadir bir lingual kist olgusu", P78 61 pp., İzmir, Aralık 2000

E6. M. Apaydın, M. Varer, M. Akpınar, E. Uluç, 17.Türk Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Sözel ve Poster Bildiri Özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Dört AIDS olgusundaki akciğer enfeksiyonu direkt radyogram bulguları", 015t 125 pp., İstanbul, Türkiye, Ekim 2000

E7. M. Avcı, N. Erdoğan, **M. Apaydın**, E. Uluç, G. Erdem, TURKRAD 2001 22. Türk Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Sözlü bildiri ve poster özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Laringosel ile larinks malign tümörleri arasındaki ilişkinin radyolojik olarak incelenmesi ve patolojik korelasyon", P136 E63 pp., Antalya, Türkiye, 2001

- E8.** M.Varer, M. Avcı, A. Roditi, **M. Apaydın**, E. Uluç, TURKRAD 2001 22. Türk Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Sözlü bildiri ve poster özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Dizde kemik , eklem ve yumuşak dokuyu tutan kist hidatik olgusu", P926 E237 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2001
- E9.** **M.Apaydın**, M. Varer, Uluc E., 22. Ulusal Radyoloji Derneği Konferansı konferansı dahilinde "Sözlü bildiri ve poster özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "X'e bağlı adrenoleukodistrofide hastalığın ilerlemesinin kontrastlı MRG ile değerlendirilmesi", P275 E91 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2001
- E10.** **M. Apaydın**, N. Erdogan, Ç. Çallı, E. Uluç, 22. Ulusal Radyoloji Konferansı konferansı dahilinde "Sözlü bildiri ve poster özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Pnömotorid", P148 E66 pp., Antalya Türkiye, Ekim 2001
- E11.** E. Şahin, **M. Apaydın** , E. Uluç, TURKRAD 2002 23. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Baş ağrılı ve vertigolu hastalarda kranyal MRG bulguları", P83 E 118 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2002
- E12.** E. Kalkan, G.Saban, **M. Apaydın**, TURKRAD 2003 24. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Perfore apendisitte opaksız spiral BT bulguları", Ps-019 E105 pp., Ankara, Türkiye, Ekim 2003
- E13.**Y. Öksüzler, N. Erdogan, A. Sarsılmaz, B. Vidinli, **M. Apaydın**, E. Uluç, A. Yıldırım, TURKRAD 2004 25. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Persistan timofaringeal duktus kisti", P-601 285 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2004
- E14.** **M. Apaydın**, A. Sarsılmaz, G.Örük, N. Erdoğan, M. Varer, Y. Öksüzler, E. Uluç, TURKRAD 2004 25. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Graves oftalmopatiye Doppler US bulguları", P-309 200 pp., Antalya, İzmir, Ekim 2004
- E15.** M.Varer, S. Uçar, B Vidinli, **M. Apaydın**, E Uluç, TURKRAD 2004 25. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Torakolomber vertebra kırıklarında spinal kanal daralması ile nörolojik yaralanma arasındaki ilişki", P-370 217 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2004
- E16.** G. Örük, A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, M. Polat, O. Küçükşahin, E. Mantar, İ. Öktem, 28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları kongresi konferansı dahilinde "Program ve Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Graves oftalmopatiye Doppler ultrason ve Galyum sintigrafi bulguları arasındaki korelasyon", p-076, 161 pp., Antalya, Türkiye, Eylül 2005
- E17.** E. Esi, C.Özcan, E. Uluç, B.Dirim, **M.Apaydın**, TURKRAD 2005 26. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Türk Radyoloji Bülteni" bildiri kitapçığındaki "Serebral manyetik rezonans incelemelerde ;T2A serilerde tanımlanamayan hiperintens beyaz cevher

lezyonları bulunan olguların, karotid vertebral arter sistemlerindeki hız değerlerinin anlamlılığı açısından Doppler USG ile değerlendirilmesi", P-229 161 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2005

E18. S.Aksit, **M. Apaydın**, A. Sarsılmaz, M. Varer, TURKRAD 2005 26. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Romatoid artritinin akciğer tutulumu; yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları", P-345 E193 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2005

