



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN TÜKÜRÜK
BEZİNDE OKSİDATİF/NİTROZATİF STRES ÜZERİNE ÇÖREK
OTU YAĞININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Saleh MOUKET
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Seyithan TAYSI
GAZİANTEP

2017



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN TÜKÜRÜK
BEZİNDE OKSİDATİF/NİTROZATİF STRES ÜZERİNE ÇÖREK
OTU YAĞININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Saleh MOUKET
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Seyithan TAYSI
GAZİANTEP

2017

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN TÜKÜRÜK
BEZİNDE OKSİDATİF/NİTROZATİF STRES ÜZERİNE ÇÖREK
OTU YAĞININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Saleh MOUKET

Tez Savunma Tarihi: 14.08.2017

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Seyithan TAYSI
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof.Dr. Seyithan TAYSI

Yrd.Doç.Dr. Elif DEMİR

Yrd.Doç.Dr. Mustafa ÖRKMEZ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından TF.YLT.17.05 numaralı proje ile desteklenmiştir.

14.08.2017

Saleh MOUKET

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen başta tez danışman hocam Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya eğitim sürecimde deneyimlerini ve bilgi birikimleri ile her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU hocama ve tüm eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ, Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK ve Yard. Doç. Dr. Davut Sınan KAPLAN'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans tezimdeki deneysel çalışmaları, analizleri yapan ve sonuçların değerlendirilmesinde gerekli yardımlarını benden esirgemeyen Yard. Doç.Dr. Elif DEMİR'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmam boyunca her türlü desteği esirgemeyen Arş. Gör. Hasan ULUSAL'a tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı asistanlarına ve bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim süresince her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ellerinden gelen maddi ve manevi fedakârlığı karşılıksız gösteren, beni şekillendiren, bugünlere gelmeme vesile olan babam Wafa MOUKET, annem Delal EBUSALEH ve kardeşlerime minnettarım.

Ayrıca çok kıymetli eşim, Suoad hanımefendi ve biricik kızım Elena ve oğlum Wafa'ya müteşekkirim.

Saleh MOUKET

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGE ve KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Radyasyon.....	5
2.1.1. Radyasyon çeşitleri	5
2.1.2. Radyasyon dozu ve birimleri	10
2.2. Radyasyonun Tıbbi Amaçla Kullanımı	13
2.2.1. Tanısal radyoloji	14
2.2.2. Radyoterapi	14
2.2.2.1. Radyoterapi sonrasında hücrelerde gözlenen etkiler	15
2.3. İyonize Radyasyonun Canlılar Üzerindeki Etkileri	15
2.3.1. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri	16
2.3.1.1. İyonize radyasyonun dolaysız etkisi	17
2.3.1.2. İyonize radyasyonun dolaylı etkisi	17
2.3.1.3. İyonize radyasyonun somatik etkisi.....	18
2.3.1.4. İyonize radyasyonun genetik etkisi.....	19
2.3.1.5. Deterministik etkiler	19
2.3.1.6. Stokastik etkiler	20
2.3.2. Radyasyon hasarına etki eden faktörler	21
2.4. Serbest Radikaller	21
2.4.1. Serbest oksijen radikalleri.....	21
2.4.1.1.1. Süperoksit radikali	22
2.4.1.1.2. Hidrojen peroksit	22
2.4.1.1.3. Hidroksil radikali	23
2.4.1.1.4. Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)	23
2.4.1.1.5. Hipoklorik asit (HOCl)	24

2.4.1.2. Reaktif nitrojen radikalleri.....	24
2.4.2. Radikalleri hücreye zararlı etkileri	24
2.4.2.1. Membranların lipid peroksidasyonu	25
2.4.2.2. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu.....	26
2.4.2.3. Karbohidratlara etkileri.....	26
2.4.2.4. Oksidatif stres ve DNA lezyonları.....	26
2.4.3. Serbest oksijen radikallerine karşı savunma mekanizmaları:	28
2.4.3.1. Antioksidan sistemler	28
2.4.3.1.1. Enzimatik antioksidanlar	29
2.4.3.1.2. Nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri.....	30
2.5. Oksidatif Stres.....	31
2.6. Nitroztatif Stres	32
2.7. Çörek Otu.....	32
2.7.1. Çörek otunun kimyasal özellikleri	33
2.7.2. Çörek otunun etkileri	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Çalışma Tasarımı	36
3.2. Ksantin Oksidaz Aktivitesinin Tayini.....	37
3.3. Malondialdehid (MDA) Tayini.....	37
3.4. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini	37
3.5. Nitrik Oksit Tayini.....	38
3.6. Peroksinitrit Tayini	39
3.7. Protein Tayini	39
3.8. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50
8. ÖZGEÇMİŞ	60
EKLER.....	61

SİMGE ve KISALTMALAR

Bq	: Becquerel
CAT	: Katalaz
Ca	: Kalsiyum
Ci	: Cruie
Cu	: Bakır
CuSO ₄	: Bakır Sülfat
ÇOY	: Çörek Otu Yağı
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Fe	: Demir
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
Gy	: Gray
HO ₂ [•]	: Hidroperoksil Radikali
HOCl	: Hipoklorik Asit
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
ICRU	: Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi
LOO [•]	: Lipid Peroksil Radikali
LOOH	: Lipid Hioperoksit
MDA	: Malondialdehit
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NEDA	: N-Naftiletilen Diamin
NK	: Normal Kontrol
NO [•]	: Nitrik Oksit

NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
$^1\text{O}_2$	: Singlet Oksijen
$\text{O}_2^{\bullet-}$	: Süperoksit Radikali
$\text{OH}^{\bullet}$	: Hidroksil Radikali
ONOO^-	: Peroksinitrit
R	: Radyasyon
$\text{RCOO}^{\bullet}$	: Organik Peroksit Radikali
RNA	: Ribonükleik Asit
$\text{RO}^{\bullet}$	: Alkoksil Radikali
$\text{ROO}^{\bullet}$	: Peroksil Radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SI	: Uluslararası Birimler Sistemi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
Sv	: Sievert
TAEK	: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
Trx	: Tiyoredoksin
UV	: Ultraviyole
XO	: Ksantin Oksidaz
ZnSO_4	: Çinko Sülfat
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Alfa bozunumu	6
Şekil 2. Beta bozunumu	7
Şekil 3. X ışınları	7
Şekil 4. Gama ışınlaması	8
Şekil 5. Nötron yayınımlı.....	9
Şekil 6. Alfa, beta, gama, X ışınları ve nötron ışımasının çeşitli malzemeler içerisine nüfus etme durumları	9
Şekil 7. Radyasyon ile ışınlama sonrası DNA hasarı (14).....	17
Şekil 8. Radyasyonun dolaylı ve dolaysız etkileri (36)	18
Şekil 9. Deterministik doz tepki eğrisi (14)	20
Şekil 10. Stokastik doz-tepki eğrisi (14).....	20
Şekil 11 Çörek otunun fiziksel şekli A: Çiçek şekli, B: Tam bitki.....	32
Şekil 12. Çörek otu tohumu	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Özel birimler ve SI birimlerinin özetlenmesi (8)	11
Tablo 2. Nitrik okist sentaz tayın deney şeması	38
Tablo 3. Gruplara göre NOS değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4. Nitrik oksit sentaz için Tukey LSD sonuçları	41
Tablo 5. Gruplara göre NO [•] değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 6. Nitrik oksit için Tukey LSD sonuçları	42
Tablo 7. Gruplara göre ONOO ⁻ değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 8. Peroksinitrit için Tukey LSD sonuçları	43
Tablo 9. Gruplara göre MDA değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 10. Malondialdehit için Tukey LSD sonuçları	44
Tablo 11. Gruplara göre XO değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 12. Ksantin oksidaz için Tukey LSD sonuçları	45

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Gruplara göre NOS değerleri	41
Grafik 2. Gruplara göre NO [•] değerleri.....	42
Grafik 3. Gruplara göre peroksinitrit değerleri	43
Grafik 4. Gruplara göre malondialdehit değerleri	44
Grafik 5. Gruplara göre XO değerleri.....	45



ÖZET

TOTAL KAFA IŞINLAMASI YAPILAN SIÇANLARIN TÜKÜRÜK BEZİNDE OKSİDATİF/NİTROSATİF STRES ÜZERİNE ÇÖREK OTU YAĞININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Saleh MOUKET

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seyithan TAYSI

Ağustos 2017, 73 sayfa

Bu çalışma sıçanlarda radyoterapiyle oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinin önlenmesinde çörek otu yağının koruyucu etkilerinin tespit edilmesine yönelik deneysel bir çalışmadır. Çalışmada ortalama ağırlıkları 200 ± 20 gram arasında olan 36 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Çalışmada 2 kontrol grubu ile 2 deney grubu oluşturulmuştur. Çalışmada her bir grupta nitrik oksit sentaz (NOS), nitrik oksit (NO^*), peroksinitrit ($ONOO^-$), malondialdehit (MDA) ve ksantin oksidaz (XO) değerleri araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen değerler SPSS for Windows version 22 paket programı ile analiz edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler neticesinde iyonize radyasyon verilen grupta NO , $ONOO^-$, MDA düzeyleri, NOS ve XO aktiviteleri diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bununla birlikte ÇOY verilen grubun kontrol grubunda NOS ve NO değerlerinin diğer gruplardan daha düşük olduğu, $ONOO^-$ ve MDA değerlerinin ise daha yüksek olduğu, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular çörek otu yağının sıçanlarda radyasyona bağlı tükürük bezinde oluşabilecek oksidatif hasara karşı antioksidan etkisinin olduğu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Radyasyon, Radyoterapi, Çörek otu, Oksidatif stres, Nitrostatif Stres

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THE EFFECT OF NIGELLA SATIVA OIL ON OXIDATIVE/NITROSATIVE STRESS IN THE SALIVARY GLAND OF RATS EXPOSED TO TOTAL CRANIAL IRRADIATION

Saleh MOUKET

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Biochemistry

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Seyithan TAYSI

August 2017, 73 pages

This study is an experimental study conducted to determine the protective effects of black seed oil in the prevention of harmful effects of free radicals generated by radiotherapy in rats. In the study, 36 male Wistar-Albino rats weighing 200 ± 20 grams were used. In the study, 2 control groups and 2 experimental groups were formed. In the study, nitric oxide synthase (NOS), nitric oxide (NO^*), peroxynitrite (ONOO^-), malondialdehyde (MDA) and xanthine oxidase (XO) values were investigated in each group. The values obtained from the study were analyzed with SPSS for Windows version 22 package program. As a result of the statistical analyses it has been determined that NOS, NO, peroxynitrite, malondialdehyde (MDA) and xanthine oxidase (XO) values were found to be significantly higher in ionized radiation group than all the groups. On the other hand NOS and MDA values were higher in the control group given black seed oil than the other groups, if the ONOO^- and MDA were higher, the difference between the groups was not significant. Considering these results, it can be said that the oil of black seed oil is antioxidantly effective as radioprotective agent.

Key words: Radiation, Radiotherapy, Black seed, Oxidative stress, Nitrozatif stress

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Radyoterapi, kanser tedavisinde vazgeçilmez tedavi yöntemlerinden birisidir ve kanser hastalarının yaklaşık 2/3'ü radyoterapi almaktadır. Radyoterapiyle etkili bir lokal kontrol sağlanması için gereken toplam doza çıkılırken ışınlama alanındaki normal dokularda da hasar meydana gelmektedir. Meydana gelen hasar da dokunun radyasyona duyarlılığıyla sıkı ilişki içerisinde.

İyonize radyasyonun serbest radikalleri oluşturduğu bilinmektedir. Radyoterapide oluşan serbest radikaller, pek çok hastalığa davetiye çıkarmasının yanı sıra, DNA kırıklarına neden olarak hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Radyasyona bağlı yan etkinin azaltılabilmesi için diğer bir yaklaşım da normal dokuyu radyasyona karşı koruyan buna karşın tümör üzerinde olumsuz etkiye sahip olmayan koruyucu maddelerin sistemik olarak kullanılmasıdır. Bu ajanlara amifostine, N-asetil sistein örnek olarak verilebilir. Böylece tümöre daha yüksek doz verirken radyasyona bağlı gelişebilecek erken ve geç komplikasyonlar engellenebilecektir.

Baş-boyun, beyin ya da gözde yerleşmiş tümörlerin radyoterapisi sonucu yakın diğer dokularda zarar görmektedir. Çalışmalarda serbest radikallerin bu dokularda hasar oluşumunda başlatıcı bir faktör olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda aynı zamanda radyoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan serbest radikallerin sistemik dolaşım ile diğer doku ve organlara zarar verdiği ifade edilmektedir (1-3). Radyoterapinin tedavi edici etkisinin yanı sıra erken ve geç dönem önemli yan etkileri de vardır (4,5,6).

Dokularda radyasyonun biyolojik etkileri direkt ya da indirekt mekanizma ile gerçekleşir. Direkt etki iyonize radyasyonun doğrudan hücredeki hedef molekül olan DNA'ya etki etmesidir. Bu etki hücre ölümü ya da DNA kırıklarına sebep olmaktadır. İndirekt etki ise, bilindiği gibi insan vücudu %80 oranında su içerdiğinden ışınladıklarında radyasyon enerjisinin etkisiyle su moleküllerinin radyolizi ile hidroksi radikali (OH[•]) gibi yüksek kimyasal reaktivlikteki serbest radikallerin oluşmasına sebep olmaktadır. OH[•] radikalının yarılama ömrü 10^{-6} - 10^{-10} saniye gibi çok kısa bir süredir ve çok hızlı bir şekilde biyomoleküllerle reaksiyonlara girerek başka serbest radikallerin oluşmasına ortam sağlamaktadır. İyonize radyasyonun sebep olduğu doku hasarının %60-70'den OH[•] radikalinden kaynaklandığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (3,7).

Bu araştırma, radyoterapi sonucu oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemede çörek otu yağının koruyucu etkilerini araştırmaya yönelik deneysel bir çalışmadır. Bu nedenle total kafa ışınlaması yapılan sıçanların tükürük bezinde oksidatif/nitrozatif stres üzerine çörek otu yağının muhtemel koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmak için ksantin oksidaz (XO), nitrik oksit sentaz (NOS), peroksinitrit (ONOO^-), nitrik oksit (NO^*) ve malondialdehit (MDA) parametrelerini ölçerek araştırmayı planlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyon

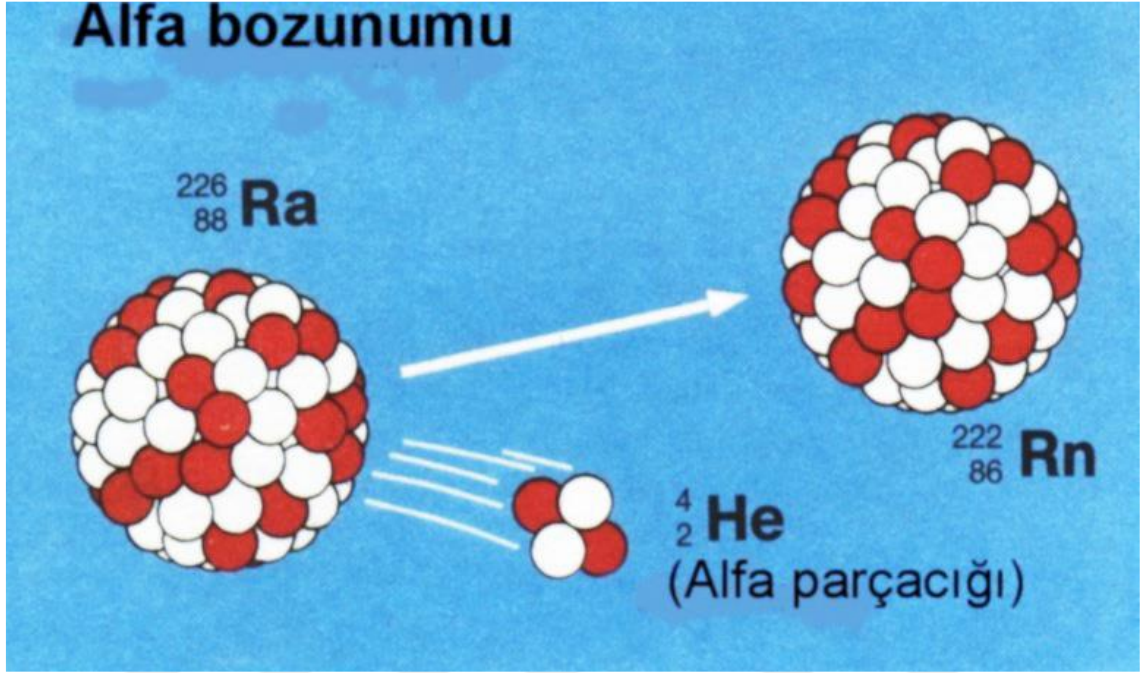
Çekirdeğin kararlı durumdan kararsız duruma geçerken enerjisini ışıyım salarak vermesi basitçe radyasyon olarak tanımlanır. Atomların çoğu kararlı olmakla birlikte birçoğu da kararsız ya da aktif durumdadır. Atomun kararlı veya kararsız olmasını çekirdeğinde bulunan nötron ve proton sayılarının denge durumu belirlemektedir. Nötron ve proton sayıları eşit olmayan çekirdekler kararsız çekirdekler olarak isimlendirilir. Atomlar enerjilerini dışarı vererek kararlı duruma geçme eğilimindedirler. Proton sayısına göre çok fazla nötronu bulunan atom çekirdeklerinde bulunan nötronlar alfa, beta, gama gibi çeşitli ışınlar yaymak suretiyle parçalanırlar. Atom çekirdeğinde meydana gelen bu dönüşüm radyoaktivite olarak adlandırılır. Nükleer dönüşüm radyoaktif bozunma veya nükleer parçalanma olarak, bu dönüşüm sonucu meydana gelen radyasyon yayılımı ise radyonüklit olarak tanımlanmaktadır. Radyasyon, parçacık veya dalga tipinde olabilmektedir (8).

2.1.1. Radyasyon çeşitleri

Radyasyonlar maddenin üzerinde gösterdikleri etkiye göre iyonize ve iyonize olmayan radyasyon olarak sınıflandırılırlar. Düşük enerjili veya iyonize olmayan radyasyon yeteri kadar enerji barındırmadığı için etkileştiği madde içindeki atomları iyonize edemez ancak, sadece uyarabilir. Bu radyasyon tipi, ışık hızında seyahat eden, titreşen elektrik ve manyetik alanlardan oluşan enerji dalgalarıdır. İyonize olmayan radyasyon kapsamına mikrodalgalar, görünür ışık, bilgisayar ve televizyonların yaydığı elektromanyetik dalgalar, radyo dalgaları, mobil telefonların yaymış olduğu dalgalar, radar dalgaları, baz istasyonlarından yayılan dalgalar, kızılötesi, ultraviyole ışık (morötesi ışık) ve güneş ışınları girer.

