

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK BİLİMLERİ MERKEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**İYONİZE RADYASYONA MESLEKİ OLARAK MARUZ
KALMANIN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe EKEN
Uzm. Biyolog

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün
Eczacılık Bilimleri Merkezi Farmasötik Toksikoloji Programı
İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Ahmet AYDIN
Doç.Dr.Ecz.Alb.

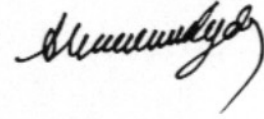
ANKARA
2007

GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne:

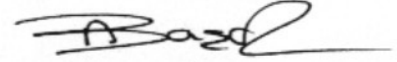
“İYONİZE RADYASYONA MESLEKİ OLARAK MARUZ KALMANIN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Eczacılık Bilimleri Merkezi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

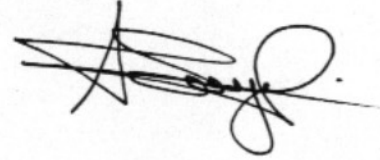
Tez Danışmanı : Ahmet AYDIN
Doç.Dr.Ecz.Alb.



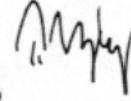
Üye : Nurşen BAŞARAN
Prof.Dr.



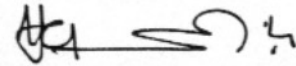
Üye : Ahmet SAYAL
Prof.Dr.Ecz.Kd.Alb.



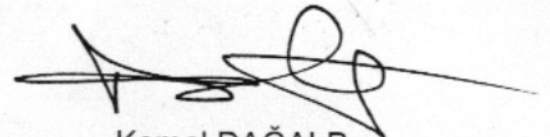
Üye : İ. Tayfun UZBAY
Prof.Dr.Ecz.Kd.Alb.



Üye : Turgay ÇELİK
Doç.Tbp.Alb.



Ayşe EKEN'in 22 Haziran 2007 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.



Kemal DAĞALP
Prof.Tbp.Tuğgeneral
Sağ.Bil.Enst.Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kurulu'nun 31 Ocak 2006 gün ve 178 sayılı kararı gereği Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanlığında yapılmıştır.

Bu çalışmada iyonize radyasyona mesleki olarak maruz kalmanın toksikolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamda bana her türlü yardım ve desteklerini sağlayan GATA Radyodiagnostik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Tbp.Tuğg. İbrahim SOMUNCU'ya, Merkez Başkanım, Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof.Dr.Ecz.Kd.Alb. Ahmet SAYAL'a, Danışmanım Sayın Doç.Dr.Ecz.Alb. Ahmet AYDIN'a, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr.Dz.Ecz.Alb. Yalçın ÖZKAN'a, Sayın Yrd.Doç.Dr.Ecz.Yb. Cemal AKAY'a, Sayın Dz.Dr.Ecz.Ütğm. Cansel KÖSE ÖZKAN'a, çalışmalarım sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Sayın Dr.Ecz.Yzb.Onur ERDEM'e, Eczacılık Bilimleri Merkez Başkanlığının tüm çalışanlarına,

Tezimin özellikle genetik parametrelerini çalışmamda desteklerini gördüğüm Tıbbi Genetik Bilim Dalı Başkanı Prof.Tbp.Kd.Alb. Sayın Davut GÜL'e,

Bugünlere ulaşmamda emeği geçen, her zaman yanımda olan aileme ve tez hazırlığım sırasında her türlü desteği sağlayan abim Abdullah EKEN'e teşekkür ederim.

ÖZET

İyonize Radyasyona Mesleki Olarak Maruz Kalmanın Toksikolojik Açısından Değerlendirilmesi,