E19. E.Pınar, Ç. Çallı, S. Öncel, K. İmre, E. Güçlü, **M. Apaydın**, 28. Türk Ulusal Otorinolarenoloji ve Baş- Boyun Cerrahisi Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Bilateral michel aplazisi ve mondini malformasyonu birlikteliği", E143, 191 pp., Antalya, Türkiye, Mayıs 2005

E20. E. Esi, G. İlhan, M. Varer, E. Uluç , M. Cirit, A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, TURKRAD 2006 27. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Hemodiyaliz öncesi üst ekstremitte vasküler yapılarının yüksek rezolüsyonlu gri skala ve renkli doppler ultrasonografi ile haritalanması ve girişim planına etkisinin değerlendirilmesi (Sözlü bildiri olarak sunuldu)", SB 100 100 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2006

E21. A. Erbay, E. Kazancı, **M. Apaydın**, B. Yılmaz, E. Dilek, N. Uran, C. Vergin, 6. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Akut lenfoblastik lösemi olgularında santral sinir sistemi manyetik rezonans görüntüleme bulguları", P80,118 pp., Bursa, Türkiye, Mayıs 2007

E22. A. Erbay, E. Kazancı, **M. Apaydın**, B. Yılmaz, D. Tırak, A. Kaygusuz, N. Uran, C. Vergin, 6. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Orak hücreli anemi hastalarında serebrovasküler olaylar", P123,153 pp., Bursa, Türkiye, Mayıs 2007

E23. **M. Apaydın**, A. Apaydın, A. Sarsılmaz, M Varer, 13. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "Damar Cerrahi Dergisi Kongre Özel Sayısı/Supplement:1, cilt:16" bildiri kitapçığındaki "Kesitsel radyolojik incelemelerde karşılaşılan vena kava inferior devamsızlığı anomalisi ve muhtemel embriyolojik kökenleri", P45,95 pp., Antalya, Türkiye, Mayıs 2007

E24. Ö. Sönmez, Ş. Yıldız, M. Varer, A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, A. Roditi, E. Uluç, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "İnvaziv lobüler karsinoma: Mamografik ve ultrasonografik bulguları", P-548,E297 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2007

E25. Z. Ayata, **M. Apaydın**, M. Varer , N. Erdoğan, A. Sarsılmaz, E. Uluç E, E. Esi, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri

kitapçığındaki "Boyundaki LAP'larda benign malign ayrımında renkli –power Doppler usg'nin yeri", P-155, E164 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2007

E26. S.Yıldız, ö.Sönmez, M. Varer, A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, Ö.Yücel, E. Uluç, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Memenin nadir tümörü, schwannoma: olgu sunumu", P: 547, E297 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2007

E27. A.Sarsılmaz, **M. Apaydın**, N. Erdoğan, F. Gelal F, M. Varer, Ö. Sönmez , E. Uluç, T. Rezanko, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Soliter retinal pilositik astrositom: Manyetik rezonans görüntüleme bulguları.", P-167, E168 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2007

E28. A.Sarsılmaz, **M. Apaydın**, N. Erdogan, M. Varer, Ö. Boran, E. Akay E, E. Uluç, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Ekzoftalmus ve frontal sinus kaynaklı dev mukosel", P-169, E169 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2007

E29. M. Varer, Ş. Yıldız, **M. Apaydın**, N. Erdoğan, E. Uluç, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Ektopik yerleşimli tiroid dokusu", P-201, E179 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2007

E30. **M. Apaydın**, A. Sarsılmaz , M. Varer, S. Yıldız, K.Yücel , E. Uluç, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Bifid intratorasik kosta anomalisi", P-748, E362 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2007

E31. A.Sarsılmaz , F. Gelal , **M. Apaydın**, E. Uluç, F. İlhan, S. Bora, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "İzole olarak baker kistinde izlenen idyopatik synovial kondromatozis: 2 olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi", P-489, E278 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2007

E32. **M.Apaydın** , F. Gelal, A. Sarsılmaz, A. Avcı, C. C. Adınas , M. Varer, Ö. Sönmez, E. Uluç, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Kemiğin desmoid tümörü", P-492, E279 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2007