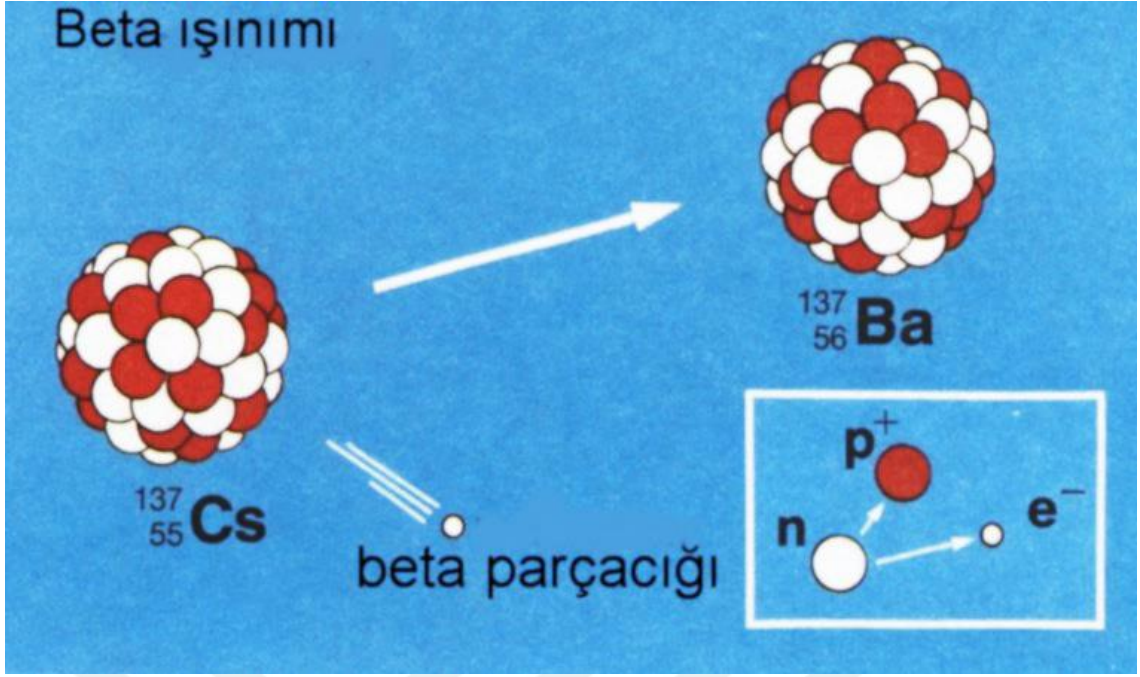
İyonize veya yüksek enerjili radyasyon ise enerjisi çok fazla olduğu için atomdan elektron koparabilir ve bu şekilde atomu iyonize edebilir (9). Uzaydan gelen kozmik ışınlar, röntgen ışınları olarak da bilinen X ışınları ve radyoaktif maddelerden yayılan alfa, beta, gama, nötron ışınları gibi ışınlar hep iyonize radyasyonlar arasında yer

almaktadır. Şayet çekirdeğin kararsızlığı proton ve nötron fazlalığından kaynaklanıyorsa çekirdek iki proton iki nötrondan oluşan bir alfa parçacığı yayarak bozunur (Şekil 1). Alfa partikülleri solunum veya sindirim vasıtasıyla vücut içine alındıkları zaman mide ya da akciğer çeperlerinde bulunan dokuların iyonize radyasyon ile ışınlaması son derece ciddi zararlara yol açabilir (10, 11).



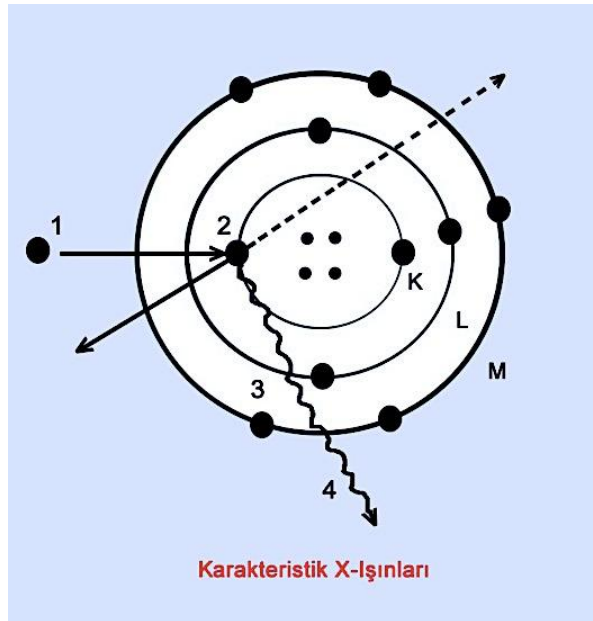
Şekil 1. Alfa bozunumu

Çekirdekteki enerji fazlalığı protondan ileri geliyorsa artı yüklü betalar yani pozitronlar oluşur. Şayet nötrondan geliyorsa eksi yüklü betalar yani negatronlar oluşur (Şekil 2). Yüksek enerjili olanlar havada birkaç metre yol alabilirken az enerjili olanlar deriyi aşamazlar ve cam, plastik ya da metal tabakalarca tamamen soğurulabilmektedir. İyonlaşmaları alfa parçacığının oluşturduğu iyonlaşmadan daha azdır, çünkü daha hafif ve daha giricidirler (8,12).



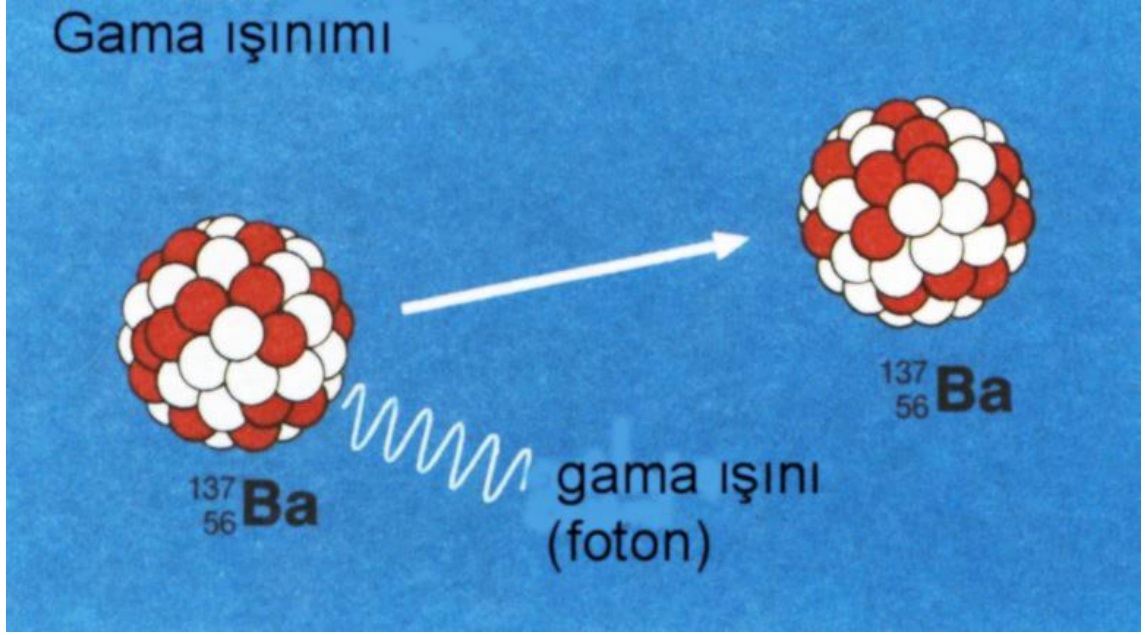
Şekil 2. Beta bozunumu

X ışınları ya da röntgen ışınları dalga şeklinde olan ışınlardır. Dışarıdan atoma gelen yüksek enerjili elektron atomun ilk halkasından elektron koparmakta olup bu elektronun yrindeki boşluğun doldurulması için üst halkalardan elektron atlar. Bu esnada da ortaya çıkan enerji X ışını olarak salınmaktadır (Şekil 3). Bu ışınlar ışığa benzemesine karşın görülmeyen, maddelerin içinde kolayca geçebilen ışınlardır (11).



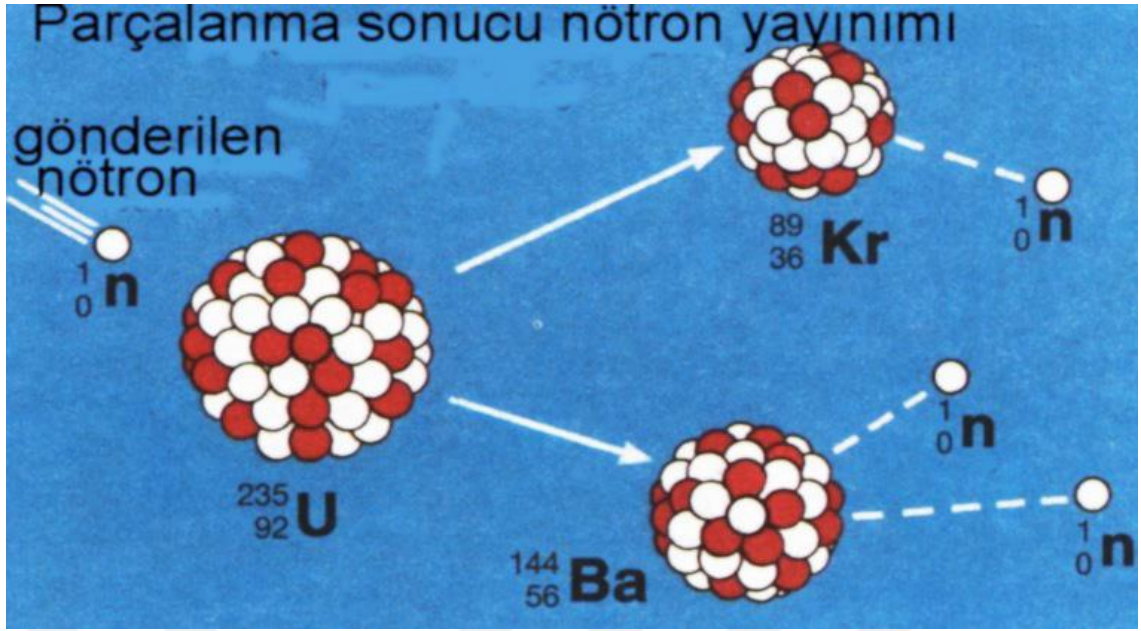
Şekil 3. X ışınları

İyonize edici elektromanyetik radyasyon yörüngeden yayımlanıyorsa X ışını, çekirdekten yayımlanıyorsa gama radyasyonu adını alır. Gama ışınları kısa dalga boyuna sahiptir ve atom çekirdeğinin enerji seviyelerindeki farklılıklardan meydana gelir (Şekil 4). Çok girici ışınlardır ve tüm maddelerde büyük menzile sahiptirler ancak, yüksüz oldukları için alfa ve beta parçacıklarına göre iyonlaşmaya sebep olma etkileri daha azdır (13) ve kurşun levhalar ile durdurulabilirler.



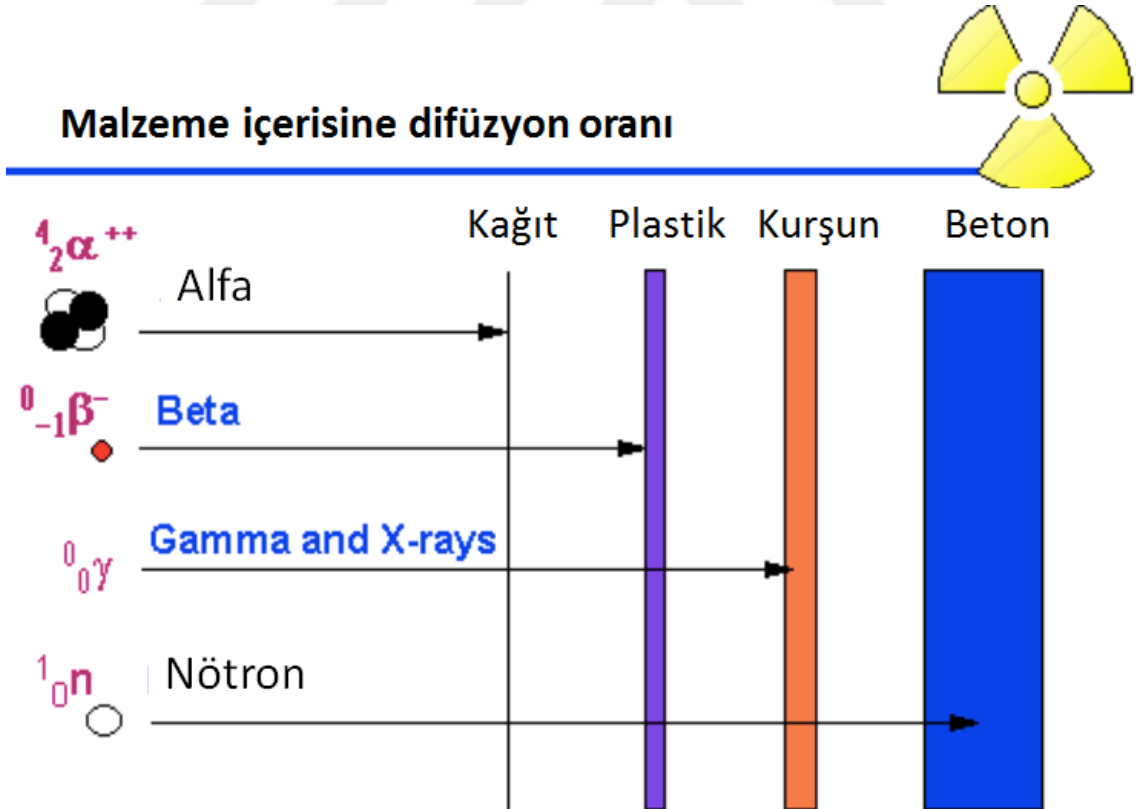
Şekil 4. Gama ışınlaması

Diğer bir radyasyon olan nötron radyasyonu veya nötron ışını ise nükleer parçalanma ve nükleer birleşme sırasında kararsız/aktif atom çekirdeğince bir nötronun yayımlanmasıdır (Şekil 5). Çok girici olmakla birlikte madde veya doku ile etkileştiklerinde alfa, beta gama veya X ışınlarının yayılmasına neden olmaktadır. Nötron ışınları sadece kalın beton, su veya parafin kütleleriyle durdurulabilirler (13).



Şekil 5. Nötron yayını

Alfa, beta, gama, X ışınları ve nötron ışımasının çeşitli malzemeler içerisinde nüfus etme durumları Şekil 6'da şematize edilmiştir (13).



Şekil 6. Alfa, beta, gama, X ışınları ve nötron ışımasının çeşitli malzemeler içerisinde nüfus etme durumları (13).

2.1.2. Radyasyon dozu ve birimleri

Radyasyon dozu, kişi tarafından belli bir sürede soğurulan veya alınan radyasyon miktarıdır. Dozun verdiği hasarın büyüklüğü o maddenin cinsi, vücuda alınış şekli, süresi ve miktarına bağlıdır. İyonize radyasyonun verdiği hasarı ve biyolojik etkilerin anlayabilmek için radyasyonun miktarını tespit etmek gerekir. Bu amaçla geliştirilecek ölçüm yöntemleri için birimlerin tanımlanması şarttır (14).

Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi (ICRU), aktivite, ışınlama dozu, soğurulma dozu ve doz eşdeğerleri için özel birimler tanımlamıştır. Bunlar sırasıyla; Cruie (Ci), Röntgen (R), rad ve rem'dir. Ancak 1986 yılından itibaren bu birimler yerine tüm dünyada aynı birimlerin kullanılması amacıyla "Uluslararası Birimler Sistemi (SI)" kullanılmaya başlanmıştır. SI birimleri sırasıyla Becquerel/kg(Bq/kg), Coulomb/kg(C/kg), Gray (Gy) ve Sievert (Sv) olarak isimlendirilmiştir.

Aktivite; verilen bir zaman aralığında belirli bir enerji düzeyindeki radyoaktif maddenin bozunma miktarıdır. Aktivitenin özel birimi olan Curie (Ci) saniyede 3.7×10^{10} bozunmadır. SI birimi ise bir saniyedeki bozunma sayısı olan Becquerel (Bq)'dir. $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ veya $1 \text{ Bq} = 2.703 \times 10^{-11} \text{ Ci}$ olarak tanımlanır. Normal hava şartlarında havanın 1 kg'ında 2.58×10^{-4} Coulomb'luk elektrik yükü değerinde pozitif ve negatif iyonlar oluşturan X ve gama ışını miktarı ise ışınlama birimini ifade eder. 1 Röntgen (R) $= 2.58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$ 'dır. SI birimi C/kg olarak gösterilir ve $1 \text{ C/kg} = 3.88 \times 10^3 \text{ R}$ eşitliğine karşılık gelir. Soğurulmuş doz, birim kütle başına depolanan enerjinin ölçüsü veya iyonize radyasyonun herhangi bir maddeye verdiği enerjinin miktarı olarak tanımlanabilir ve her tür radyasyona uygulanabilir. Özel birimi olan Rad 1 gr maddeye 100 erg'lik enerji verebilen radyasyon miktarı olarak tanımlanır. $1 \text{ Rad} = 0.01 \text{ Gy}$ 'dir. SI birimi olan Gy 1 kg maddeye 1Joule'luk enerji verebilen radyasyon miktarı olarak tanımlanır ve $1 \text{ Gy} = 100 \text{ Rad}$ 'dır. Eşdeğer doz ise vücutta toplanan enerjiyi ifade eder. Radyasyondan soğurulan enerjiler eşit olsa bile bunlardan kaynaklanan biyolojik etkiler farklı olabilmektedir. Yani, biyolojik etki sadece soğurulan doza bağlı değildir. İyonize radyasyonun geçtiği ortamın birim uzaklıktaki yolu boyunca kaybettikleri enerji kaybına (LET) bağlı olmakta ve LET değeri arttıkça biyolojik etki de artmaktadır. Eşdeğer doz ise bu sebeple soğurulmuş dozun bir takım faktörlerle çarpılması sonucu elde edilir. Özel birimi olan Rem 1 Röntgenlik X ve gama ışını ile aynı biyolojik etkiyi

meydana getiren herhangi bir radyasyon miktarı olarak tanımlanır. 1 Rem = 0.01 Sv olarak gösterilir. SI birimi olan Sievert (1 Joule/kg) 100 röntgenlik X ve gama ışını ile aynı biyolojik etkiye sahip olan radyasyon miktarı olarak tanımlanmakta olup 1 Sv = 100 Rem olarak geçmektedir. X, gama ve beta ışınları için 1 Gy = 1 Sv'dir. Etkin doz terimi doku ya da organların almış olduğu dozun bütün vücut açısından yükemiş olduğu riskin ifade edilmesi için kullanılmaktadır. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) doğal radyasyon kaynaklarına bağlı olarak yıllık etkin dozun 2.4 mSv olduğunu bildirmiştir (14).