İyonize olarak adlandırılan yüksek enerji seviyeli radyasyon, maddelerin atomlarının yapısını doğrudan etkileyecek yeterli enerjiye sahiptir. İyonize radyasyonun biyolojik sistemlerde zararlı etkilere yol açtığı tespit edilmiştir. Hücresel DNA, iyonlaştırıcı radyasyonun doğrudan ve dolaylı etkisi ile hasara uğrayabilir. Doğrudan etki, DNA molekülünün kendisi tarafından enerji absorplanması ile oluşur. Dolaylı etkide, su moleküllerinin enerjisi absorplanması ile oluşan su radikallerinin DNA molekülü ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. İyonlaştırıcı radyasyonun, reaktif oksijen türlerini (ROT) üreterek pro-oksidan ve antioksidan aktiviteleri arasındaki dengesizlikle sonuçlanan ve en sonunda hücre ölümüne neden olan oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, radyoloji bölüm personellerinde radyasyona mesleki olarak maruz kalmanın genotoksik etkilerini ve oksidatif stres durumunu değerlendirmektir. Genotoksik etkiler, periferik lenfositlerde Sitokinezde Durdurulmuş Mikroçekirdek (CBMÇ) ve Kardeş Kromatid Değişim (SCE) yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Oksidatif stres parametreleri olarak antioksidan enzim aktiviteleri ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüştür. Aynı hastanede çalışan radyasyona maruz kalan 40 birey ile maruz kalmayan 30 bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. MÇ sıklığının maruz grupta (6.88 ± 2.54 MÇ/1000 çift çekirdekli hücre) sağlıklı bireylere (5.50 ± 2.00 MÇ/1000 çift çekirdekli hücre) göre önemli derecede arttığı tespit edildi ($p < 0.05$). Maruz bireylerin SCE sıklığı (6.86 ± 0.44 SCE/hücre), kontrol bireylerine (6.70 ± 0.53 SCE/hücre) göre anlamlı bir farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Maruz grubun eritrosit Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz (CuZn-SOD) (2038 ± 288 U/g Hb) ve eritrosit Selenyum bağımlı Glutasyon Peroksidaz (Se-GPx) aktivitesi (26.31 ± 5.20 U/g Hb) kontrol grubu (sırasıyla 1389 ± 368 U/g Hb ve 20.61 ± 5.82 U/g Hb) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Maruz grubun eritrosit Katalaz (CAT) aktivitesi (331.02 ± 59.72 KU/g Hb) ve eritrosit MDA düzeyi (76.13 ± 21.83 nmol/g Hb), kontrol grubuna (sırasıyla 370.02 ± 83.63 KU/g Hb ve 114.87 ± 26.27 nmol/g Hb) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p < 0.05$, $p < 0.001$). Sonuç olarak, mesleki ışınlanmaların kontrolünde, bireysel risk değerlendirmesi için biyolojik maruz kalma göstergesi olarak MÇ testinin daha duyarlı bir yöntem olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, maruz bireylerde kronik düşük doz radyasyonun olumlu uyarıcı etkisi gözlenmiş olup, oksidatif strese direnç geliştiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, maruz bireylerin koruyucu önlem olarak düzenli bir şekilde antioksidan takviyesi almalarının, Termoluminesans Dozimetresi (TLD) ile kaydedilen dozların takip edilmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : İyonize Radyasyon, SCE, MÇ, Antioksidan Enzim Aktiviteleri, Lipit Peroksidasyon.

Yazar Adı : Uzm.Bio. Ayşe EKEN

Danışman : Doç.Dr.Ecz.Alb. Ahmet AYDIN

SUMMARY

Assessment of Occupationally Exposure to Ionizing Radiation in Terms of Toxicology,

Radiation with higher energy levels called ionizing has enough energy to direct affect the structure of atoms of the materials. Ionizing radiation has been found to produce deleterious effects on the biological systems. Cellular DNA can be damaged by direct and indirect effect of ionizing radiation. The direct effect results from energy absorption by the DNA molecule itself. In the indirect effect, water molecules absorb the energy and resulting water radicals react with the DNA molecule. Ionizing radiation is known to induce oxidative stress through generation of reactive oxygen species (ROS) resulting in imbalance of the pro-oxidant and antioxidant activities ultimately resulting in cell death. The aim of this study is to evaluate the oxidative stress status and the genotoxic effects of occupational radiation exposure in radiology unit staff. Genotoxic effects were determined by using Cytokinesis-Block Micronucleus (CBMN) and Sister Chromatid Exchange (SCE) methods on peripheral lymphocytes. Antioxidant enzyme activities and Malondialdehyde (MDA) levels were measured as oxidative stress parameters. The study included 40 exposed individuals together with 30 from the same hospital without occupational exposure to radiation, which served as controls. It was found that the frequency of MN was significantly increased in radiation-exposed groups (6.88 ± 2.54 MN/1000 BN cell) compared to with healthy subjects (5.50 ± 2.00 MN/1000 BN cell, $p < 0.05$). The frequency of SCE did not show any significant difference in the exposed individuals (6.86 ± 0.44 SCE/Cell) in comparison to the controls (6.70 ± 0.53 SCE/Cell, $p > 0.05$). The activities of erythrocyte Copper-Zinc Superoxide Dismutase (CuZn-SOD) (2038 ± 288 U/g Hb) and erythrocyte Selenium dependent Glutathione Peroxidase (Se-GPx) (26.31 ± 5.20 U/g Hb) observed for the exposed groups were statistically very significantly higher than in the control group (1389 ± 368 U/g Hb and 20.61 ± 5.82 U/g Hb, respectively, $p < 0.001$). The activities of erythrocyte Catalase (CAT) (331.02 ± 59.72 KU/g Hb) and erythrocyte MDA levels (76.13 ± 21.83 nmol/g Hb) in the exposed groups were found statistically significantly lower than in the control group (370.02 ± 83.63 KU/g Hb and 114.87 ± 26.27 nmol/g Hb, respectively; $p < 0.05$, $p < 0.001$). As a result, it has been found that MN analysis is more sensitive method as a biological exposure index for individual risk assessment in surveillance of occupational exposure. In our study, it has been observed a beneficial stimulant effect of chronic low-dose radiation in exposed individuals and resulting in enhanced resistance to oxidative stress. However, it is concluded that it is necessary of following doses recorded by Thermoluminescence Dosimetry (TLD), taking regularly antioxidant supplementation for protective prevention by exposed individuals.