E33. M. Varer, Ş. Yıldız,Ö. Sönmez, A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, A. Roditi, E. Uluç, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "28. Ulusal Radyoloji Kongresi E-poster" bildiri kitapçığındaki "Medüller meme karsinomu: Mamografik ve ultrasonografik bulguları.", P-549, E297 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2007

E34. A. Gürbüz, U.Yetkin, **M.Apaydın** , B.Özcem, Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 10.Ulusal Kongresi konferansı dahilinde "Cilt 16(4-Suppl. 1)" bildiri kitapçığındaki ""Renal Karsinomla Eş Zamanlı Bulgulanan Abdominal Aort Anevrizması",", S261(EP-002) pp., Çeşme, İzmir,Türkiye, 2008

- E35.** E. Aldemir, **M. Apaydın**, F. Gelal , A. Sarsılmaz, E. Uluç , O. Cancuri, 29. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Manifest Karotid Arter Stenozu olan ya da olmayan vakalarda MRG'de saptanan iskemik beyin hastalığının Doppler incelemedeki akım hızı, RI değerleri ve plak morfolojileri ile olan ilişkisi", P-548, E395 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2008
- E36.** N. Erdoğan, N.K. Özenler, B. Dirim, E. Uluç, **M. Apaydın** , A. Özgür, D. Etit, 29. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Major tükrük bezi kanallarını görüntülemeye noninvaziv bir yöntem: MR siyalografi", P-203, E230 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2008
- E37.** N.Erdogan, **M. Apaydın**, E. Uluç , A. Sarsılmaz, M. Varer, E. Aldemir, E. Doğan, 3. Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri kitabı" bildiri kitapçığındaki "Bilateral ve simetrik olarak orbita, sinonazal kavite ve maksillofasiyal bölgede izole ektranodal tutulum gösteren Rosai- Dorfman hastalığı; yeni bir antite mi?", P-056, 79 pp., Ankara, Türkiye, Mayıs 2008
- E38.** Ş.Yıldız , M. Varer M, Ö.Sönme , **M. Apaydın** , A. Sarsılmaz, G. Çoşkun, E. Uluç, İstanbul Meme Kanseri Konferansı ve Ulusal Meme Kanseri Konsensus Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma ve Bildiri Özeti Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Memede Malign Melanom Metastazı", p.60 (Referans No:125) pp., İstanbul, Türkiye, Ekim 2008
- E39.** A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, M. Varer, B. Dirim, N. Erdoğan, E. Uluç, A. Tekeşin, 29.Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Subkutanöz dokudan kaynaklanan osteosarkom, Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi", P-413, E332 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2008
- E40.** A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, M. Varer, F. Gelal, E. Uluç, E. Aldemir, E. Doğan, 29.Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Kompresif nöropatiye neden olan derin palmar yerleşimli dev lipom", P-408, E330 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2008
- E41.** A. Sarsılmaz, F. Gelal , B. Dirim, **M. Apaydın**, M. Varer, U. Özelçin, M. Yalçınkaya , E. Uluç, 3. Türk Manyetik Rezonans Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Vertebrobaziler Arteriyal Sistem Patolojilerinde Manyetik Rezonans Anjiyografi", P-084 107 pp., Ankara, Türkiye, Mayıs 2008
- E42.** M. Gayaf, I. Karasu, B. Şahin, N. Aksel, A. Ozsöz, **M. Apaydın**, TÜSAD 31. ULUSAL KONGRESİ konferansı dahilinde "TÜSAD 31. Ulusal Kongresi Solunum 2009 Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Beyin Metastazı Saptanmasında Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yönteminin Karşılaştırılması", EP-184, 58 pp., Antalya, Türkiye, Ekim, 2009
- E43.** E. Doğan, **M.Apaydın**, A. Sarsılmaz, M. Varer, G. Coskun, E. Uluç, O. Oyar, 30. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri

kitapçığındaki "Serebral venöz ve dural sinüs anatomik varyasyonları", SB-183 (E-161) Sözlü Sunum pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2009