Tablo 1. Özel birimler ve SI birimlerinin özetlenmesi (8)

Büyüklik	Özel Birim	SI Birimi	Dönüşüm
Aktivite	Ci	Bq	1Ci=3.7x10 ¹⁰ Bq 1Bq=27.03x10 ⁻¹² Ci
Işınlama	R	C/kg	1R=2.58x10 ⁻⁴ C/kg 1C/kg=3.876x10 ³ R
Soğurulma	Rad	Gy=J/kg	1rad=10 ⁻² Gy 1Gy=100 rad
Doz Eşdeğeri	rem	Sv=J/kg	1rem=10 ⁻² Sv 1Sv=100 rem

Radyasyon dozu cGy/dakika ya da R/dakika ile tanımlanmaktadır. Soğurulan dozun hızı radyasyonun vereceği biyolojik etkiyi büyük ölçüde değiştirmektedir. Aynı doz radyasyonun düşük doz hızlarında uygulanması sonucu ortaya çıkan biyolojik etkinin yüksek doz hızlarında uygulanmasına oranla daha az olduğu belirlenmiştir. Bu durumun biyolojik sistemlerdeki tamir sistemleri ile ilgisi vardır. Düşük doz hızında uygulanan radyasyon sonucu canlılar oluşan hasarı onarabilirken yüksek doz hızında uygulanan radyasyon, hasar onarımını mümkün kılmayabilmektedir.

Radyobiyojoloji veya radyoterapide uygulanan radyasyon hızı, günde birkaç rad ile saniyenin kesirleri içinde birkaç bin rad gibi değişebilen geniş aralıklarda kullanılmaktadır (15). Doz hızları yönünden radyasyonlar dört grupta toplanır. Birinci

grup saniyenin kesirleri içinde ani ışınlamalar şeklinde uygulanan çok yüksek doz hızlarıdır. İkinci grup birkaç dakika süren akut ışınlamalar şeklinde uygulanan yüksek doz hızlarıdır. Üçüncü grup saatler ya da günler boyunca süren ışınlamalar şeklinde uygulanan düşük doz hızları ve dördüncü grup ise haftalar, aylar hatta yıllar boyunca süren ışınlamalar şeklinde uygulanan çok düşük doz hızlarıdır. Klinik radyoterapide yüksek ve düşük doz hızları sıklıkla kullanılmaktadır. Uygulanan radyasyon dozunun toplam dozu küçük ve eşit dozlara bölünerek belirli aralıklarla uygulanır. Bu uygulamaya fraksiyasyon denmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bir defa uygulanan 1000 Rad'lık bir doz hücre popülasyonunun hepsini öldürürken bu dozun 24 saat arayla 500 Rad'lık iki seferde uygulanması ölüm oranını hücre popülasyonunda %40'a kadar indirmiştir. Bu durum, geçen süre içerisinde hücrelerde onarım mekanizmalarının çalışmaları ile ilgilidir (16,17).

Radyoterapide tedavinin fraksiyonel olarak verilmesindeki amaç toksik hücrelerin ölmesiyle hipoksik hücrelerde oksijenlenmenin (reoksijenasyon) sağlanması, radyasyona duyarlı olan fazdaki hücrelerin ölmesiyle S fazında bulunan hücrelerin G2/M fazına geçmelerinin (redistribüsyon) sağlanması ve tümör hücresindeki hasarın artırılmasıdır. Buna karşın fraksiyon DNA'de neden olduğu subletal ve potansiyel letal hasarın onarımı ve repopülasyonla da normal doku iyileşmesini sağlar (18,19). Subletal hasar radyasyon uygulaması sonrasında saatler içerisinde onarılan hasar iken potansiyel letal hasar ise hücrelerin bulunduğu ortamın değiştirilmesi (dengeli tuz eriyiğinin katılması, ısının azaltılması vb.) ile onarılan hasarı ifade eder (19).

Fraksiyonel radyoterapide normal ve tümörlü dokuların yanıtını etkileyen biyolojik faktörler 'repair' (onarım), 'reassortment' ya da 'redistribution' (yeniden dağılım), 'repopulation' (yeniden çoğalma), 'reoxygenation' (yeniden oksijenlenme)'ye ve dokunun radyasyon duyarlılığı (radiosensitivity) olarak 5 R diye sınıflandırılır (16,17,20).

'Repair' (onarım), Lea tarafından geliştirilen hücre hasarı ve ölümü olasılık prensibine göre hedef teorisi temel alınarak açıklanmıştır. Bu teori hücre içerisinde bulunan çeşitli kritik moleküllerin veya hedeflerin radyasyon tarafından bir vuruşa maruz kalmasını ve inaktif olması gerektiğini kabul eder. Virüsler ve bakteriler için "tek hedef tek vuruş" geçerli iken hücre ölümü için memeli hücrelerinde "çok hedef tek vuruş" geçerlidir. Memeliler söz konusu olduğunda, tüm hücrelerin düşük dozda ölmesi söz konusu

olmadığından hücrelerin bir kısmının hasar gördüğü kabul edilir ve bu hasara da subletal hasar denir. Bu hücreler doz uygulamaları arasında onarım imkanı bulabilirler (21).

Reassortment, redistribution (yeniden dağılım) mitotik döngü ile ilgilidir. Mitotik döngünün her fazında radyasyona yanıt farklı olmaktadır. Mitoz ve G2 fazları duyarlı fazlardır ancak, sentez fazı en dirençli olan fazdır. Fraksiyone dozlar uygulandığı sırada ve fraksiyonlar arasında canlı kalan hücreler hücre döngüsünün daha duyarlı olan fazlarına doğru ilerler. S fazında bulunan hücrelerin duyarlı olan G2 ve mitoz fazına doğru ilerlemesi tüm hücre popülasyonunun tek doz uygulamasına göre daha duyarlı olan fazda doz almasını sağlar. Bu durum hücre ölümünün artmasına sebebiyet verir (22).

Radyoterapi fraksiyonları arasında hücrelerde repopülasyon yani yeniden çoğalma meydana gelir. Hızla proliferen olan tümörde radyodirençli olan S fazındaki hücre sayısı fazladır. Bir dokuda proliferasyon evresinde hücreler radyasyona uğrar ve ölürlerse onların yerini tamamlamak için yeni hücreler meydana gelir. Bölünen kök hücreler sayıyı yeniden artırırlar. Fraksiyonlar arasında hipoksik hücrelerin oksijenlenmesi sonucunda hücreler radyasyona daha duyarlı hale gelir ve oksijenlenmiş hücrelerin X ışınlarına duyarlılığı 2-3 kat artmış olur.

Hücrelerin iyonize radyasyona olan duyarlılığı radyosensitivite ya da radyasyon duyarlılığı olarak adlandırılır. Bu durum verilen fraksiyon dozunda veya tek bir ışınlamada bazı tümörlerin diğerlerine göre radyasyona daha duyarlı olma nedenini açıklar (16). Yapılan çalışmalar lenfoid ve küçük intestinal epitel hücrelerinin vücutta en radyoduyarlı hücreler olduğunu göstermiştir (22).

2.2. Radyasyonun Tıbbi Amaçla Kullanımı

İyonize radyasyon tıpta, tanı ve terapi olmak üzere iki farklı alanda kullanılmaktadır (23). Tıbbi amaçlı uygulama alanları görüntüleme ve radyasyonun hücre ve tümörleri yok edebilme yeteneğine sahip olmasına dayanmaktadır. Tanı yöntemleri ile lezyonlar tespit edilerek, bu lezyonların lokalizasyonu, yayılımı ve zamana bağlı olarak nasıl değiştiği gözlenir.

2.2.1. Tanısal radyoloji

Tanısal radyolojide iyonize radyasyonun kullanım alanları teknolojiyle beraber gittikçe genişlemektedir. Günümüzde tanısal radyolojinin konvansiyonel radyografi (röntgen), ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklit görüntüleme (Nükleer Tıp) gibi farklı uygulama alanları vardır. Bu yöntemlerden röntgen ve bilgisayarlı tomografide X ışınları, ultrasonografide ses dalgaları, manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklit görüntülemede ise gama ışınları kullanılır (23-25).

2.2.2. Radyoterapi

İyonize radyasyonun hücreleri ölüme götürerek birçok kanser tipinde etkili bir şekilde tedavi amaçlı kullanıldığı iyi bilinen bir olaydır. Radyoterapi veya diğer bir adıyla radyasyon tedavisi; yüksek enerjili X ışını, elektron yayan lineer hızlandırıcılar veya gama ışını yayan radyoaktif maddeler kullanılarak anormal gelişim gösteren kanser hücrelerinin ve hedef tümörlü dokunun yok edilmesi amacıyla uygulanır. Yüksek enerjili radyasyon hücrelerin genetik materyaline zarar vererek hücre mitotik ölümüne yol açar ve böylece hücrenin daha fazla bölünmesi engellenmiş olur (26).

Radyoterapide hedef anormal hücrelerin maksimum radyasyon dozuna maruz kalmasını sağlarken, radyoasyonun geçeceği yolda bulunan veya kanser hücrelerinin yakınında bulunan normal hücrelerin minimum radyasyona maruz kalmasını sağlamaktır (27). Kanserli hücrelerin yanı sıra radyoterapi sırasında sağlıklı hücrelerin genetik materyalleri de zarar görmektedir ancak, buradaki temel varsayım sağlıklı hücrelerin kanserli hücrelere göre kendilerini çok daha hızlı tamir ederek tekrar fonksiyonel hale getirebilmesine dayanır (28). Kanser hücreleri, farklılaşmış hücrelerin ölmesi ile sonuçlanan radyasyon tedavisinin yol açtığı hasarı tamir etmekte normal hücreler kadar etkili değildir (29).

Radyoterapi diğer antikanser tedavileri gibi terapötik etkisini hücre ölümlerinin farklı tiplerini indükleyerek gösterir (28,30). Terapi, kanserli hücreyi doğrudan öldürmez. Kanserli hücrenin ölebilmesi için saatler, günler hatta haftalarca tedavi gerekir ve kanser hücreleri radyasyon terapisi sona erdikten sonra bile haftalar, hatta aylarca ölmeye devam edebilir. Radyoterapinin apoptoz, mitotik hücre ölümü, nekroz, senesens ve otofaji gibi farklı tiplerde hücre ölümüne yol açtığı tespit edilmiştir (28).

Radyoterapinin biyolojik etkileri doz dağılımına, tedavi hacmine, doz hızına, fraksinasyon ve tedavi süresine bağlıdır (31).

2.2.2.1. Radyoterapi sonrasında hücrelerde gözlenen etkiler

Radyoterapi sonrasında hücrelerde gözlenen iki önemli etki vardır (32):

1. **Fonksiyon kaybı:** Pek çok bölünemeyen/bölünme kabiliyeti sınırlı olan hücreler fonksiyon kaybına uğrayıp interfaz ölümüne giderler. Bölünmeyen hücrelerde interfaz ölümü yalnızca yüksek doz (100 cGy'den fazla) radyasyon verilmesinin ardından ortaya çıkar. Lenfositler ise düşük dozlarda interfaz ölümüne gitmektedirler.
2. **Reprodüktif ölüm (Üreme kabiliyetinin kaybı):** Reprodüktif ölüm radyasyonun bölünme kabiliyeti olan hücrelerde yapmış olduğu en önemli etki olup hücrelerin canlı yeni nesil yapabilme kabiliyetini ortadan kaldırır.

2.3. İyonize Radyasyonun Canlılar Üzerindeki Etkileri

İyonize radyasyon biyolojik bir maddeden geçtiği zaman o madde ile etkileşmekte olup bu etkileşim esnasında pek çok fiziksel, kimyasal, fizikokimyasal ve biyolojik olaylar zinciri neticesinde esas biyolojik yanıt ortaya çıkar.

Radyasyonun etkisine bağlı olan olaylar "fiziksel", "fizikokimyasal", "kimyasal" ve biyolojik" olmak üzere 4 evreden meydana gelmektedir (32):

1. **Fiziksel evre:** Radyasyon tarafından uyarılır ve iyonize moleküller meydana gelir. Bu evre yaklaşık 10^{-18} saniye sürmektedir.
2. **Fiziko-kimyasal evre:** Ortalama süresi 10^{-13} saniye olan bu evrede primer maddeler kimyasal açıdan reaktif olan serbest atomlar ve serbest radikaller oluşturmak için stabil molekül meydana getirmek üzere sekonder reaksiyona girerler.
3. **Kimyasal evre:** Ortalama süresi 10^{-6} saniye olan kimyasal evrede kimyasal açıdan reaktif olan maddeler ortam içerisinde birbiriyle reaksiyona girmektedir.

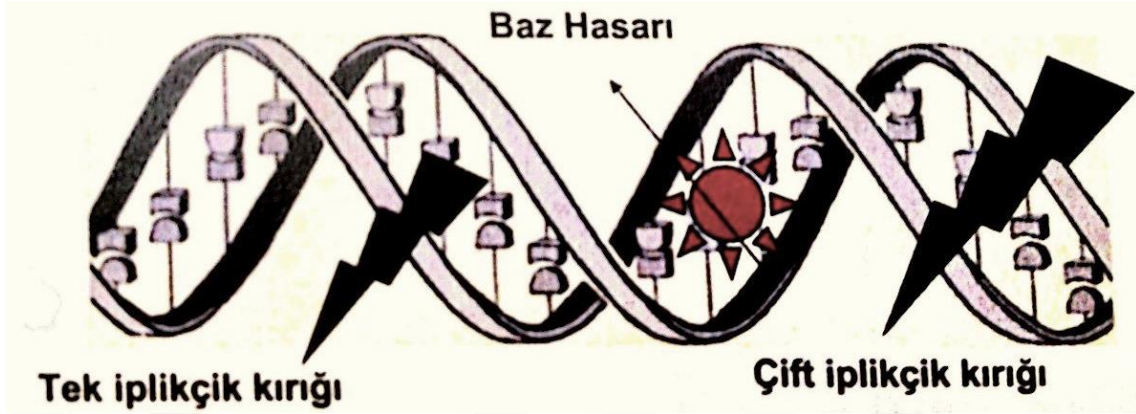
4. **Biyolojik evre:** Organizmanın ışınlama neticesinde ortaya çıkan kimyasal ürünlere verdiği biyolojik yanıttır. 10^{-6} saniyeden başlayıp yıllar boyunca devam edebilir.

2.3.1. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri

İyonize radyasyonun canlıda hasar meydana getirebilmesi için ister elektromanyetik ister partiküler olsun hücreler ve dokular tarafından soğurulması gerekmektedir. Radyasyon sonucu canlıda oluşan cevaplar subsellüler cevap, hücresel cevap, doku cevabı ve tümör cevabı başlıkları altında toplanabilir. Elektronlar ve protonlar gibi yüklü parçacıklar yeterli kinetik enerjileri sayesinde kimyasal bağları koparabilir ve dolaysız yolla iyonizasyona yol açarlar. X ve gamma gibi elektromagnetik ışınlar ve nötronlar ise dolaylı olarak iyonizasyon yapabilirler. Nötronlar da emildikleri maddedeki atomların çekirdekleri ile etkileşime girerek sahip oldukları kinetik enerjilerini protonlara aktararak iyonizasyona yol açarlar. Radyasyon hücrenin kritik molekülleri üzerine etki etmekte olup molekülde ortaya çıkan hasar ya molekülün dolaysız bir şekilde iyonizasyonu ya da dolaylı etkisiyle ortaya çıkar. Genel olarak dolaylı etki büyük hasarlara neden olur. Radyasyona maruz kalan hücrelerde en belirgin etkinin görüldüğü hedef makromoleküller nükleik asitler, proteinler, lipitler ve karbonhidratlardır. DNA radyasyonda en önemli hedeftir. Radyasyonla ışınlama sonucunda bazlarda değişiklik veya yok olma, hidrojen bağlarının kopması, tek ve çift iplikçiklerde kırılma, dimerizasyon gibi değişikliklere sebep olur (33) (Şekil 7).

Kromozomal değişmelerin çoğu DNA zincirindeki ani kırılmalardan meydana gelmektedir. Çift zincir kırıkları en önemli lezyonlardandır ve özellikle onarılamayan kırıklar birbirine yakın meydana gelen iki kırıktır. Radyasyonun etkisi ile DNA'nın tek ipliğinde kopma olasılığı çift ipliğinde kopma olasılığından fazladır. Onarılmayan çift zincir kırıkları hücre için ölümcül olabilmektedir, yanlış eşleşen kırıklar ise mutajenik lezyonlar göstermektedir. Radyasyon DNA zinciri boyunca nükleotidlerin ayrışmasına neden olur. Bazen bir iyonize radyasyon, nükleotiddeki azotlu bazın değişmesiyle, genlerde nokta mutasyonlara neden olabilir ve genetik şifre değişmiş olur. Bazen baz DNA molekülünden tamamen ayrılabilir (33). Hücre ölümü, mutagenез ve malignant dönüşüm gibi toksik etkilerin hücresel DNA'da meydana gelen hasar sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir (34). Meydana gelen bu kırıklar genetik kodun transkripsiyonunu değiştirebilmektedir. Aynı zamanda radyasyonun etkisiyle şeker-fosfat bağlarında

kopma, bazların zincirden koparak serbest kalmaları ve yüksek dozlarda parçalanmalar meydana gelebilmektedir. Bu parçalanmalar sonucu çok küçük moleküller tekrar gelişmiş birleşerek birçok küçük DNA parçasından oluşan bozukluklar ortaya çıkarabilir.



Şekil 7. Radyasyon ile ışınlama sonrası DNA hasarı (14)

Radyasyon proteinlerde yan zincir gruplarında tahribat ve konformasyon değişikliğine neden olurken lipidlerde doymamış yağ asitlerin peroksitleri meydana gelir. Karbohidrat zincirlerinde ise kopmalar görülür (32).

2.3.1.1. İyonize radyasyonun dolaysız etkisi

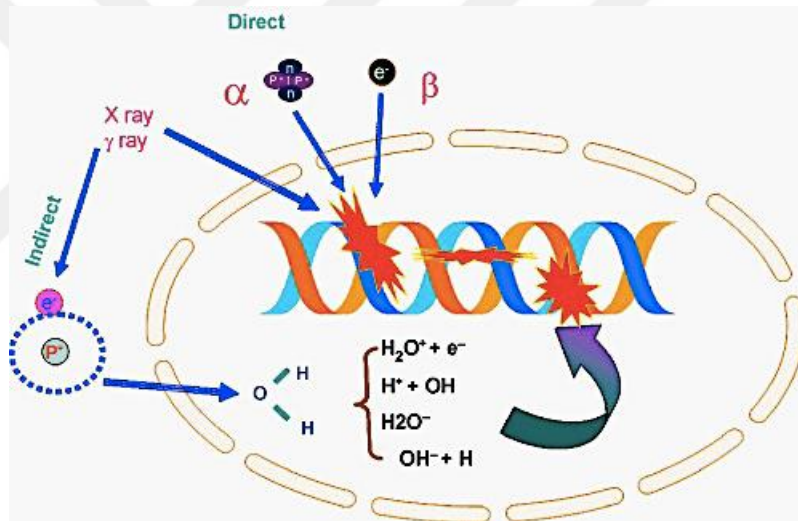
Radyasyon enerjisinin DNA ve enzimler gibi biyolojik moleküllere transfer edilmesi moleküllerin iyonizasyonuna ve uyarılmasına sebep olur (Şekil 7). Bu duruma radyasyonun direkt veya dolaysız etkisi denir ve sonuçta hücrede ölüm ya da fonksiyon değişikliği (mutasyon) meydana gelebilir. Kısa ömürlü ve çok reaktif olan molekül ve atomlar birden fazla kimyasal bağın kırılmasına sebebiyet verir. Bu radikallerin oluşumu fotonun geçişinden sonra pikosaniyeler içerisinde gerçekleşir. Radyasyon sonucu meydana gelen hasarın 1/3'ünün fotonun doğrudan DNA ile etkışmesi sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir (19).