Keywords : Ionizing Radiation, SCE, MÇ, Antioxidant Enzyme Activities, and Lipid Peroxidation.

Author : MSci.Bio. Ayşe EKEN

Counsellor : Assoc.Prof.Dr. Pharm.Col. Ahmet AYDIN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Radyasyon.....	5
2.1.1. Radyasyonun Tanımı.....	5
2.1.2. Tarihçe.....	6
2.1.3. Radyasyon Çeşitleri.....	7
2.1.4. İyonlaştırıcı Radyasyon.....	7
2.1.5. Radyasyon Dozu.....	8
2.1.6. Radyasyon Birimleri.....	8
2.1.7. Radyasyon Kaynakları.....	10
2.1.8. Mesleki Işınlanma.....	14
2.1.9. Radyasyon Güvenliği.....	18
2.1.10. İyonlaştırıcı Radyasyonun Moleküler Seviyedeki Etkileri.....	21
2.1.11. İyonlaştırıcı Radyasyonun DNA Üzerine Olan Etkileri.....	22
2.1.12. Radyasyonun Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri.....	23
2.1.13. Radyasyonun Vücutta Hasar Oluşturma Riski.....	25
2.1.14. Radyasyonun Kronik Işınlanma Etkileri.....	29
2.2. Biyolojik Doz Tayininde Kullanılan Sitogenetik Yöntemler.....	30
2.2.1. MÇ Yöntemi.....	32
2.2.2. SCE Yöntemi.....	39
2.2.3. Disentrik Aberasyonların Analizi.....	44
2.2.4. Comet Yöntemi.....	44
2.2.5. FISH Analiz Yöntemi.....	45
2.3. Radyasyon-Uyum Tepkisi ve Oksidatif Stres.....	45
2.3.1. Radyasyon-Uyum Tepkisinde Önemli Faktörler.....	51
2.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri.....	54
2.4.1. Lipit Peroksidasyon.....	57
2.4.2. Serbest Radikallere Karşı Koruyucu Sistemler.....	62
2.4.3. Biyolojik Sistemlerdeki Enzimatik Antioksidanlar.....	63
2.4.4. Biyolojik Sistemlerdeki Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	68
GEREÇ VE YÖNTEM.....	75
3.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Seçimi.....	75
3.2. Deneklerden Biyolojik Analiz Materyalinin Alınması.....	75
3.3. SCE Testi.....	76
3.3.1. Test İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	76
3.3.2. Test İçin Kullanılan Aletler.....	77
3.3.3. Analizin Yapılışı.....	77