E44. M. Apaydın, M. Varer, A. Sarsılmaz , G. Coskun., 30.Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Siyatik sinir bulgusu ile ortaya çıkan sakral kist hidatik", P-0840 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2009

E45. G. Coşkun , A. Sarsılmaz , M. Varer , **M. Apaydın** , N. Erdoğan., 30. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Program ve Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "İdiopatik granülatöz mastit", P-0659 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2009

E46. M. Yalçınkaya, M.Varer, G. Coşkun, F. Gelal, **M. Apaydın**, O. Oyar, 4. İstanbul Meme Kanseri Konferansı konferansı dahilinde "Sunum ve Posterler" bildiri kitapçığındaki "Dens meme tapısına sahip yüksek risk grubundaki olgularda meme görüntülenmesinde manyetik rezonans incelemenin ultrasonografi ve mamografiye katkısı", P04, 196 pp., İstanbul, Türkiye, Nisan 2010

E47. Ö. Sönmez, M. Varer, **M. Apaydın**, Ş. Yıldız, A. Sarsılmaz, E. Uluç, 4. İstanbul Meme Kanseri Konferansı konferansı dahilinde "Sunum ve Posterler" bildiri kitapçığındaki "Renkli doppler ultrasonografinin meme kitlelerinde tanıya katkısı", p01, 193 pp., İstanbul, Türkiye, Nisan 2010

E48. A. Sarsılmaz , F. Gelal , G. Coşkun , M. Varer, **M. Apaydın** , O. Oyar , 31. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Özet E-Poster" bildiri kitapçığındaki "Servikotorasik düzeyde diffüz tutulum gösteren primer spinal glioblastoma multiforme", P281 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2010

E49. G. Coskun, A. Sarsılmaz, M. Varer , **M. Apaydın**, N. Erdogan, 31. Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Özet E-Poster" bildiri kitapçığındaki "Over karsinomlu olguda intramammar lenf nodu metastazi", P090 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2010

E50. G. Coşkun, M. Varer, A. Sarsılmaz, **M. Apaydın**, A. Tekeşin, O. Oyar, 4. İstanbul Meme Kanseri Konferansı konferansı dahilinde "Sunum ve Posterler" bildiri kitapçığındaki "Aynı olguda paget, müsinöz, invaziv duktal karsinom", P17, 211 pp., İstanbul, Türkiye, Nisan 2010

E51. A. Gürbüz, K.C.Ceylan, U.Yetkin, H.Yaşa, **M.Apaydın**, T.A.Rezanko ve R.M.T.Öztop, Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, 10. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi konferansı dahilinde "10. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi Sözlü ve Poster Bildiri Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Ön mediastende sol akciğer üst lobuna intraparakimal yerleşim gösteren dev soliter fibröz tümör", P272, S659-663 pp., Gaziantep, Türkiye, Mayıs 2011

E52. O. Oyar, E.E. Akkoç, **M. Apaydın**, M. Varer, A. Oygün, B.D. Mete, F. Gelal, K.B.Bayram, 23. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi konferansı dahilinde "Türk Fiz Rehab Derg 2011:5 Özel Sayı1-334" bildiri kitapçığındaki "Lomber BT ve MRG

incelemelerinde rastlantısal transizyonel vertebra anomalisi görülme sıklığı", P-076 pp., Antalya, Türkiye, Mayıs 2011

E53. U. Yetkin , O. Gökalp, M. Ş. Bademci, N. Karakaş , K. Ergüneş , **M. Apaydın**, A. Gürbüz. 10. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi/ 2011 konferansı dahilinde "10. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi Sözlü ve Poster Bildiri Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Abdominal aort anevrizmasına yönelik endovasküler stentleme onarımı uygulanan olguda brakial arter kateterizasyonu sonra gelişen iyatrojenik psödoanevrizma", 659-663 pp., Gaziantep, Türkiye, Mayıs 2011

E54. M. Apaydın , F. Gelal, M. Varer, A. Sarsılmaz, G. Sezgin, N. Erdoğan, Türk Manyetik Rezonans Derneği 16. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Üç farklı etyopatolojideki olgunun santral sinir sistemi vaskülitinde manyetik rezonans görüntüleme", PB009 303 pp., İstanbul, Türkiye, Mayıs 2011