2.3.1.2. İyonize radyasyonun dolaylı etkisi

İyonize radyasyonun DNA'da neden olduğu subletal ve potansiyel letal hasarın 2/3'ü dolaysız, diğer bir ifadeyle su molekülüyle reaksiyona girerek meydana gelen serbest reaktif radikaller vasıtasıyla ortaya çıkar. Hücrenin yaklaşık %80'ni sudan oluşur ve hücrenin yapıtaşları olan enzim, protein, RNA ve DNA gibi makromoleküller,

mitokondri gibi organeller sudan oluşan ortamlarda bulunurlar. Ancak, radyasyonun biyolojik etkisini gösterebilmesi için ortamda moleküler oksijen olmalıdır.

Fiziko-kimyasal evrede meydana gelen serbest radikaller dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir yörünge elektronu bulunduran serbest atom veya moleküllerdir ve elektriksel açıdan yüksüzlerdir. Radyasyon enerjisinin ışınlama durumlarında su molekülleri tarafından soğurulma olasılığı çok yüksektir. Su molekülleri bu durumda iyonlaşır, pozitif yüklü su molekülü ile hızlı bir serbest elektron oluşturur. Bu serbest elektron su içinde bir başka su molekülü ile birleşir ve onu negatif bir su molekülü haline getirir. Meydana gelen pozitif ve negatif yüklü su molekülleri reaksiyonlarıyla serbest hidroksil ve $H^{\bullet}$ radikallerini oluşturur (33). Oksijen ortamda arttıkça radyasyonun verdiği hasarda artmaktadır. Serbest radikaller oksijen molekülleri ile reaksiyona girdiğinde hidrojen ve bazı organik moleküllerin peroksit radikalleri oluşur (12,14,35).



Şekil 8. Radyasyonun dolaylı ve dolaysız etkileri (36)

2.3.1.3. İyonize radyasyonun somatik etkisi

Somatik etkiler ışınlanan kişide yaşam boyu ortaya çıkabilecek biyolojik etkilerdir. Somatik etkinin cinsi ve önemi, maruz kalınan toplam radyasyon dozu, radyasyon dozunun alındığı zaman süresi, radyasyonlara maruz kalan vücut kısmı ve alanına bağlıdır. Büyük bir radyasyon dozuna bir defada maruz kalma sonucu ortaya çıkan biyolojik etkiler yani “Erken etkiler (Akut ışınlanma etkileri)”, kişiden kişiye önemli ölçüde değişmektedir. Ancak bu durumda genel olarak birkaç gün veya birkaç hafta içerisinde şiddetli hasarlar, hastalıklar ve hatta ölüm meydana gelebilir. Gecikmiş

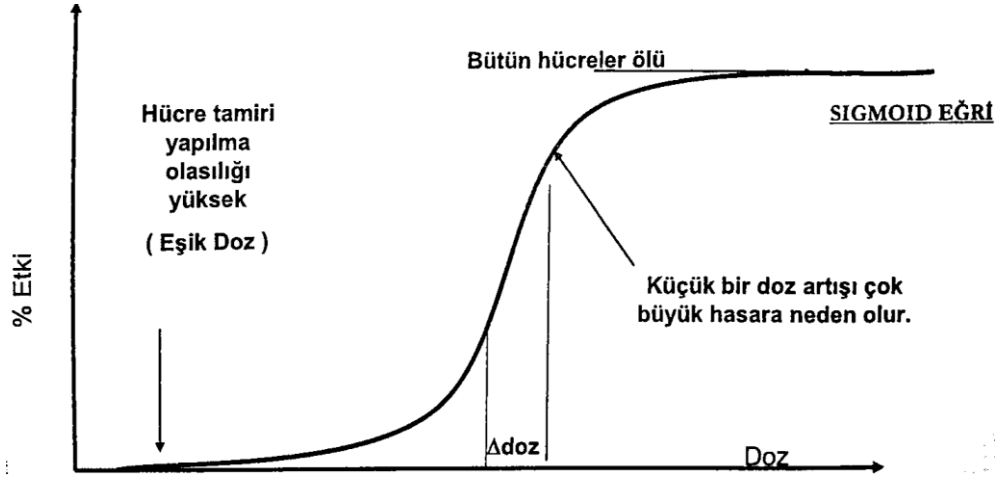
etkiler (kanserojen etkiler) yani kronik ışınlama etkileri kişilerin uzun bir süre içinde aralıklı olarak düşük dozlara maruz kaldığında yıllar sonra ortaya çıkan etkilerdir. Doz düşük olsa da tekrarlanan ışınlamalar sonraki ışınlamaya kadar hasar tamirinin gerçekleşmesine engel olacağı için hasarın gittikçe artmasına, birikmesine ve yıllar sonra kanser, katarakt veya ömür kısalması gibi durumların ortaya çıkmasına sebep olur (37).

2.3.1.4. İyonize radyasyonun genetik etkisi

Alınan radyasyon dozu somatik etkilere ilave olarak üreme hücrelerini etkileyebilir. Bu durum radyasyona maruz kalan kişilerin sonraki nesillerinde görülebilir. Bu duruma radyasyonun genetik etkisi denir. Üreme hücrelerinde meydana gelen gen mutasyonları veya kromozom kırıkları sonraki nesillerde ortaya çıkacak olan kalıtsal değişiklikleri meydana getirir. Radyasyonun kalıtsal etkisi ile tavşan dudaklı altı parmaklı bebeklerin meydana geldiği saptanmıştır. Gelecek nesillerde ortaya çıkması olası etkiler stokastik etkilerdendir.

2.3.1.5. Deterministik etkiler

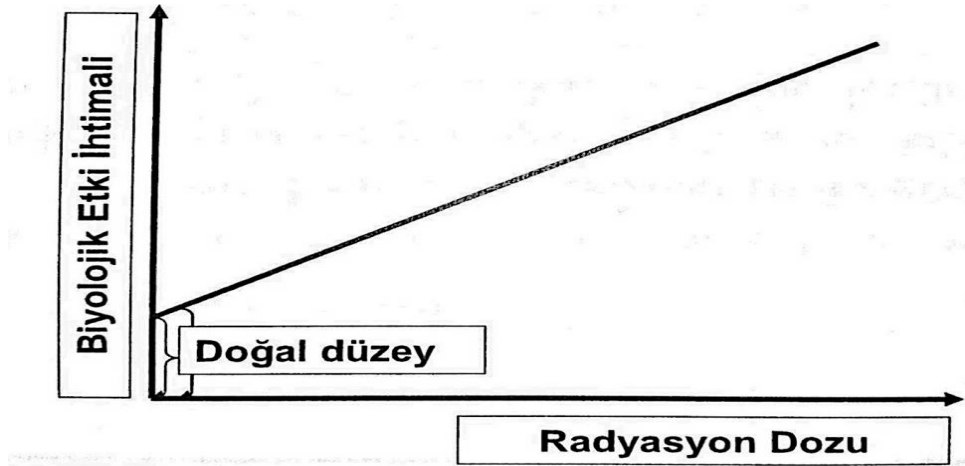
Deterministik etkilerin eşik dozu vardır. Etkinin şiddeti doz ile artmaktadır. Oldukça yüksek bir doz bir anda alındığında 1-2 hafta içerisinde ölüme yol açabilmektedir. 5 Gy'ye kadarki dozlarda uygun tedavi yapıldığı zaman hastalar yaşayabilmesine karşın 50 Gy'lik bir doz alınması halinde ise tıbbi tedavi yapılsa da kesin olarak ölüm meydana gelir. Bütün vücudun değil de vücudun belirli bir bölgesinin oldukça yüksek doz alması durumunda ölüm gerçekleşmese de ışınlı uygulanan bölgede erken etkiler ortaya çıkacaktır. Benzer dozun üreme organlarıncı alınması durumunda ise kısırlık ortaya çıkabilir ki bu tarz etkiler radyasyonun deterministik etkileri olarak adlandırılır. Bu etkiler doz ve doz hızı belirli bir eşik değeri geçtiğinde ortaya çıkar (32).



Şekil 9. Deterministik doz tepki eğrisi (14)

2.3.1.6. Stokastik etkiler

Eşik doz, etkinin çıkması için söz konusu değildir ve etkinin olasılığı doz ile artar. Düşük dozlarda ortaya çıkması olası etkilerdir. Stokastik etkilerden ötürü kansere yakalanma olasılığını tespit edilmesinde belirsizlikler söz konusudur. Kanser düşük dozdan kaynaklı olup olmadığının tespit edilmesi mümkün değildir. Bu durumu ortaya koyacak olan somut veriler bulunmamaktadır. Stokastik etkilerin olasılığı yüksek doz almış olan kişiler ve hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurularak tahmin edilir (14).



Şekil 10. Stokastik doz-tepki eğrisi (14)

2.3.2. Radyasyon hasarına etki eden faktörler

Radyasyonun biyolojik etkilerini maruz kalınan toplam doz, maruz kalınma süresi, maruz kalınma şekli (iç ve dış ışınlama), dozun hangi aralıklarla alındığı (fraksiyonasyon), radyasyonun türü ve enerjisi (LET) gibi faktörler belirler. Aynı enerjideki farklı radyasyonlardan soğurulan enerji miktarı aynı olsa bile bunların meydana getirdiği biyolojik etkiler farklı olabilir. Ancak canlıların bu etkilere karşı duyarlılıkları ve dirençleri farklılık gösterir. Kişinin yaşı, cinsiyeti genel sağlık durumu radyasyona karşı oluşan biyolojik hasarları etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Sık sık bölünen hücreler ara sıra bölünen hücelere göre radyasyondan daha fazla etkilenmektedir. Ayrıca canlılar dokunun oksijen yoğunluğuna, ışınlama sırasında hücrelerin bölünme safhasına, kan ve besin durumuna bağlı olarak radyasyona farklı duyarlılıklar gösterebilirler (38,39).

2.4. Serbest Radikaller

Kimyasal olarak en dış yörüngede elektron kaybetmiş, kararsız, aktif bileşiklerdir. Kararsız olan bu bileşikler, daha kararlı hale geçmek için diğer moleküller ile reaksiyona girerek onlardan elektron almaya çalışır. Serbest radikaller, vücutta birçok metabolik olay sırasında oluşurlar ve aslında organizma için gerekli olan bileşiklerdir. Ancak oluşan serbest radikallerin miktarı çok fazla olursa veya anti-oksidan sistem yetersiz kalırsa hücrede hasar oluşmaya başlar. Serbest radikallerin kaynağı endojen veya ekzojen faktörler olabilir. Endojen kaynaklar; organizmada meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon tepkimeleridir. Ekzojen kaynaklar ise güneş ışınları, sigara dumanı, bazı ilaçlar, bazı kimyasal maddeler, bazı elementlerdir. Serbest radikaller; reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (NOS veya RNS) olmak üzere ikiye ayrılır (40,41).

2.4.1. Serbest oksijen radikalleri

Organizmada çoğu metabolik olay için oksijen gereklidir. Oksijen, aerobik canlıların enerji metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir. Bunun yanı sıra yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan serbest oksijen radikalleri ile toksik etki de yapabilmektedir (42-45). Biyolojik sistemlerde ortaya çıkan

serbest radikeller içerisinde kuşkusuz en önemlileri serbest oksijen radikalleridir. Bunlar normal hücre metabolizmasında oksijen içermekte olan çoğu biyokimyasal indirgenme reaksiyonları neticesinde oluşabilen radikallerdir (46-49).

Vücutta üretilen serbest radikaller aslında organizma için gerekli olan bileşiklerdir. Biyokimyasal tepkimelerde oksijenin kullanılması için aktif olmayan (reaktif) formlara dönüştürülmesi gerekir. Serbest oksijen radikalleri içerisinde en önemlileri şu şekildedir; süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) radikali, hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), peroksil radikali ($ROO^{\bullet}$), organik peroksit radikali ($RCOO^{\bullet}$), alkoksil radikali ($RO^{\bullet}$) ve hidroperoksil radikali ($HO_2^{\bullet}$).

2.4.1.1.1. Süperoksit radikali

Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile kararsız bir yapı olan $O_2^{\bullet-}$ radikali oluşur. $O_2^{\bullet-}$ radikalinin hücre içi kaynağı, mitokondri iç zarında bulunan solunum zincirinde meydana gelen oksidatif fosforilasyon olayıdır. Hücre dışı kaynak ise endotel hücreler, trombositler, lenfositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücresel reaksiyonlardır. $O_2^{\bullet-}$ zayıf bir oksidan olup tek başına önemli hücre hasarlarına yol açmaz (50). Ancak $O_2^{\bullet-}$, oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilmiş olan fagositik lökositlerden yoğun miktarda $O_2^{\bullet-}$ üretilip fagozom içerisine ve bulundukları ortama verilebilmektedir. Antibakteriyel etki için gereken bu radikal üretimi daha reaktif olan türlerin ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir (42,44,46,50).

2.4.1.1.2. Hidrojen peroksit

Oksijenin enzimatik yollarla 2 elektron alıp indirgenmesi sonucunda veya $O_2^{\bullet-}$ 'nin enzimatik/non-enzimatik dismutasyonu tepkimeleriyle hidrojen peroksit (H_2O_2) meydana gelir. Dismutasyon spontane olarak ya da süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle olabilmektedir. Yapısında paylaşılmamış elektron bulunmadığı için radikal özelliğe sahip olmadığından reaktif değildir. H_2O_2 'nin oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında $OH^{\bullet}$ öncülü olarak davranmasıdır (51,52).

Fosfolipidlerden ötürü hücre zarı yüzeyleri sitoplazma ile kıyaslandığında çok daha asidik olup burada $O_2^{\bullet-}$ çok daha kolay bir şekilde bir adet proton alıp H_2O_2 radikalini oluşturabilir. H_2O_2 radikali membranlardan kolay bir şekilde geçerek hücreler üzerinde çeşitli fizyolojik etkilere neden olabilir. Bilhassa proteinlerdeki "hem" grubundaki demirle reaksiyona girip yüksek oksidasyon seviyesinde olan reaktif demir formlarını meydana getirebilmektedir. Bu formda bulunan demir son derece güçlü oksitleyici özelliğe sahip olup membranlarda lipid peroksidasyonu gibi redikal tepkimelerin başlamasına neden olabilmektedir (44,50,51).

2.4.1.1.3. Hidroksil radikali

Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonuyla H_2O_2 'den oluşan $OH^{\bullet}$ en aktif ve toksik oksijen radikali olup pek çok molekülle reaksiyona girmektedir. Yarı ömrü son derece kısa olmasına karşın vermiş olduğu zararlar ise oldukça fazladır. $OH^{\bullet}$ iyonize radyasyonun etkisiyle su moleküllerinin homolitik olarak kırılması neticesinde oluşabileceği gibi H_2O_2 'nin metallerle reaksiyonu neticesinde eksik indirgenmesiyle de oluşabilir. Biyolojik sistemlerin tanıdığı olduğu en reaktif serbest oksijen radikali olan $OH^{\bullet}$ su dahil ortamda rastlamış olduğu bütün moleküllerle reaksiyona girmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazlarıyla da tepkimeye girebilmektedir (51). Belirtilen tüm bu tepkimeler $OH^{\bullet}$ radikalinin paylaşılmamış elektrona sahip olan dış orbitaline elektron alma ilgisinden ileri gelmektedir. $OH^{\bullet}$ radikalinin neden olduğu en ciddi hasar lipid peroksidasyonu olarak adlandırılmakta olan serbest radikal zincir reaksiyonudur. Hücre zarı su içermediği için $OH^{\bullet}$ radikalinin başlıca hedefleri arasında yağ asidi gelmektedir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zar yapısını bozmakta ve bu şekilde geçirgenliği artırarak hücre ölümüne yol açabilmektedir (44,50).

2.4.1.1.4. Singlet oksijen (1O_2)

Uyarılmış oksijen "singlet oksijen" olarak adlandırılmaktadır. Yapısında eşlenmemiş elektronu olmadığı için serbest radikal olarak değil serbest radikal reaksiyonları başlattıkları için serbest radikal grubunda yer alırlar. $O_2^{\bullet-}$ dismutasyonu ve H_2O_2 'in hipokloritle reaksiyonu neticesinde de ortaya çıkabilir. Doymamış yağ asitleriyle direkt olarak tepkimeye girip peroksil radikalini oluşturmakta olup $OH^{\bullet}$ gibi etkin olarak lipid

peroksidasyonun başlatabilir. $^1\text{O}_2$ 'nin tepkimeye girdiği en önemli bağlar karbon-karbon bağladır. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin gibi bileşikler $^1\text{O}_2$ 'yi temizleyip ona bağlı olan tepkimeleri inhibe etmektedir (50). Vücutta deri ve retina gibi güneş ışığına maruz kalan yerlerde oldukça sık oluştuğu bilinmektedir (50).

2.4.1.1.5. Hipoklorik asit (HOCl)

Hipoklorik asit de tek başına reaktif olmayan ama reaktif oksijen türleri içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde oldukça etkilidir. Aktif hale gelen nötrofilleri, monosit, makrofajlar ve eozinofiller $\text{O}_2^{\cdot-}$ üretmektedirler. Başlıca hedeflerinin proteinler olduğu ve protein karbonil bileşiklerinin oluşumunu indüklediği bildirilmektedir. Bilhassa nötrofiller miyeloperoaksidaz enzimi vasıtasıyla önce $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'yi meydana getirirler daha sonra ise dismutasyon ile ortaya çıkan H_2O_2 'yi klorür iyonu ile birleştirip kuvvetli bir antibakteriyel olan HOCl'i oluştururlar (50).

2.4.1.2. Reaktif nitrojen radikalleri

Reaktif nitrojen türleri içerisinde en önemlisi nitrik oksittir ($\text{NO}^{\cdot}$). $\text{NO}^{\cdot}$ radikali bir atom azotla bir atom oksijenin eşleşmemiş elektron verip birleşmesinden oluşmaktadır ve bu nedenle de radikal tanımına uymaktadır. L-Argininin enzimatik olarak L-Sitruline dönüşümü sırasında açığa çıkar. $\text{NO}^{\cdot}$ oluşumunda rol alan enzim, NOS enzimidir. Yağda çözünür ve hücre zarlarından kolaylıkla geçer. Yarılanma ömrü çok kısa olup 3-5 saniyedir. Damar düz kas hücrelerinde gevşemeye, trombosit adezyon ve agregasyonunda ise inhibisyona yol açar. 3 tip NOS vardır. Bunlar; nöronal NOS, indüklenebilir NOS ve endotelial NOS'dır. Vücutta çok fazla oluşurlarsa protein, karbohidrat, DNA ve lipidlerde hasara neden olurlar (50).

2.4.2. Radikalleri hücreye zararlı etkileri

Serbest oksijen radikalleri hücresel protein, lipid ve DNA üzerinde çeşitli düzeylerde hasarlara yol açabilmektedir. Oksijen plazma zarında, mitokondride, endoplazmik retikulumda, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimlerce serbest radikallere dönüştürülür. Oksijenden oluşan $\text{O}_2^{\cdot-}$ SOD enzimiyle H_2O_2 'ye dönüştürülür. $\text{Cu}^{+2}/\text{Fe}^{+2}$ ile katalizlenen fenton reaksiyonuyla $\text{OH}^{\cdot}$ 'leri oluşur. Burada aynı zamanda $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'yi,

Fe^{+3} 'ün, Fe^{+2} 'ye indirgenmesini katalizler ve fenton reaksiyonu aracılığıyla $OH^\bullet$ oluşumuna neden olur (42).

2.4.2.1. Membranların lipid peroksidasyonu

Hücre ve organel zarları lipid ve proteinlerden oluşmaktadır. Zarlarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından konjue dien, malondialdehit, 4-hidroksi-2- nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşmesine lipid peroksidasyonu denir. Lipid peroksidasyonu geri dönüşümsüz bir hasardır (53). Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu şeklindedir.

Serbest radikaller, çoklu doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunu uzaklaştırarak zincir reaksiyonunu başlatırlar. Hidrojen atomu uzaklaşınca karbon atomu üzerinde eşleşmemiş elektron kalır ve karbon merkezli lipid radikali ($L^\bullet$) haline gelir. Bu radikal, oksijen molekülü ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikali ($LOO^\bullet$) haline gelir. $LOO^\bullet$ radikali komşu yağ asitlerini etkileyip yeni lipid radikallerinin oluşmasına yol açarken bir yandan da açığa çıkan hidrojen atomunu alıp lipid hidroperoksitlerine ($LOOH$) dönüşür. Daha sonra da yayılarak çok sayıda lipid hidroperoksitlerine dönüşür. Bunlar ilerleme reaksiyonu olarak adlandırılır (53-56).

Lipid hidroperoksitler oldukça kararlı bileşiklerdir ve lipid peroksidasyonunun ilk ürünüdür. Lipidlerden araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikallerin oluşması "enzimatik lipid peroksidasyonu", diğer radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonu ise "non-enzimatik lipid peroksidasyonu" olarak adlandırılır (50).

Lipid peroksidasyonunun son bileşeni malondialdehit (MDA) zar bileşenlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerazsyona sebep olur. Neticede hücrede deformasyon, iyon taşınımı, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonuna neden olur (57). MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir.

2.4.2.2. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir ve amino asit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Serbest radikallerin etkisi ile protein molekülleri üzerindeki sülfhidril gruplarında daha fazla hasar meydana gelmektedir. Bundan dolayı da tirozin, triptofan, fenil alanin, metionin, histidin ve sistein gibi amino asit içeren proteinler daha duyarlıdır. İmmünglobulin G (IgG) ve albumin gibi proteinlerin ise üç boyutlu yapıları bozulmaktadır (50,53). Protein moleküllerinin yapısı değişmekte olup oksidasyon reaksiyonları neticesinde de büyük agregatlara dönüşebilmektedir. Proteinlerin yapısındaki değişim antijenitede değişime ve proteolize duyarlılığa neden olabilir (58,59).

2.4.2.3. Karbohidratlara etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (50). Açığa çıkan okzoaldehitlerin proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı kanser ve yaşlanmaya neden olurlar. İnflammatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve $O_2^{\bullet-}$ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunmasının oksidatif hasar yoluyla katarakt oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (50,60).

2.4.2.4. Oksidatif stres ve DNA lezyonları

Lipidler, karbohidratlar ve proteinler gibi DNA da serbest radikaller tarafından oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 103 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (43). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle sağlıklı bireylerde de çok düşük düzeylerde DNA hasarı saptanabilmektedir. Antioksidan sistemde yetersizlik, DNA onarım mekanizmalarında bozukluklar oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır. DNA'da tek ve çift zincir kırıkları, baz dizilimi hataları, hatalı eşleşmeler, DNA-protein arasında çapraz bağlanma oksidatif hasarla olabilmektedir (43,61,62).

Serbest radikaller, DNA'da mutasyonlara ve hücre ölümüne neden olabilirler. $\text{OH}^\bullet$ ve $\text{O}_2^{\bullet-}$, DNA' da oksidatif hasar oluşturan radikallerdir. $\text{OH}^\bullet$, DNA'daki dört bazın herhangi birine saldırı yapabilirken, $\text{O}_2^{\bullet-}$ dal kırığından ziyade, guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (43, 55).

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içermekte olup çeşitli katyonları bağlayabilmektedir. Oksidatif stres altında hücrede bulunan Fe iyonları hücre içerisindeki proteinlerden kopup DNA'ya bağlanabilmektedir. Bu şekilde metal iyonlarının bağlanmaları DNA'yı H_2O_2 'nin hedefi haline getirir. DNA'da doğrudan hasara yol açmayan H_2O_2 mebranı kolaylıkla geçip çekirdekte Fe-Cu iyonlarıyla reaksiyona girip oldukça yüksek reaktiviteye sahip olan $\text{OH}^\bullet$ radikalini oluşturarak DNA molekülünde hasara yol açar. Oluşan $\text{OH}^\bullet$ radikalleri radikal temizleyicilerince uzaklaştırılmaz ise ya da $\text{OH}^\bullet$ temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'da hasara yol açabilmektedir. Doku kültür ortamının Fe ve Cu iyon konsantrasyonunun artırılmasıyla oksidatif DNA baz hasarında artış olduğu ve H_2O_2 'ye maruz kalan hücrelerde Cu ve/veya Fe şelatörlerinin kullanılmasının DNA'daki oksidatif hasara mani olduğu bildirilmektedir (63).

Oksidatif stres aynı zamanda hücrede Ca iyon konsantrasyonunda önemli bir artışa yol açarak hücredeki Ca bağımlı endonükleazların aktif hale gelmesine neden olmakta ve DNA'nın parçalanmasına yol açmaktadır (Nükleaz Aktivasyonu Hipotezi). Ca şelatörlerinin kullanımıyla DNA hasarının engellenebildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (64).

DNA'da oksidatif hasar ile başlangıçta dal kırıkları oluşur. Tek dal kırıklarında, karşı daldaki bilgi doğru bir şekilde okunup hasarlı dal onarıcı enzimler ile onarılabilir. Bu nedenle de çift dal kırıkları çok daha önem arz eder (62).

Organizmada normal şartlarda oluşan düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı, DNA onarım enzimleri sayesinde minimum hata riskiyle etkin olarak onarılabilir. Fakat DNA onarım enzimleri ve DNA polimeraz enziminin oksidatif stres altında hasar görmeleri doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını düşürür. Onarım tamamlanana dek hücreler bölünmelerini genel itibariyle durdurarak suretiyle kendilerini korurlar (43,64).

DNA'da ortaya çıkan oksidatif hasar yüksek seviyelere ulaştığı zaman hücre ölümü meydana gelir. Son dönemlerde gerçekleştirilen çalışmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak yaygın bir şekilde baz hasarları analiz edilmiştir. Cu iyonları DNA'da guanin-sitozin balımından zengin olan bölgelerde yüksek düzeyde bulunduğu için oksidatif hasara en çok maruz kalan baz guanin bazıdır. Bu sebepten ötürü de en yaygın olarak ölçülmekte olan baz hasarı da 8-hidroksideoksiguanozin'dir. Bu nedenle de 8-hidroksideoksiguanozin oksidatif DNA baz hasarının önemli göstergelerinden birisi olarak değerlendirilmektedir (43,61,62,64).

2.4.3. Serbest oksijen radikallerine karşı savunma mekanizmaları:

2.4.3.1. Antioksidan sistemler

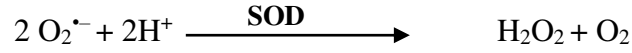
Vücutta serbest radikallerin seviyelerini normal sınırlarda tutmak ve meydana getirebilecekleri hasarları engellemek için bazı savunma mekanizmaları bulunmaktadır (65). Serbest radikalleri non-reaktif hale dönüştüren, serbest radikal oluşumunu engelleyen, serbest radikalleri ortamdan uzaklaştıran veya ortadan kaldıran sistem "antioksidan sistem" olarak adlandırılır, bu özelliklere sahip maddeler de "antioksidan maddeler" olarak adlandırılır. Hücrelerde pek çok antioksidan sistem ve maddeler bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (48,50,65):

1. Endojen antioksidanlar: Bunlar enzim olarak görev yapanlar ile enzim olmayanlar şeklinde 2 grup altında incelenirler. Enzimatik antioksidanlar SOD, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) ve mitokondriyal oksidaz sistemidir. Enzimatik olmayanlar ise albumin, bilirubin, ürik asit, askorbik asit, alfa tokoferol, seruloplazmin, ferritin, transferin, glutatyon (GSH) ve melatonin gibi maddelerdir.

2. Ekzojen antioksidanlar: Ekzojen antioksidanlar allopuriol, C ve E vitamini, flavonoidler, kalsiyum kanal blokerleri, asetilsistein, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri şeklinde sıralanabilir (43,50,53,65,66).

2.4.3.1.1. Enzimatik antioksidanlar

Süperoksit dismutaz: SOD, $O_2^{\bullet-}$ radikalını H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüştüren reaksiyonu katalize eden bir metalloenzimdir (50,67,68).



Prokaryot canlılarda Fe ve Mn SOD, ökaryot canlılarda ise Mn, Cu, Zn ve ekstrasellüler SOD bulunur (68). Primer antioksidan enzimdir. Çünkü $O_2^{\bullet-}$ zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu enzim sayesinde hücrelerde $O_2^{\bullet-}$ düzeyleri normal seviyelerde tutulmaktadır. Lösemi, hepatit, iskemi, muskular distrofi, böbrek yetmezliği, respiratuvar distres sendromu, Fankoni anemisi, akciğer infeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal ortaya çıkmasına neden olan hastalık ve olaylarda koyurucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi yüksek oksijenin kullanıldığı dokularda fazladır. SOD'un ekstrasellüler aktivitesi ise oldukça düşüktür (50).

Katalaz: CAT, peroksizomlarda yüksek oranda bulunan bir enzimdir. H_2O_2 'tin, su ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eder. CAT yapısında protoporfirin-IX ve Fe (Hem) grubu bulunur. Yapısındaki hem grubundan dolayı hemoprotein kabul edilir. Kan, kemik iliği, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır.

Glutasyon peroksidaz: GSH-Px enzimi, H_2O_2 veya ROOH, GSH kullanarak indirgenmesi reaksiyonunu katalize eder. Hücrenin sitozollerinde bulunur ve fagositlerde önemli fonksiyona sahip bir enzimdir. Bu enzimin en önemli özelliği düşük H_2O_2 düzeyinde aktive olmasıdır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır ancak selenyum bağımsız GSH-Px enzimi de bulunur. H_2O_2 ve ROOH indirgenmesiyle oksitlenen GSH, GR enzimi tarafından indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (50). GSH-Px enzimi eritrositlerde serbest radikallere karşı en etkili antioksidandır. Yapılan çalışmalarda kord kanı GSH-Px ve toplam antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı tespit edilmiştir (49,50).

Glutasyon-S-transferaz: GST enzimi karsinojenleri, çevresel etmenleri, ilaç ve geniş spektrumlu ksenobiyotikleri metabolize eder, hidroksialkenler, lipid peroksidasyon ürünlerinden propenaller ve DNA hidroperoksitleri gibi zararlı bileşikleri detoksifiye eden bir antioksidandır. Aktivitesi sitozoliktir. Antioksidan özelliklerinin yanı sıra bilirübin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (49,59).

Glutasyon redüktaz: GR enzimi, flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren bir NADPH bağlı flavo enzimdir. GSH-Px tarafından H_2O_2 ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında GSH, okside glutatyonu (GSSG) dönüşür. GSSG, GR enzimi tarafından redükte formuna dönüşür (50).

Mitokondrial sitokrom oksidaz: Mitokondrial sitokrom oksidaz, solunum zincirinin son enzimidir.

Tiyoredoksin sistem: Tiyoredoksin(Trx) sistem; Trx ile tiyoredoksin redüktazı (TrxR) içeren iki antioksidan enzim sistemi içerir.

2.4.3.1.2. Nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri

Glutasyon: GSH; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir antioksidandır. İndirgeyici özelliğe sahip bir antioksidan olan GSH, hücreyi serbest radikallere karşı korumaktadır (70,71). Proteinlerdeki sülfür gruplarının korunmasında, amino asit transportunda, protein ve DNA sentezinde önemli rol oynar (72). Antioksidan olarak da H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ ve ROOH'leri (lipit peroksit gibi) SOD ve GSH-Px enzimi ile ortadan kaldırır (73). Bu reaksiyon sırasında GSH, GSH-Px enzimi tarafından bir çift hidrojen iyonu vererek GSSH' a yükseltgenir, GSSH ise GR tarafından katalizlenerek tekrar GSH indirgenir (74). Bu reaksiyon GSH-Px ile oluşur, böylece GSH'ın meydana gelebilmesi için bir redoks döngüsü sağlanmış olur (75).

Bazı maddeler GSH miktarını azaltırken bazıları da GSH artırır. Örneğin asetaminofen grubu ilaçlar, karaciğerde sitokrom P450 tarafından metabolize olup GSH miktarını azaltırken, N-Asetil sistein ise hücre membranını geçip hücre içinde sisteine dönüşerek GSH miktarını artırır (76).

Vitamin C (Askorbik asit): Suda eriyen bir vitamindir. Çok güçlü bir indirgeyici ajan olup oksijen, nitrat, sitokrom a ve sitokrom c gibi bileşikleri indirger. C vitamini, $O_2^{\cdot-}$ ve $OH^{\cdot}$ serbest radikalleri ile reaksiyona girerek onları zararlaştırır. Ancak ortamda düşük konsantrasyonlarda olurlarsa $O_2^{\cdot-}$ oluşumuna yol açarak oksidan görevi görürler. Dolayısıyla C vitamininin antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etkisi de söz konusudur (50,77).

Vitamin E (Tokoferol): Alfa tokoferol yağda eriyen bir vitamindir. Lipid zincirini kırmasından dolayı organizmada antioksidan özelliğe sahiptir. En aktif formu α -tokoferoldür. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan $ROO^{\cdot}$ ve $RO^{\cdot}$ radikalleri vitamin E ile birleşerek serbest radikal zincirini kırarlar (78-82).

Vitamin A (Beta karoten): Görme, üreme, büyüme, epitel dokunun bütünlüğünün sağlanması ve glikoprotein sentezinde rol oynayan yağda çözünen bir vitamindir. A vitamininin ön maddesi olan beta karoten ise güçlü 1O_2 temizleyicisi ve zincir kırıcı bir antioksidandır (50).

Seruloplazmin: Bir akut faz reaktanıdır. Demir ve bakır metabolizmasında önemli rol oynar. Oksidan ve antioksidan özelliğe sahiptir. Ferrooksidaz aktivitesiyle Fenton reaksiyonunu inhibe eder (83). Lipid artıklarını, poliansatüre yağ asitlerinin ve fosfolipidlerin oksidasyonunu inhibe ettiği, DNA hasarını engellediği görülmüştür (84,85).

2.5. Oksidatif Stres

Serbest radikaller sonucuna doku zedelenmesine yol açan veya toksik üretimiyle dokulara zararlı olan durumlar için kullanılan bir terimdir. Canlılarda prooksidan sistemle antioksidan sistem arasındaki dengenin prooksidan yönüne kayması halinde oksidatif stres gerçekleşir (86). Serbest radikaller lipid, DNA ve nükleik asitlerin değişmesine, protein ve hücre yapısının bozulmasına, enzimatik tepkimelerin değişmesine yol açar (87). Savunma mekanizmasının azalması durumunda oksidatif stres ortaya çıkar (88).

2.6. Nitrozatif Stres

Nitrozatif stres biyomoleküllerin nitrozasyon reaksiyona girmesiyle oluşur. NO[•] ve ROT artan seviyeleri organizmada nitrozatif stres yol açar (89). Nitrozatif stres hücre fonksiyonlarının hasarına yol açar ve nitrozilat proteinlerinin çok fazla bir şekilde birikimi ile oluşturulur. Proteinler, nükleik asitler ve GSH gibi antioksidanların oluşan reaktif türlerle modifikasyonu nitrozatif stresin temelini oluşturur ve nitrozatif stres ile inflamasyon olayları, nörotoksisite ve iskemi gibi pek çok patolojik olaylarla ilişkili bulunmuştur (90).

2.7. Çörek Otu

Çörek otu (*Nigella arvensis*) Spermatophyta bölümü, Dicotyledonae sınıf, Ranunculaceae familyasına dahil bir bitki olup (Tanker ve ark., 2004) açık mavi-yeşil renkli çiçeği, dik ve sert dalları ayrıktır. Çiçeklerin alt kısmında ince involukrumlar bulunmakta olup 30-40 cm boyunda sapa sahiptirler. Çiçek örtüsü perigon şekilli olup dış dairede açık mavi ve oval 5 adet, iç dairede loplum ve nektaryumlu 5-8 adet tepal bulunmaktadır. Stilus altta birleşmiş olup çuta birkaç parçalı ve dışa doğru kıvrıktır (Şekil 11) (91).



A



A



B

Şekil 11 Çörek otunun fiziksel şekli A: Çiçek şekli, B: Tam bitki

Çörek otu tohum damarları (Şekil 12) dişli olup biraz küçük olmakla birlikte dolgun ve basıktır. Çoğunlukla siyah ya da kahverengi olmakla beraber beyaz renkli de olabilmektedir ki beyaz renki olanların içi yağlı ve dayanıklıdır. Güzel kokulu, keskin baharatlı bir tada sahiptir (91,92).



Şekil 12. Çörek otu tohumu

Çörek otu Ortadoğu ve Uzakdoğu'da 2000 yıldan daha uzun süredir doğal bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır. Anavatanı Doğu Akdeniz ülkeleri, Doğu ve Güney Avrupa olup ülkemizde özellikle Afyon, Isparta, Burdur, Kütahya ve Konya illerinde yoğun olarak üretilmektedir (93-95).

2.7.1. Çörek otunun kimyasal özellikleri

Tıbbi amaçlı kullanılan bitkiler arasında yer alan çörek otunun kapsül içindeki tohumu besin amaçlı kullanılmaktadır. Çörek otu tohumunda çeşitli oranlarda su (%6.4), kül (%4), yağ (%32), ham protein (%20.2), ham lif (%6.6) ve karbohidrat (%37.4) bulunmaktadır. Tohumlarda aynı zamanda %0.38-0.49 oranında esansiyel yağ, %30-40 oranında sabit yağ, %20-30 oranında protein ile birlikte melantin, nigellin, saponin ve tanen bulunmaktadır. Çörek otu tohumunda aynı zamanda az miktarlarda B1, B2 ve B6 vitamini ile dışarıdan alınması gereken demir, kalsiyum, çinko, magnezyum ve selenyum gibi mineraller de bulunmaktadır (96-98).