E55. M. Apaydın, M. Varer, F. Gelal, B. Dirim Mete, O. Oyar, E. Uluç, Türk Manyetik Rezonans Derneği 16. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve bildiriler" bildiri kitapçığındaki "İntrakraniyal hipotansiyon: Nörogörüntüleme", PB010 305 pp., İstanbul, Türkiye, Mayıs 2011

E56. M. Apaydın, M. Varer, E. Uluc, G. Sezgin , F. Gelal, Sarsılmaz A, O. Oyar, Türk Manyetik Rezonans Derneği 16. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Sık görülen bir hastalığın nadir bir prezentasyonu: Paraparezi ile ortaya çıkan servikal osteokondroma.", PB006 299 pp., İstanbul, Türkiye, Mayıs 2011

E57. T. Bostan, G. Coşkun, F. Gelal, M. Varer, **M. Apaydın**, A. Sarsılmaz, O. Oyar, Türk Manyetik Rezonans Derneği 16. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Meme Kitlelerinin Malign-Benign Ayırımında Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntülemenin Yeri.", PB144 465 pp., İstanbul, Türkiye, Mayıs 2011

E 58. M. Apaydın, M. Varer, F. Gelal, N. Erdogan, G. Sezgin, Türk Manyetik Rezonans Derneği 17. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Büyük oksipital sinir (Arnold siniri) schwannomu", PP017 pp., Ankara, 2012

E59. M. Varer, **M. Apaydın**, M. G. Ertugrul, E. Kneebone, G. Sezgin, O. Oyar, Türk Manyetik Rezonans Derneği 17. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Okült Spinal Disrafizmde MRG bulguları", PP08 pp., Ankara, Türkiye, 2012

E60. M. Apaydın, M. Varer, E. Kneebone, C. Altay, Ö. T. Kalaycı, O. Oyar, Engin Uluc, Türk Manyetik Rezonans Derneği 17. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve Bildiriler" bildiri kitapçığındaki "İnternal Karotid Arter diseksiyonu: MRG ve MRA bulguları", PP044 pp., Ankara, 2012

E61. M.Apaydın, M. Varer, K. Bayram, A. Sarsılmaz, G.Sezgin, Türk Manyetik Rezonans Derneği 17. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma özetleri ve bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Hiper mobil Koksiks Sendromu", P136 pp., Ankara, 2012

E62. S. Bora, G. Sezgin, M. Apaydın, M. Varer, G. Koç, O. Oyar, F. Gelal, Türk Manyetik Rezonans Derneği 17. Yıllık Toplantısı konferansı dahilinde "Konuşma ve bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Meme MR'da BİRADS sınıflaması ile histopatolojik korelasyon", P161 pp., Ankara, 2012

E63. M.Apaydın, S.Ayık, G.Akhan, Ş. Peker, E.Uluç, 33.Ulusal Türk Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "kardiyovasküler sistem serbest bildiri" bildiri kitapçığındaki "Basit Horlama Alışkanlığı ve Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu Olan Olgularda Ana Karotid Arter İntima-Media Kalınlığının Metabolik Sendromla Olan İlişkisi", SB 064 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2012

E64. M. Apaydın , V. Evren, D. Taşkiran, C. Çallı, G. Peker, 33.Ulusal Türk Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Nöroradyoloji serbest bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Sıçanlarda Kainik Aside Bağlı Oluşturulan Nörodejeneratif Olayın Değerlendirilmesinde Mangan Kontratlı Manyetik Rezonans Görüntüleme", 0019 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2012

E65. M. Varer, M. Gürsoy, M. Apaydın, O. Oyar, M. E. Uluç, 33. Türk Ulusal Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Kas- iskelet sistemi serbest bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Osteoporozu Öngörmeye Kafa Tabanı Dansitesi ile Kemik Mineral Dansitesi Arasındaki İlişki Makbule Varer, Merve Gürsoy, Melda Apaydın, Orhan Oyar, Muhsin Engin", SB- 087 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2012