2.7.2. Çörek otunun etkileri

Çörek otunun inflamatuvar süreçlerin aracısı olan prostoglandinleri ve lökositleri baskılamak suretiyle antiinflamatuvar özelliğe sahip olduğu bildirilmektedir. Çörek

otunun aynı zamanda immün sistemi düzenleyici özelliğinin de olduğu, bunu da T hücrelerini ve doğal öldürücü hücreleri artırarak immün yanıtta katkıda bulunma şeklinde gerçekleştirdiği bildirilmiştir (99,100). Bunların yanı sıra bazı kanserojenik ve mikrobiyal etkilere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu, toksik etkenlere maruz kalan kolon dokusunda DNA hasarını düşürdüğü, glikozun indüklediği insülin salgısını artırdığı ve intestinal mukoza tabakasından glikoz emilimini düşürdüğü de belirtilmektedir. Öte yanda hepatik dokunun zararlı etkilere karşı korunmasında da etkili olup hepatik lipid peroksidasyonunu düzenlemek suretiyle oksidatif stres üzerinde yararlı olabileceği ifade edilmektedir (101-105).

Çörek otu tohumlarının antioksidan aktivitesinden ötürü toksisiteyi azaltma yeteneğine sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (103,106,107). Yapılan çalışmalarda çörek otu yağı bileşiklerinin önemli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici özelliğe sahip olduğu, bunun yanı sıra prooksidan etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (108). Sıçanlar üzerine yapılan çalışmalarda iskemi/reperfüzyon uygulandığı zaman çörek otu yağının GSH ve SOD düzeylerini normal seviyeye getirdiği tespit edilmiştir (109).

60 gün boyunca CCl₄ verilerek gerçekleştirilen bir hepatotoksikite araştırmasında çörek otu ile yapılan tedavi neticesinde lipid peroksidasyonunun ve karaciğer enzim düzeylerinin düştüğü, düşük olan antioksidan enzim düzeylerinin ise arttığı tespit edilmiştir (110).

Badary ve ark. (111) tarafından erkek albino fareler üzerinde gerçekleştirilen çalışmada akut timokinon uygulamasının GSH, alanin amino transferaz, laktat dihidrogenaz ve kreatin fosfataz düzeylerinde artışa neden olduğu, ancak subkronik uygulamanın herhangi bir değişikliğe yol açmadığını bildirmişlerdir. Çalışmada aynı zamanda akut timokinon ile oluşan toksikasyonun subkroniğe kıyasla farelerin vücudunda daha az toksik olduğu tespit edilmiştir.

Al-Enazi (112) yapmış olduğu çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturdukları gebe ratlarda 10 mg/kg/gün timokinon uygulamışlar ve yapılan çalışma neticesinde timokinon uygulanan ratlarda MDH ve GSH seviyelerinin diğerlerine göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Hamdy ve Taha (113) deneysel diyabet oluşturulan ratlara 1ml/kg çörek otu yağı ile 10mg/kg timokinon uygulamışlar ve yapılan çalışma neticesinde GSH, GST ve CAT seviyelerinin dıştığı tespit edilmiştir.

Konuyla ilgili olarak Ismail ve ark. (114) sekiz hafta suresince çörek otunun önemli bileşiklerinden olan timokinon verdikleri ratların plasma GSH-Px, CAT ve SOD seviyelerinin ciddi düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu araştırmada ortalama ağırlıkları 200 ± 20 gram arasındaki 36 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Çalışmada toplam 4 grup oluşturulmuş olup kontrol gruplarında 8'er, diğer gruplarda ise 10'ar adet sıçandan oluşturuldu. Araştırma süresince tüm cerrahi işlemlerden önce kontrol gruplarında yer alan sıçanlar dışındaki diğer grupta yer alan sıçanlara 50 mg/kg/ip ketamin uygulandıktan sonra radyoterapi uygulamasına geçildi. Radyoterapi 1. günde Co 60 teleterapi cihazıyla sıçanların baş bölgesine SSD 80 cm olacak şekilde 5x5cm'lik bir alana 5 Gy'lik fraksiyonda tek doz uygulandı. Kontrol grubunda bulunan sıçanlara ise radyoterapi yerine eşit hacimde serum fizyolojik verildi. Tüm sıçanlara 11. günde 50 mg/kg/ip ketamin ile anestezi uygulandı. Daha sonra ise sıçanların tükürük bezleri çıkarılıp fosfat tamponu içinde homojenize edildi. Homojenizasyon işleminin ardından elde edilen süpernatant ependorf tüplerine alınıp ve biyokimyasal analizler yapılana dek -80°C muhafaza edildi. Bu araştırmada çörek otu yağının (ÇÖY) antioksidan etkinliğinin değerlendirilmesi için NOS, $\text{NO}^{\bullet}$, $\text{ONOO}^{\bullet}$, XO ve MDA gibi biyokimyasal parametreler spektrofotometrik olarak analiz edildi.

Grup bilgileri aşağıdaki gibidir.

1. Grup [Normal Kontrol (NK)]: Bu kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmamış ve 10 gün boyunca normal yem ve su ile beslendi.

2. Grup [Çörek Otu Yağı Kontrol (ÇÖY)]: Bu kontrol grubu, çörek otu yağı (ÇÖY) verilen grubun kontrol grubu olarak kabul edilmiş olup bu gruptaki sıçanlara 10 gün boyunca 0.25 ml serum fizyolojik gavaj olarak verildi.

3. Grup [Radyoterapi (R)]: Bu gruptaki sıçanlara 1. gün 5 Gray (Gy) tek doz radyoterapi ile birlikte 10 gün süre ile ve ilk dozu radyoterapiden 30 dakika önce olmak üzere 0.25 ml serum fizyolojik gavaj yolu ile verildi ve 10 gün boyunca normal yem ve su ile beslendi.

4. Grup [Çörek Otu Yağı + Radyoterapi (ÇÖY+R)]: Bu gruptaki sıçanlara 1. gün 5 Gy tek doz radyoterapi ile birlikte 10 gün süre ile ve ilk dozu radyoterapiden 1 saat önce

olmak üzere 2.4 g/kg/gün çörek otu yağı gavaj yolu ile verildi ve 10 gün boyunca normal yem ve su ile beslendi. Deney sonunda tüm gruplar dekapite edildi ve tüm grupların tükürük bezleri çıkarılarak biyokimyasal analizlerde kullanıldı. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi (Etik kurul numarası: 2016/15).

3.2. Ksantin Oksidaz Aktivitesinin Tayini

Deneyin prensibi: XO aktivitesi Prajda ve ark.'nın (115) metoduna göre çalışıldı. Bu metotta XO aktivitesi, numunede bulunduğu farzedilen XO'nın ortamdaki ksantinden ürik asit oluşturması esasına dayanır. Oluşan ürik asit miktarı, %100'lük TCA solüsyonun eklenmesi ile sabitlendi. Spektrofotometrede 293 nm dalga boyunda absorbands değeri ölçüldü. Böylece 30 dakika içerisinde üretilen ürik asit miktarı belirlendi ve sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

3.3. Malondialdehid (MDA) Tayini

Ohkawa ve ark. (116) tarafından tanımlanan metoda göre çalışılmıştır. Bu metot MDA'nın tiyobarbitürik asitle (TBA) reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda maksimum absorbands vermesi prensibine dayanır. Elde edilen absorbands değerleri molar ekstinksiyon katsayısı ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı. Değerler nmol/mg protein cinsinden ifade edildi.

3.4. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini

Nitrik oksit sentaz Durak ve ark. (117) tarafından tarif edilen metoda göre çalışıldı. Bu metotta asidik pH'da sulfonilik asidin diazotizasyonuna dayanmakta olup bu molekül N-naftiletlen diamin ile birleşip alifatik diazonyum kompleksi oluşturmaktadır. Bu kompleks 540 nm' de maksimum absorbands vermektedir.

Reaktifler:

1. Arjinin: 20 mM
2. HCl: 4 mM

3. Sulfanilik asit (SA): 20 mM
4. N-naftiletilen diamin (NEDA): 12.5 mM

Tablo 2. Nitrik okist sentaz tayin deney şeması

	Kör	Nümunne	Standart
Arjinin (20 mM)	-----	0.2 mL	-----
Homojenat	0.1 mL	0.1 mL	-----
Standart (25 mM)	-----	-----	0.1 mL
Oda sıcaklığında 1 saat inkubasyon			
HCl (4 mM)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
Sülfanilik Asit (20 mM)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
N-naftiletilen diamin (12.5 mM)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
Arjinin (20 mM)	0.2 mL	-----	-----

Tablo 2'deki işlemlerden sonra oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Oluşan renk 540 nm'de örnek, standart ve kör tüplerinin absorbansları okutuldu. Standart olarak sodyum nitroprussid standart çözeltisi (25 mM) kullanıldı. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

3.5. Nitrik Oksit Tayini

Cortas ve Wakid (118) metoduna göre yapıldı. Bu metotta homojenat supernatantı deproteinizasyon işleminden sonra Griess reaksiyonu ve kadmiyum redüksiyon işlemleri sonucu oluşan renk değişimi 545 nm dalga boyunda spektrofotometreyle ölçüldü.

Nitrik oksit tayininde kullanılan çözeltiler

1. **Kadmiyum granül:** Granüller her numune için yaklaşık 2 gr hesabıyla 0.1– 0.2 M H₂SO₄ içerisinde saklandı. Kadmiyum granülleri kullanılmadığı zamanlarda bu çözelti içinde kalabilir. Kullanılmadan önce kadmiyumların tamamen redüksiyonu için en az 12 saat H₂SO₄ çözeltisi beklemiş olması gerekir.
2. **Glisin-NaOH çözeltisi:** 15 gr glisin 1L distile su içinde çözdürüldü. Daha sonra 2M NaOH ile çözeltinin pH'sı 9.7'e ayarlandı.

3. **Sülfanilamid çözeltisi:** 3 M 500 mL HCl çözeltisi içerisinde 5 gr sülfanilamid çözündürülerek hazırlandı (1 yıl 4 °C’de stabildir).
4. **N-Naftiletilendiamin (Sigma N-9125) çözeltisi:** 500 mL distile su içinde 100 mg N-Naftiletilendiamin çözündürülerek hazırlandı (2 ay 4 °C’de stabildir).
5. **NaOH çözeltisi:** 100 ml 550 milimolar NaOH çözeltisi hazırlandı. Bu çözelti kullanım sırasında 10 kez seyreltilerek kullanıldı.
6. **ZnSO₄ çözeltisi:** 100 ml 750 milimolar ZnSO₄ çözeltisi hazırlandı. Bu çözelti stoktur, kullanım sırasında 10 kez sulandırıldı.
7. **CuSO₄ çözeltisi:** 100 milimolar CuSO₄ hazırlandı. Bunun için 2.5gr CuSO₄ 5H₂O tartıldı, üzerine 100 ml glisin-NaOH çözeltisi ilave edildi.
8. **Standartlar:** 1 ile 100 nmol /L arasındaki konsantrasyonlarda tercihen kör, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 nmol/L NaNO₂ hazırlandı. NaNO₂ standartı kadmiyumsuz ortamda direkt griess reaktifi ile renklendirilerek absorbans-konsantrasyon grafiği çizildi.
9. **Griesse reaktifi:** eşit hacimde 3 ve 4 nolu çözeltiler karıştırıldı. Hacim numune sayısına göre hesaplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol/ gr}$ yaş doku olarak ifade edildi.

3.6. Peroksinitrit Tayini

Peroksinitrit tayini Vanuffelen ve ark. (119) tarafından önerilen ve Al-Nimer ve ark. (120) tarafından modifiye edilen metoda göre yapıldı. Bu metoda göre 10 μL doku homojenatına 1.990 mL 50 mM sodyum fosfat tamponu (pH 7.4) içinde çözünen 5 mM fenol ilave edildi. 37° C’de karanlık bir yerde, 2 saat inkübasyona tabi tutuldu. Daha sonra, 0.1 M NaOH çözeltisinden 15 μL ilave edildi ve 412 nm dalga boyunda numunelerin absorbansı ölçüldü. Oluşan nitrofenol bileşiğinin molar ekstansiyon katsayısı kullanılarak ($\epsilon = 4400/\text{M}/\text{cm}$) ONOO⁻ miktarı hesaplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol /gr}$ yaş doku olarak ifade edildi.

3.7. Protein Tayini

Bradford yöntemiyle protein tayini yapıldı (121). Sığır serum albumini 25-300 μg ’lık konsantrasyonlarda standart olarak kullanıldı. 0.1 ml nümüneye 5 ml Coomassie Blue ilave edildi ve beş dk sonra oluşan çözeltinin renk şiddeti 595 nm’de ölçüldü.

3.8. İstatistiksel Analiz

Normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 3 bağımsız grup karşılaştırılmasında Anova ve LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ Standart sapma değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS paket programı kullanıldı ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

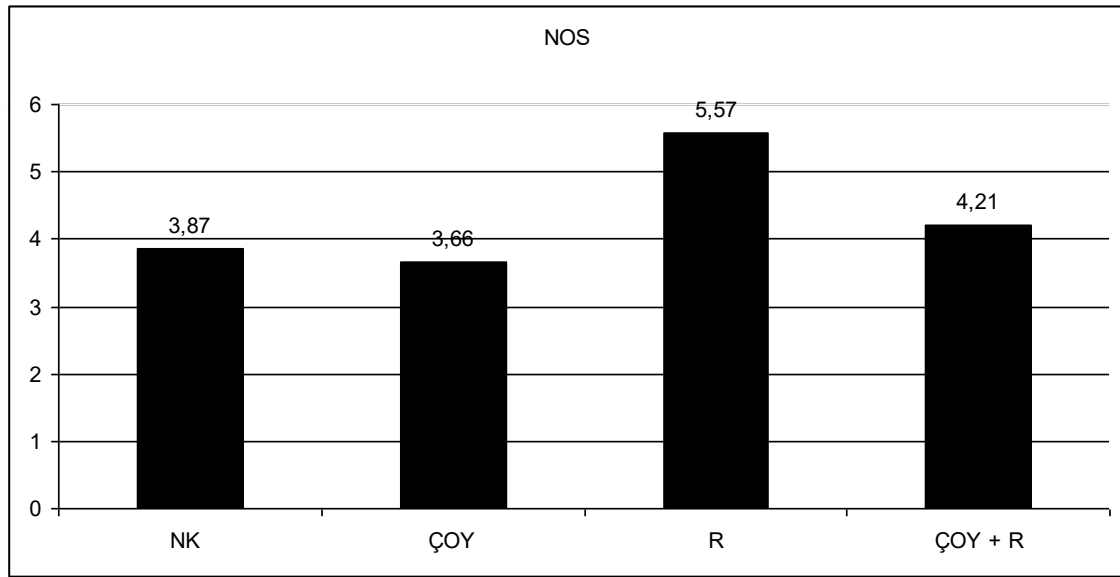


4. BULGULAR

Yapılan istatistiksel analizlerden elde edilen bulgular tablo ve grafikler şeklinde aşağıda sırasıyla verilmiştir.

Tablo 3. Gruplara göre NOS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P<
NOS	NK	8	3.87 ± 0.49	0.05
	ÇOY	8	3.66 ± 0.79	
	R	10	5.57 ± 1.19	
	ÇOY + R	10	4.21 ± 0.86	



Grafik 1. Gruplara göre NOS değerleri

NOS değerlerinin gruplara göre farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek amacıyla yapılan ANOVA analizi sonucunda tüm gruplarda anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3, Grafik 1). Tespit edilen anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun tespit edilmesi için gerçekleştirilen Tukey LSD çoklu karşılaştırma analizi sonucunda da Tablo 4'de görülen sonuçlar ortaya çıktı.

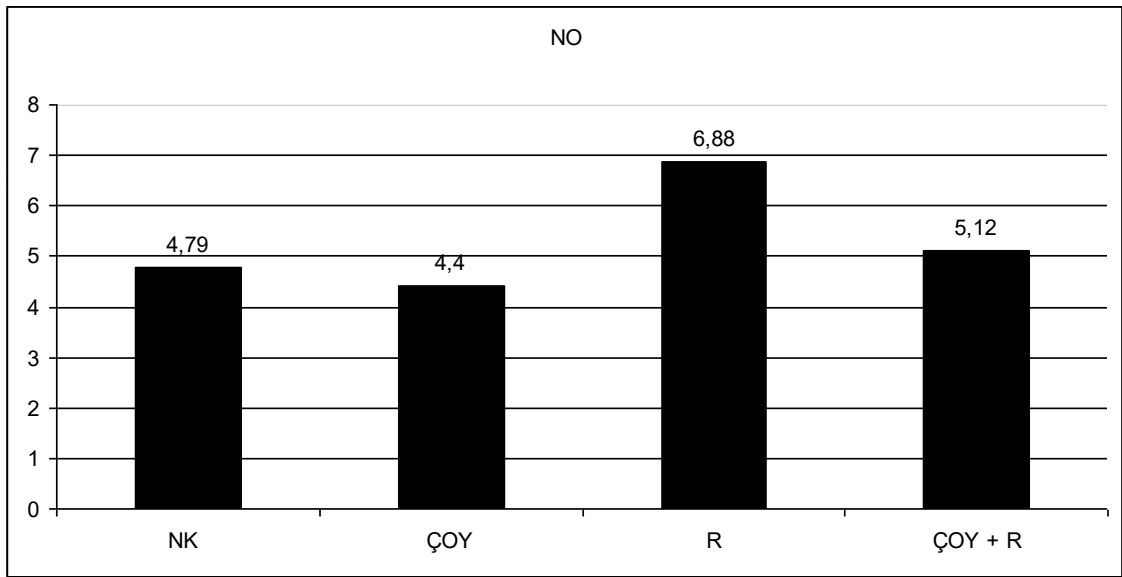
Tablo 4. Nitrik oksit sentaz için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P<
NOS	R	NK	1.696	0.0005*
		ÇOY	1.915	0.0001
		ÇOY + R	1.361	0.005*

Tablo 4'ten de görüleceği üzere radyoterapi grubunda NOS değerleri normal kontrol grubu, çörek otu yağı verilen kontrol grubu ve çörek otu yağı+radyoterapi grubundan anlamlı şekilde daha yüksek idi.

Tablo 5. Gruplara göre NO[•] değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P<
NO [•]	NK	8	4.79 ± 1.08	0.05
	ÇOY	8	4.40 ± 1.54	
	R	10	6.88 ± 0.95	
	ÇOY + R	10	5.12 ± 0.78	



Grafik 2. Gruplara göre NO[•] değerleri

Nitrik oksit değerlerinin gruplara göre farklılaşıp farklılaşmadığının belirlenmesi amacıyla yapılan ANOVA analizi sonucunda tüm gruplarda anlamlı farklılık saptandı (Tablo 5, Grafik 2). Bu sonuçlar dikkate alınarak gerçekleştirilen Tukey LSD çoklu karşılaştırma analizinden Tablo 6'da görülen sonuçlar elde edildi.