E66. M. Apaydın, M. Varer, G. Sezgin, O. Oyar, M. Gürsoy, 33.Ulusal Türk Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Kas- iskelet sistemi e-poster" bildiri kitapçığındaki "Sık ve nadir görülen formlarıyla kemik infarkt& nekrozları", P-489 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2012

E67. M. Varer, M. Apaydın, M. Gürsoy, F. Gelal, O. Oyar. 33.Ulusal Türk Radyoloji Kongresi konferansı dahilinde "Nöroradyoloji e-poster" bildiri kitapçığındaki Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulguları, ", P- 597 pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2012

E68. M. Apaydın, M. Varer, G. Çoşkun, U. Yetkin.. 11.Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahi Kongresi dahilinde, konuşmacı ve bildiri özetleri kitabındaki ‘ Takayasu arteriti tanılı olguda aptanan macaroni bulgusu’, PB-152. İzmir, Türkiye, Nisan 2012.

E69. U. Yetkin, T. Güneş, M. Apaydın, İ. Yürekli, A. Gürbüz. 11.Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahi Kongresi dahilinde, konuşmacı ve bildiri özetleri kitabındaki. Ciddi abdominal aortik stenoz ile eş zamanlı bialeetal iliak arter anevrizması olgusu. PB-127. İzmir, Türkiye, Nisan 2012.

E 70. U. Yekin, E. Çelik, İ. Yürekli, B. Özcem, **M. Apaydın**, Aykut Şahin. 16. Ulusal Kardiyoloji Kongresi dahilinde, konuşmacı ve bildiri özetleri kitabındaki. Akut koroner bypass uygulanancı sol ana koroner hastası senil olguda ameliyat sonrası erken dönemde bulgularan diplopi semptomunun nadir etmeni. Sol parasellar meninjiom. P-051, Antalya, Türkiye, Ekim 2012.

F. Diğer yayınlar ve etkinlikler

F1. Melda Apaydın, Kitap Adı: Acil Radyoloji Eğitim Sempozyumları Kurs Kitabı, Bölüm Adı: Torasik Aortadaki Nontravmatik Kardiovasküler Acil Durumlar ve Radyolojik Görüntüleme; Editör: Dr. Recep Savaş, Dr. Remide Arkun Meta Basım matbaacılık. İzmir, 2003: 139-149

F2. Verilen Ulusal seminerler, konferanslar.

F2.1. Torasik aortadaki nontravmatik kardiovasküler acil durumlar ve radyolojik görüntüleme. Acil Radyoloji Eğitim Sempozyumu. 2003, İzmir.

F2.2. Verilen Ulusal seminerler, konferanslar. İntrakraniyal diğer tümörler, kistler ve metastazlar. İntrakraniyal kitlelerde görüntüleme kursu. 2012, İzmir.

F2.3. Nöroradyoloji 2013 Sempozyumu / İzmir. Serebral Kanama

F3. Kitap Bölümü çevirisi, Radyolojinin Esasları (The Principals of the Radiology)– Toraks Radyolojisi. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul Medikal yayıncılık. 45-115 sayfalar. 2008

F4. Uluslararası dergide hakemlik:

- Ruptured Intracranial Dermoid Cyst Manifesting As New Onset Seizure: A Case Report. 2010. Journal of Radiology Case Reports, Vol 5, No 4 (2011)

- Bifid Mandibular Condyle (2011), Journal of Radiology Case Reports

- Early Diagnosis of Endobronchial Metastasis in Asymptomatic Patient at Ovarian Carcinoma Follow-Up (2013) Journal of Radiology Case Reports

- Desmoplastic fibroma of the femur : case report and review of literature (2013) World Journal of Surgical Oncology **(ISI)**

- Fourth accessory (supernumerary) intrathoracic ribs: a case report and review of the literature (2013) Surgical and Radiologic Anatomy **(ISI)**

-Manuscript ID DIR.0015-14.R3 entitled "Magnetic resonance imaging traceability of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded chitosan microspheres as an embolic material in rabbit uteri" has been submitted to the Diagnostic and Interventional Radiology.