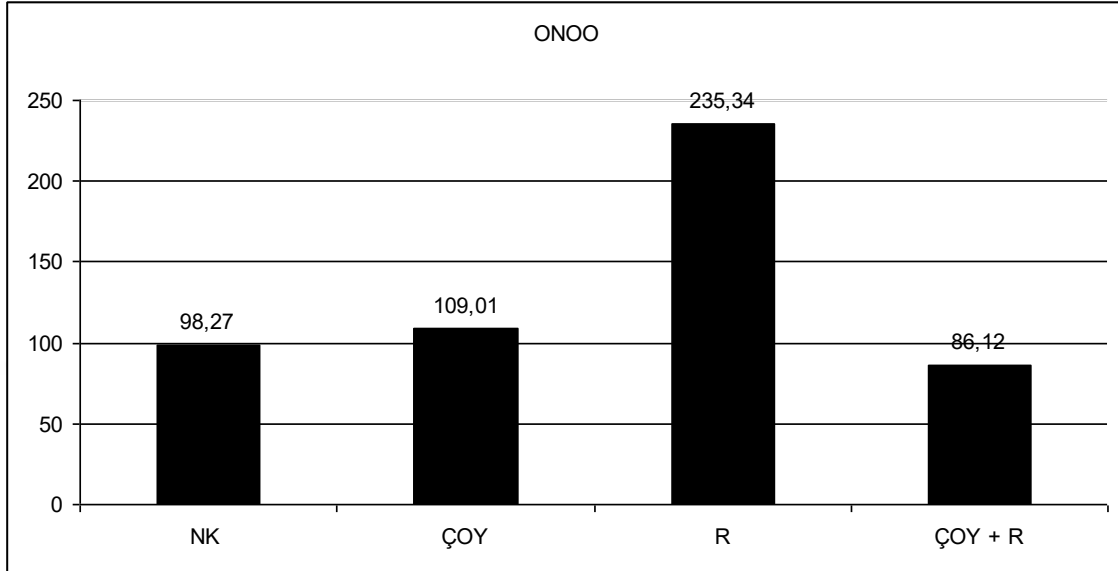
Tablo 6. Nitrik oksit için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P<
NO	R	NK	2.089	0.0005*
		ÇOY	2.479	0.0001*
		ÇOY + R	1.755	0.001*

Tablo 6'dan da görüleceği üzere radyoterapi grubunda NO değerleri normal kontrol grubu, çörek otu yağı verilen kontrol grubu ve çörek otu yağı+radyoterapi grubundan anlamlı şekilde daha yüksek idi.

Tablo 7. Gruplara göre ONOO⁻ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P<
ONOO ⁻	NK	8	98.27 ± 29.33	0.01
	ÇOY	8	109.01 ± 42.15	
	R	10	235.34 ± 74.67	
	ÇOY + R	10	86.12 ± 32.43	

**Grafik 3.** Gruplara göre ONOO⁻ değerleri

Peroкси nitrit değerleri açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığının tespit edilmesi için uygulanan ANOVA sonucunda tüm gruplarda anlamlı farklılık saptandı (Tablo 7, Grafik 3). Uygulanan Tukey LSD çoklu karşılaştırma analizinden Tablo 8'de görülen sonuçlara ulaşıldı.

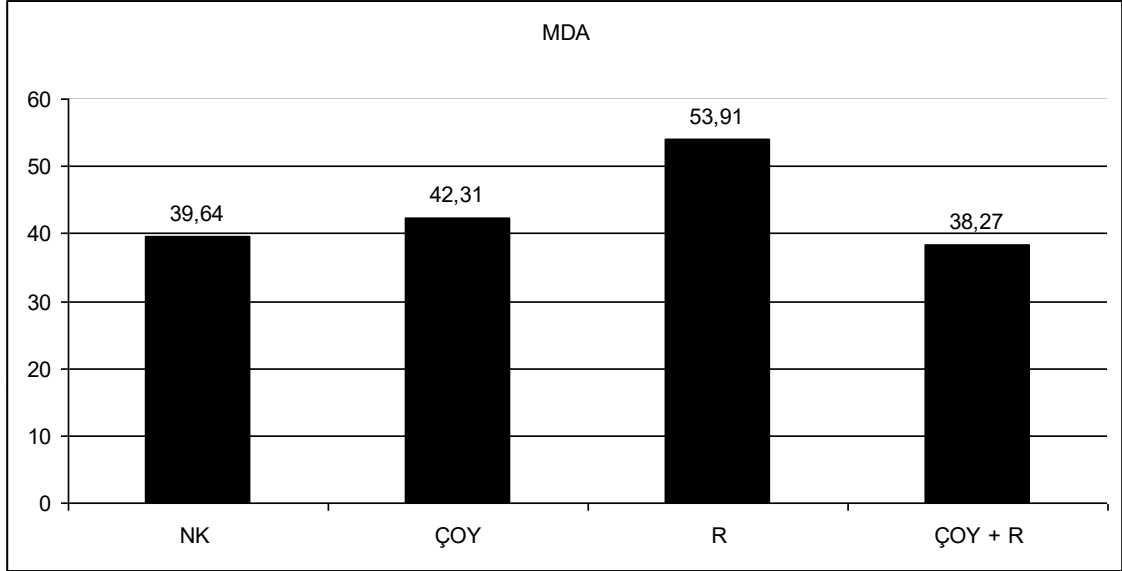
Tablo 8. Peroksinitrit için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P<
ONOO ⁻	R	NK	137.066	0.0001*
		ÇOY	126.323	0.0001*
		ÇOY + R	149.215	0.0001*

Tablo 8'den de görüleceği üzere radyoterapi grubunda ONOO⁻ değerleri normal kontrol grubu, çörek otu yağı verilen kontrol grubu ve çörek otu yağı+radyoterapi grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Tablo 9. Gruplara göre MDA değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P<
MDA	NK	8	39.64 ± 3.90	0.05
	ÇOY	8	42.31 ± 12.09	
	R	10	53.91 ± 7.00	
	ÇOY + R	10	38.27 ± 4.47	

**Grafik 4.** Gruplara göre MDA değerleri

Malondialdehit değerlerinin gruplara göre farklılaşıp farklılaşmadığının tespit edilmesi için uygulanan ANOVA neticesinde tüm gruplarda anlamlı farklılık olduğu ortaya çıktı (Tablo 9, Grafik 4). Yapılan Tukey LSD çoklu karşılaştırma analizinden Tablo 10'da görülen sonuçlar elde edildi.

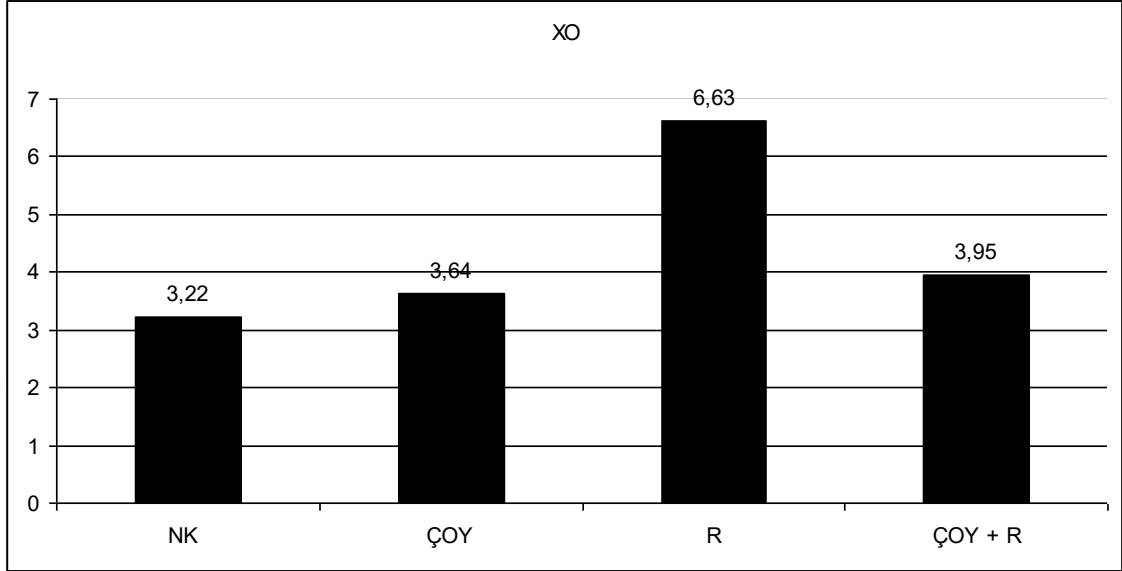
Tablo 10. Malondialdehit için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P<
MDA	R	NK	14.2	0.001*
		ÇOY	11.6	0.005*
		ÇOY + R	15.6	0.0001*

Tablo 10'dan da görüleceği üzere radyoterapi grubunda MDA değerleri normal kontrol grubu, çörek otu yağı verilen kontrol grubu ve çörek otu yağı+radyoterapi grubundan anlamlı şekilde daha yüksek olarak elde edildi.

Tablo 11. Gruplara göre XO değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.±SS	P
XO	NK	8	3.22 ± 0.93	<0.01
	ÇOY	8	3.64 ± 1.04	
	R	10	6.63 ± 0.59	
	ÇOY + R	10	3.95 ± 0.49	

**Grafik 5.** Gruplara göre XO değerleri

Ksantin oksidaz değerleri açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla uygulanan ANOVA analizi sonucunda tüm gruplar arasında XO değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Tablo 11, Grafik 5). Uygulanan Tukey LSD çoklu karşılaştırma analizinden Tablo 12'de görülen sonuçlar elde edildi.

Tablo 12. Ksantin oksidaz için Tukey LSD sonuçları

Bağımlı Değişken	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı	P<
XO	R	NK	3.408	0.0001*
		ÇOY	2.990	0.0001*
		ÇOY + R	2.682	0.0001*

Tablo 12'den de görüleceği üzere radyoterapi grubunda MDA değerleri normal kontrol grubu, çörek otu yağı verilen kontrol grubu ve ÇOY+R grubundan anlamlı şekilde daha olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bilindiği üzere kanser tedavisindeki vazgeçilmez tedavi yöntemlerinin başında radyoterapi gelmektedir. Kanser hastalarının yaklaşık 2/3'üne radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapiyle etkin bir lokal kontrol sağlanması için gerekli olan toplam doza çıkılırken ışınlama alanı içerisinde bulunan normal dokularda da doğal olarak hasar meydana gelmektedir. Bu şekilde normal sağlıklı dokularda ortaya çıkan hasar ilgili dokunun radyasyona duyarlılığına bağlı olarak değişiklik arz etmektedir. Bu sebepten ötürü radyasyonun pek çok biyolojik sistem ve organ üzerine olan etkilerinin bilinmesi son derece önem arz etmektedir. İyonize radyasyonun doku ve hücreler üzerindeki akut ve uzun dönemli etkilerinin araştırılması radyoterapideki önemli konular arasında yer almaktadır (1).

Bundan dolayı iyonize radyasyonun canlılar üzerine etkilerini bilmek önemlidir. Hücre, doku ve organlar üzerine iyonize radyasyonun akut ve uzun dönem etkilerinin araştırılması, radyoterapide önemli bir yer işgal etmektedir. Yapılan araştırmalarda iyonize radyasyon sonucu olarak oluşan radikaller başka ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT)'lerinin oluşmasına zemin hazırladığı ve bunların birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı, bunun yanında DNA kırıklarına sebep olarak hücre ölümüne yol açtığı ifade edilmektedir. İyonize radyasyonun bu zararlı etkilerinden sağlıklı hücre, doku ve organları korumak için bunları koruyan fakat tümör üzerinde olumsuz etkisi olmayan koruyucu maddelerin sistemik yolla kullanılması ve böylece tümöre daha yüksek doz radyasyon verirken iyonize radyasyona bağlı gelişebilecek erken ve geç dönem komplikasyonların engellenmesi amacıyla pek çok araştırma yapılmaktadır (1, 25,122-124).

Yaptığımız literatür araştırmasında iyonize radyasyonun oluşturduğu oksidasyon sonucunda etkilenen parametreleri araştırarak pek çok çalışmada iyonize radyasyonun hücre ve dokuda NO[•] seviyelerini artırarak RNT'lerinin artışına ve bunun sonucunda oksidatif ve nitrozatif strese sebep olabileceği ifade edilmektedir (1,123-126). Literatür taramalarında, iyonize radyasyonla oluşturulan deneysel tükürük bezi hasarında çörek otu yağının koruyucu etkisinin oksidatif/nitrozatif stres parametreleri olan MDA, XO (oksidan parametreler) ile NOS, NO[•] ve ONOO⁻ (nitrozatif stres parametreleri) üzerine

etkisini araştıran ve bu parametreleri birlikte değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu alışmamızda, pek çok faydaları olan çörek otu yağının iyonize radyasyona bağlı oluşan hasarda tükürük bezi üzerine koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmak için bu parametreleri inceleyerek araştırmayı amaçladık.

İnsan ve hayvan sağlığının korunmasına yönelik olarak kullanılmakta olan ilaçların ve kimyasalların ciddi riskler oluşturmasından ötürü günümüzde beşeri ve veteriner hekimlik ile gıda ve evre alanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda büyük bölümü hem hastalıkların tedavisinde hem de koruyucu hekimlikte daha az riskli olan bitkisel kaynaklı ürünlerin kullanımını teşvik edici nitelikte sonuçlar elde edilmektedir (127). Bu yönde araştırılan ve olumlu etkileri gösterilen bitkilerden birisi de çörek otu (*Nigella sativa*)'dır. Çörek otu ve tohumundan elde edilmekte olan preparatlar dünya genelinde olduğu gibi ölkemizde de birçok hastalığın (soğuk algınlığı, romatizmal ve iltihabi hastalıklar, astım, sarılık, idrar söktürücü, gaz giderici) tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (128,129).

Yapılan araştırmalarda çörek otu tohumu ve bileşenlerinin antitümoral (130), antiinflamatuvar ve analjezik (131), antikanserojenik (132), antiülserojenik (133), antibakteriyel (134), immün sistem güçlendirici ve antioksidan (1,135) etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Reaktif oksijen ve nitrjen türleri dokularda tahribata yol açan yoğun miktarda toksik oksidatif/nitrozatif reaksiyonlara neden olmaktadır. Çörek otunun antiinflamatuvar aktiviteleri hücrel NO• oluşturma kapasitesinin inhibisyonu yoluyla açıklanmaktadır. Birçok dokuda NOS vasıtasıyla L-argininden sentezlenmekte olan NO• pek çok inflamatuvar hastalıkla ilişkili olduğu çalışmalarda ifade edilmektedir. Bourgo ve ark. (136) tarafından Tunus'tan toplanan çörek otu yağı ve bileşenleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmada çörek otu yağının LPS indöklü NO• salgılanmasını %90 oranında, çörek otunun temel aktif bileşeni olan timokinonun da NO• üretimini %95 oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Karlıoğlu ve ark. (137) tarafından gerçekleştirilen çalışmada radyasyon verilen grupta MDA düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Ertekin ve ark. (138) ve Koçer ve ark. (139) tarafından yapılan çalışmalarda da radyasyon verilen grupta MDA düzeylerinin

diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Taysi ve ark. (134) tarafından gerçekleştirilen çalışmada iyonize radyasyon verilen grupta MDA ve XO enzim aktivitelerinin arttığı, benzer şekilde aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen çalışmada da iyonize radyasyon grubunda MDA ve XO düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (1).

Bu çalışmada sadece iyonize radyasyon verilen grupta NOS, NO[•], ONOO⁻, MDA ve XO değerlerinin anlamlı şekilde normal kontrol grubu, ÇOY verilen grubun kontrol grubu ve ÇOY + R gruptan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte ÇOY verilen grubun kontrol grubunda NOS ve NO değerlerinin diğer gruplardan daha düşük olduğu, ONOO⁻ ve MDA değerlerinin ise daha yüksek olduğu, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışma neticesinde aynı zamanda iyonize radyasyonun yanı sıra çörek otu yağının birlikte verildiği grupta NOS, NO, ONOO⁻, MDA ve XO değerlerinin iyonize radyasyon grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu da çörek otunun iyonize radyasyonun neden olduğu oksidatif/nitrozatif hasarın etkisini azalttığını göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma sıçanlarda radyoterapi sonucu oluşan oksidatif/nitrozatif stresin zararlı etkilerinin önlenmesinde çörek otu yağının koruyucu etkisinin olup olmadığını tespit edilmesini araştıran ve iyonize radyasyonun zararlı etkilerini bu parametreleri bir arada ölçerek araştıran ilk deneysel bir çalışmadır. Yapılan çalışma neticesinde çörek otu yağının iyonize radyasyonun neden olduğu hasarı azalttığı biyokimyasal parametrelerle gösterilmiştir. Bu bağlamda da çörek otu yağının antioksidan açıdan radyoprotektif ajan olarak etkisinin olduğu ve dolayısıyla da radyoterapi alan kanser hastalarında iyonize radyasyonun neden olduğu doku hasarının ve olumsuz etkilerinin hafifletilmesinde kullanılabileceği söylenebilir. Bununla birlikte bu araştırma hem farklı parametreler çalışılarak hemde hücresel düzeydeki hasarı gösteren araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Demir E, Taysi S, Al B, Demir T, Okumus S, Saygili O, Saricicek E, Dirier A, Akan M, Tarakcioglu M, Bagci C. The effects of nigella sativa oil, thymoquinone, propolis and caffeic acid phenethyl ester on radiation-induced cataract. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Dec;128(Suppl 8):587-595.
2. El-Mahdy MA, Zhu Q, Wang QE, Wani G, Wani AA. "Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells". *International Journal of Cancer* 2005;117(3):409-17.
3. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life". *Plant Physiology* 2006;141(2):312-22.
4. Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, Hartig R, Roessner A, Schneider-Stock R. "Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism". *International Journal of Oncology* 2004a;25(4):857-66.
5. Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. *FÜ Sağ. Bil. Vet. Dergisi*, 2014;28(1): 49-56.
6. Gali-Muhtasib H, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone: a promising anti-cancer drug from natural sources. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2006;38(8):1249-1253.
7. Halliwell B. "Free radicals and antioxidants - quo vadis?". *Trends in Pharmacological Sciences* 2011; 32(3):125-30.
8. Özenci S. Baş ve Boyun Bölgesine Radyoterapi Alan Hastaların Çekim Yapılan Dişlerinden Almış Olduğu Radyasyon Dozunun Değerlendirilmesi. 2011, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 87 sayfa (Prof.Dr. Nuri Yazıcıoğlu)
9. Radiation: Facts, Risks and Realities, United states Environmental protection Agency (EPA),402-k-10-008 April 2012 office of air and radition
10. Dicle, O. Temel Radyoloji Fiziği, İzmir: Güneş Kitapevi Yayınları, 1991.
11. Radyasyon Güvenliği El Kitabı (2014). Ege üniversitesi Tıp fakültesi hastanesi. <http://hastane.ege.edu.tr/GenelUyumEgitimi/files/Radyasyon%20G%C3%BCve nli%C4%9Fi%20El%20Kitab%C4%B1.pdf>
12. Gezer A. Radyoterapi Uygulanan Ratlarda Testis Hasarının Önlenmesinde Amifostinin Rolü. 2015, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 44 Sayfa, Kars (Doç.Dr. Ebru Karadağ Sarı).
13. Ünlü S. İyonize Radyasyonun DNA'ya Verdiği Hasarın Çeşitli Moleküler Teknikler Kullanılarak Araştırılması. 2011, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 133 sayfa Ankara (Prof.Dr. Sibel Sümer)

14. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK). *Türkiye’de Radyasyon Kaynakları*, Tanısal Radyolojide Radyasyondan Korunma Kurs Kitabı, Ankara: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Yayınları 2011. Erişim: http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/radyasyon_kaynaklari_2011.pdf (15.06.2017)
15. Hall EJ, Phil D. Radiation Dose-Rate: A Factor of Importance in Radiobiology and Radiotherapy, *British Journal of Radiology*, 1972;45, 81-97
16. Dirican B. Radyo Biyoloji Ders Notu, Ankara Üniversitesi, 2002.
17. Özgen SÇ. İyonizan Radyasyonla Oluşturulan Deneysel Katarakt Modelinde Curcuminin Rolü. 2010, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 77 sayfa Edirne (Prof.Dr. Dikmen Dökmeci).
18. Sağlar E.E. İyonize Radyasyonun Otofajı Yolağında Bulunan Bazı Genlerin Ekspresyonuna Etkisinin Araştırılması. 2013, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 117 sayfa Ankara (Prof.Dr. Hatice Mergen).
19. Tokatlı F. Meme kanseri tedavisinde radyoterapi kemoterapi etkileşimi, *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 2008;4(2), 070-076.
20. Withers HR. The four R's of radiotherapy, *Advanc. Radiat. Biol*, 1975;5, 241–271
21. Lea DE. Actions of radiations on living cells. *Actions of radiations on living cells*, 1946.
22. Kitada S, Krajewski S, Miyashita T, Krajewska M, Reed JC. Gammaradiation induces upregulation of Bax protein and apoptosis in radiosensitive cells in vivo, *Oncogene*, 1996;12(1), 187-92.
23. Silari M. Applications of particle accelerators in medicine, *Radiat Prot Dosimetry*, 2011;146(4), 440-50.
24. <https://www.iaea.org/sites/default/files/radiation0204.pdf>
25. Ahlatçı A. İyonize Radyasyon Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusunda Nitrozatif Stres Üzerine Nigella Sativanın Araştırılması. 2013, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 58 sayfa, Gaziantep (Yrd.Doç.Dr. Ömer Can Demirtaş/Prof.Dr. Seyithan Taysı)
26. Jackson SP. and Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease, *Nature*, 2009;461, 1071-1078.
27. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M, Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1991;21:109-122.
28. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeo KW. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions, *Int J Med Sci.*, 2012;9(3), 193-9.

29. Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radio- therapy with targeted drugs. Nat Rev Cancer, 2011;11, 239-253
30. Verheij M. Clinical biomarkers and imaging for radiotherapy-induced cell death. Cancer Metastasis Rev. 2008;27, 471-480.
31. Özbay İ. Eksternal Radyoterapi ve Brakiterapi Dozlarının Birleştirilmesinde Radyobiyojik Modeller, Türk Onkoloji Dergisi, 2012;27(Ek 1), 62-66
32. Pak Y. Radyasyon Onkolojisi Temel Bilgiler Kitabı, Bölüm II- Radyoterapinin Radyobiyojisi. Erişim: <http://w3.gazi.edu.tr/~yucelpak/roe/kitap2.htm#99> (15.06.2017)
33. Kaya A. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri, Dicle Tıp Dergisi, 2002;C:29 S:3.
34. Nias AHW. An Introduction to Radiobiology, New York: Wiley, 1998.
35. Günalp B. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri, GATA, Hizmet içi eğitim programı sunumu, 2003.
36. Tuorkey MJ. Bioelectrical Impedance as a Diagnostic Factor in the Clinical Practice and Prognostic Factor for Survival in Cancer Patients: Prediction, Accuracy and Reliability, J Biosens Bioelectron 2012;3, 121
37. Algüneş Ç. Radyasyon Biyofiziği, Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları, Edirne, 2002.
38. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, & Link CJ. Pulmonary radiation injury. CHEST Journal, 1997;111(4), 1061-1076.
39. Coşkun Ö. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri. SDU Teknik Bilimler Dergisi, 2011;1(2).
40. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 2004;15(1-2):91-96
41. Çakatay U, Kayalı R. Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 2006;37:162-167
42. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 92-5.
43. Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan-antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. 2006, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 114 sayfa, Şanlıurfa (Prof.Dr. Ahmet Koç).
44. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002; 33: 110-18.
45. Jensen SJK. Oxidative stres and free radicals. J Mol Struct. 2003; 666: 387-92.

46. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *J Dermatol Sci.* 2001; 27 Suppl 1: S1-4.
47. Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med.* 1990; 9(4): 315-25.
48. Yiğit A, Yurdakök M. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1997; 39: 749-65.
49. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26(5): 351-57.
50. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayınları, 1995.
51. Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med.* 1990; 9(4): 315-25.
52. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom* 2001; 14(1): 94-100.
53. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41(12 Pt 2):1819-28.
54. Sodergen E. Lipid Peroxidation İn vivo Evolution and Application of Methods for Measurements, Sweeden, Tryck&Medier, 2000.
55. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2001; 306(1-2):1-17.
56. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2004; 14: 52-60.
57. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini MD. Oxidative status and malondialdehyde in beta-thalassaemia patients. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32 Suppl 1:55-60.
58. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156(2 Pt 1): 341-57.
59. Çelik H. Malarya (Sıtma) hastalarında oksidatif strese ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. 2005, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 84 sayfa, Şanlıurfa (Prof.Dr. Abdurrahim Koçyiğit)
60. Bowry VW, Mohr D, Cleary J, Stocker R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1995; 270(11): 5756-63.

61. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003; 17(10): 1195-214.
62. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays.* 2004; 26(5): 533-42.
63. Zastawny TH, Altman SA, Randers-Eichhorn L, Madurawe R, Lumpkin JA, Dizdaroglu M, Rao G. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Radic Biol Med.* 1995; 18(6): 1013-22.
64. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991; 281(1-2): 9-19.
65. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci.* 2002; 27(9): 483-6.
66. Makarov VG, Makarova MN, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan.* 2005; 74(1): 10-3.
67. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54(3):176-86.
68. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31(11): 1287-312.
69. Oberley LW. Representative of Polypeptid Structure of Bovine CuZnSOD. Superoxide Dismutase. 1982; 1: 28
70. Mitchell JB, Russo A. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. *Br J Cancer Suppl.* 1987; 8: 96-104.
71. Compoti M. Glutathione depleting agents and lipid peroxidation in the aging rat. *Com Biochem Phys.* 1987; 88: 177-80.
72. Ziegler DM. Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation. *Annu Rev Biochem.* 1985; 54: 305-29.
73. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys.* 1986; 246(2): 501-14.
74. Orłowski M, Karkowsky A. Glutathione metabolism and some possible functions of glutathione in the nervous system. *Int Rev Neurobiol.* 1976; 19: 75-121.
75. Ji LL. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radic Biol Med.* 1995; 18(6) :1079-86.

76. Saraçoğlu F. SSPE hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. 2009, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 82 sayfa, Şanlıurfa (Prof.Dr. Akın İşcan)
77. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J. Nutr. 1989; 119: 109-11.
78. Jialal I, Grundy SM. Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. Circulation. 1993; 88(6):2780-6.
79. Steinberg FM, Chait A. Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smokers. Am J Clin Nutr. 1998; 68(2): 319-27.
80. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A. Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. Biochim Biophys Acta. 2001; 1548(1): 23-8.
81. Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN. Effects of betacarotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. J Nutr Biochem. 2002; 13(7): 427-34.
82. Singh U, Jialal I. Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1031:195-203.
83. Burkitt MJ. Chemical, biological and medical controversies surrounding the fenton reaction. Prog. React. Kinet. Mech. 2003; 28: 75-103.
84. Cha MK, Kim IH. Ceruloplasmin has a distinct active site for the catalyzing glutathionedependent reduction of alkyl hydroperoxide. Biochemistry. 1999; 38(37): 12104-10.
85. Park YS, Suzuki K, Taniguchi N, Gutteridge JM. Glutathione peroxidase-like activity of caeruloplasmin as an important lung antioxidant. FEBS Lett. 1999; 458(2): 133-6.
86. Sies H. Biochemistry of oxidative stress. Angewandte Chemie International Edition, 1986;25:1058-71
87. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. J Sports Sci, 1997;15:353-363
88. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stres: A review. Canadian Journal of Applied Physiology, 2004;29(3):245-263
89. Kılınç A., Kılınç K. Nitrik Oksit; Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Ankara: Palme yayıncılık, 2003
90. Zhang, L, Looney, CG, Qi, W-N, Chen, L-E, Seaber, AV, Stamler, JS, and Urbaniak, JR. Reperfusion injury is reduced in skeletal muscle by inhibition of inducible nitric oxide synthase". J Appl Physiol 2003; 94:1473–1478

91. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Farmasötik Botanik. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları, 2004.
92. Zeybek N. Farmasötik Botanik, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1985
93. Salih, B., Sipahi, T., and Dönmez, E. O. Ancient nigella seeds from Boyalı Höyük in north-central Turkey. Journal of ethnopharmacology, 2009;124(3), 416-420.
94. Gün M, 2012. Kutsal Tohum (*Nigella sativa*): Çörek Otunun İyileştirici Etkisine İlişkin Bazı Bilgiler. Lokman Hekim Journal; 2012;2 (1): 43-46
95. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Alam Khan S, Najmi A, Siddique NA, Damanhour ZA, Anwar FA. Review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. Asian Pac J Trop Biomed; 2013;3(5): 337-352
96. Lee MG, Hanchard B, Williams NP. Drug-induced acute liver disease. Postgrad Med J, 1989;65:367-370
97. Boskabady MH. Effect of *Nigella sativa* on isolated guinea Pig trachea. Archives of Iranian Medicine, 2002;5(2), 103-107
98. Atta MB. Some characteristics of nigella (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. Food Chemistry, 2003;83, 63–68
99. Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. Int J Immunopharmacol. 2000;22(9):729-40.
100. El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El-Sayed MG, Minamoto N. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. Int Immunopharmacol, 2002;2(11):1603-11.
101. Abdel-Fattah AM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. Eur J Pharmacol, 2000;400(1):89-97
102. Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FMA. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. Toxicology, 2000;143(3):219-26.
103. Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. Int Immunopharmacol, 2005;5(13-14):1749-70.
104. Abel-Salam BK. Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced diabetes in albino rat. Allergol Immunopathol (Madr), 2012;40(6):336-40
105. Alemi M, Sabouni F, Sanjarian F, Haghbeen K, Ansari S. Antiinflammatory effect of seeds and callus of *Nigella sativa* L. extracts on mixed glial cells with regard to their thymoquinone content. AAPS Pharm Sci Tech, 2013;14(1):160-7.

106. El Shenawy NS, Soliman MF, Reyad SI. The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and *Nigella sativa* as anti-schistosomiasis agents in mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50: 29-36.
107. Kanter M. Protective effects of thymoquinone on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Mol Hist* 2009; 40: 107–115
108. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl MN, Sadeghnia HR, Ziaee T. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine*, 2007;14:621-627.
109. El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia reperfusion in rats. *J Ethnopharmacol* 2003;84: 251-258.
110. Kanter M, Coskun Ö, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol* 2005;11: 6684-6688.
111. Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN, Al-Bekairi AM, Elmazar MMA. Acute and Subchronic Toxicity of Thymoquinone in Mice. *Drug development research*, 1998;44:56–61.
112. Al-Enazi MM. Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pak J Biol Sci.* 2007;10(18):3115-9.
113. Hamdy NM, Taha RA. Effects of *Nigella sativa* Oil and Thymoquinone on Oxidative Stress and Neuropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmacology*, 2009;84:127–134.
114. Ismail M, Al Neqeep G, Chan KW. *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010;48(2010): 664–672.
115. Prajda N, Morris HP, and Weber G. Imbalance of purine metabolism in hepatomas of different growth rates as expressed in behavior of xanthine oxidase (EC 1.2. 3.2). *Cancer research*, 1976;36(12): 4639-4646.
116. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Reaction of linoleic acid hydroperoxide with thiobarbituric acid. *J Lipid Res*, 1978; 19: 1053-1057
117. Durak I, Kavutcu M, Kacmaz M, Avci A, Horasanli E, Dikmen B, Cimen MY, Ozturk HS. Effect of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium. *Acta Anesthesiol Scand.* 2001; 45(1): 119-122.
118. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem.* 1990;36(8 Pt 1):1440-1443

119. Vanuffelen BE, Van Der Zee J, De Koster BM, Vansteveninck J, Elferink JG. Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochem J*. 1998;330 (Pt 2):719-22
120. Al-Nimer MS, Al-Ani FS, Ali FS. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3(1):41-44.
121. 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; 72:248-254
122. Taysi S, Memisogullari R, Koc M, Taylan A, Aslankurt M, Gumustekin K, Al B, Ozabacigil F, Yilmaz A and Ozder HT. Melatonin reduces oxidative stress in the rat lens due to radiation-induced oxidative injury. *Int J Radiat Biol*, 2008;84(10):803-808.
123. Taysi S, Khaleel Abdulrahman Z, Okumus S, Demir E, Demir T, Akan M, Saricicek E, Saricicek V, Aksoy A, Tarakcioglu M. The Radioprotective Effect of Nigella Sativa on Nitrosative Stress in Lens Tissue in Radiation-Induced Cataract in Rat. *Cutan Ocul Toxicol*, 2015 Jun;34(2):101-106.
124. Ahlatci A, Kuzhan A, Taysi S, Demirtas OC, Alkis HE, Tarakcioglu M, Demirci A, Caglayan D, Saricicek E, Cinar K. Radiation-modifying abilities of nigella sativa and thymoquinone on radiation-induced nitrosative stress in the brain tissue. *Phytomedicine*, 2014;21(5):740-744.
125. Ustün K, Taysi S, Sezer U, Demir E, Baysal E, Demir T, Sarıçiçek E, Alkış H, Senyurt S, Tarakçıoğlu M, Aksoy N. radio-protective effects of nigella sativa oil on oxidative stress in tongue tissue of rats. *Oral Dis*, 2014; 20: 109-113.
126. Cikman O, Ozkan A, Aras AB, Soylemez O, Alkis H, Taysi S, Karaayvaz M. Radioprotective effects of nigella sativa oil against oxidative stress in liver tissue of rats exposed to total head irradiation. *J Invest Surg*, 2014 Oct;27(5):262-266.
127. Dattner AM. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to future. *Dermatol Ther*, 2003; 16: 106-13.
128. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi. İstanbul: İ.Ü. Yayınları No:3255, 1984.
129. Randhawa MA, Al-Ghamdi MS. A review of the pharmaco-therapeutic effectes of Nigella sativa. *Pakistan J Med Res*, 2002;41(2): 77-83.
130. Badary OA. Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999;67:135-142.

131. Abdel-Fattah AFM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone in mice. *European Journal of Pharmacology*, 2000;400: 89-97.
132. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejawani S, Menon M, Dou QP, Reddy GP. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*, 2007;67: 7782-8.
133. Kanter M, Demir H, Karakaya C, Özbek H. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 2005;11(42): 6662-6666.
134. Halawani E. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research*, 2009;3(5-6): 148-152.
135. Badary OA, Abdelnaim AB, Abdel-Wahap MH, Farid MA, Hamada FMA. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology*, 2000;143: 219-226.
136. Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J. Bioactivities of black cummin essential oil and its main terpenes from Tunisia. *South African Journal of Botany*. 2010;76:210-16.
137. Karslıoğlu I, Ertekin MV, Taysi S, Kocer I, Sezen O, Gepdiremen A, Koc M and Bakan N. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res* 2005; 46(2):277-282
138. Ertekin MV, Kocer I, Karslıoğlu I, Taysi S, Gepdiremen A, Sezen O, Balcı E and Bakan N. Effects of oral ginkgo biloba supplementation on cataract formation and oxidative stress occurring in lenses of rats exposed to total cranium radiotherapy. *Jpn J Ophthalmol*, 2004;48(5): 499-502
139. Kocer I, Taysi S, Ertekin MV, Karslıoğlu I, Gepdiremen A, Sezen O, Korkmaz S. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts: a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007;245(4): 588-594.

8. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Halep/Suriye’de doğdum. İlk, Orta ve Lise öğrenimini Halep’te tamamladıktan sonra 2006 yılında Ukrayna National University of Pharmacy, Eczacılık Fakültesinden mezun oldum. 2014 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında Yüksek Lisansa başladım. Türkçe, Rusça ve İngilizceyi iyi derecede biliyorum evli ve iki çocuk babasıyım.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
UNIVERSITY OF GAZİANTEP
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
LOCAL ETHICS COMMITTEE OF ANIMAL EXPERIMENTS
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI
RESEARCH APPLICATION CONSENT



TOPLANTI TARİHİ (Meeting Date)	TOPLANTI SAYISI (Meeting No)	TOPLANTI YERİ (Meeting Place)
07.11.2016	6	Temel Tıp Bilimleri

BAŞVURU BİLGİLERİ Application Information	Araştırmanın Başlığı Research Title	Total kafa ışınlaması yapılan sıçanlarda oksidatif, nitrosatif ve antioksidan sistem üzerine çörek otu yağı ve timokinonun etkisinin araştırılması
	Başvuru Tarihi Application Date	28.10.2016
	Protokol No Protocol No	15

KARAR BİLGİLERİ Decision	Karar No: 2016/15 Decision No: 2016/15 ☒ Kabul (Accepted) ☐ Red (Not Accepted) Prof. Dr. Seyithan TAYSI'nın yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, 05.2010-25 nolu Etik Kurul onayı ile yapılan çalışmanın dokularının kullanılması ve yeni canlı materyal kullanılmaması şartıyla başvurunun "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.
-----------------------------	---

Yürütücü Coordinator	Prof. Dr. Seyithan TAYSI Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
-------------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU YÖNERGESİ

Ünvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	İlişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan Kaplan (Başkan Yardımcısı)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	E	E	
Prof. Dr. Behçet Al (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.	H	E	
Doç. Dr. İbrahim Halil Kılıç (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Biyoloji	H	E	
Doç. Dr. Mehmet Kahraman (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Kimya	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Ebru Deniz Karslı (Üye)	GAÜN Diş Hekimliği F. Çene Cerrahisi AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Berna Kaya Uğur (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD	H	E	
Öğr. Gör. Ahmet Sarper Bozkurt (Üye)	GAÜN Teknik Bilimler MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim	H	H	KATILMADI
Veteriner Hekim Celal Özsöyler (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	E	
Tekniker Ahmet Özkul (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	H	KATILMADI

E: Evet, H: Hayır