3.4. CBMÇ Testi.....	79
3.4.1. Test İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	79
3.4.2. Test İçin Kullanılan Aletler.....	79
3.4.3. Analizin Yapılışı.....	80
3.5. Eritrositlerde CuZn-SOD Aktivite Tayin Yöntemi.....	83
3.5.1. Test İçin Gerekli Kimyasal ve Reaktiflerin Hazırlanması.....	83
3.5.2. Testin Yapılışı.....	84
3.6. Eritrosit ve Plazma Se-GPx Aktivite Tayin Yöntemi.....	85
3.6.1. Test İçin Gerekli Kimyasal ve Reaktiflerin Hazırlanması.....	85
3.6.2. Testin Yapılışı.....	85
3.7. Eritrosit Malondialdehit Tayin Yöntemi (TBARS).....	86
3.7.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması.....	86
3.7.2. Testin Yapılışı.....	86
3.8. Eritrosit Katalaz Aktivite Tayin Yöntemi.....	87
3.8.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması.....	87
3.8.2. Testin Yapılışı.....	87
3.9. Hemogloblin Ölçümü.....	88
3.10. İstatiksel Analiz.....	88
BULGULAR.....	89
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bireylerin Demografik Özellikleri.....	89
4.2. Periferik Lenfositlerde MÇ Sıklığının İncelenmesi.....	96
4.2.1. Sigara İçiminin Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi.....	97
4.2.2. Yaş Farkının Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi.....	98
4.2.3. Cinsiyet Farkının Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi.....	99
4.2.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi.....	100
4.3. Periferik Lenfositlerde SCE Sıklığının İncelenmesi.....	101
4.3.1. Sigara İçiminin Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi.....	102
4.3.2. Yaş Farkının Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi.....	103
4.3.3. Cinsiyet Farkının Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi.....	104
4.3.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi.....	105
4.4. Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesinin İncelenmesi.....	106
4.4.1. Sigara İçiminin Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi.....	107
4.4.2. Yaş Farkının Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi.....	108
4.4.3. Cinsiyet Farkının Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi.....	109
4.4.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi...	110
4.5. Eritrosit ve Plazma Se-GPx Aktivitesinin İncelenmesi.....	111
4.5.1. Sigara İçiminin Se-GPx Aktivitesine Etkisi.....	112
4.5.2. Yaş Farkının Se-GPx Aktivitesine Etkisi.....	114
4.5.3. Cinsiyet Farkının Se-GPx Aktivitesine Etkisi.....	115
4.5.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Se-GPx Aktivitesine Etkisi.....	117
4.6. Eritrosit CAT Aktivitesinin İncelenmesi.....	119
4.6.1. Sigara İçiminin Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi.....	120
4.6.2. Yaş Farkının Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi.....	121
4.6.3. Cinsiyet Farkının Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi.....	122
4.6.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi.....	123
4.7. Eritrosit MDA Düzeylerinin İncelenmesi.....	124
4.7.1. Sigara İçiminin Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi.....	125
4.7.2. Yaş Farkının Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi.....	126

4.7.3. Cinsiyet Farkının Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi.....	127
4.7.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi.....	128
TARTIŞMA.....	129
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	144
KAYNAKLAR.....	147
EKLER	
EK:1:Anket formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
MÇ	: Mikroçekirdek
SCE	: Kardeş Kromatid Değişimi
CuZn-SOD	: Bakır Çinko-Süperoksit Dismutaz
Se-GPx	: Selenyum Bağımlı Glutasyon Peroksidaz
CAT	: Katalaz
MDA	: Malondialdehit
ICRU	: Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi
Gy	: Gray
Sv	: Sievert
TLD	: Termolüminesans Dozimetre
UAEA	: Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı
ICRP	: Radyolojik Korunma Komisyonu
TAEK	: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
MPD	: Maksimum İzin Verilebilen Doz
CBMÇ	: Sitokinezde Durdurulmuş Mikroçekirdek
HFC	: Yüksek Sıklıkta Hücreler
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
O ₂ ^{•-}	: Süperoksit Radikali
HO [•]	: Hidroksil Radikali
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HOCl	: Hipokloröz Asit
Singlet O ₂	: Singlet Oksijen
NO	: Nitrik Oksit
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
GST	: Glutasyon S-transferaz
GR	: Glutasyon redüktaz
Mn SOD	: Mangan İçeren Süperoksit Dismutaz
Fe-SOD	: Demir İçeren Süperoksit Dismutaz
NADPH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
GSSG	: Okside Glutasyon
DFO	: Deferoksamin
TBARS	: Tiyobarbitürik asit
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetikasit
NDI	: Çekirdek Bölünme İndeksi
PRI	: Çoğalma İndeksi
SS	: Standart Sapma
r	: Korelasyon Katsayısı
OSHA	: Mesleki Korunma ve Sağlık Örgütü
NIOSH	: Uluslararası Mesleki Sağlık ve Güvenlik Enstitüsü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Atomun yapısı.	5
2.2. ISO iyonlaştırıcı radyasyon işareti.	17
2.3. Yeni ilave radyasyon uyarı işareti.	17
2.4. Hücre bölünmesi sırasında MÇ oluşumu.	33
2.5. CBMÇ yönteminde çift çekirdekli hücrede MÇ oluşumu.	37
2.6. Lenfositlerin 72 saatlik inkübasyon süresindeki evreler.	41
2.7. Hücre bölünmesi sırasında kromatidlerin farklı tonlarda boyanmasının mekanizması.	42
2.8. Biyolojik sistemlerde redoks dengesinin düzenlenmesi.	46
2.9. Radyasyon uyum tepkisinin mekanizması.	50
2.10. Lipit peroksidasyon reaksiyonu.	61
2.11. Antioksidan savunma mekanizması.	62
3.1. SCE'nin ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.	79
3.2. MÇ'nin ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.	83
4.1. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	96
4.2. Maruz ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenlerin lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	97
4.3. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	98
4.4. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	99
4.5. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre lenfosit MÇ sıklığının karşılaştırılması.	100
4.6. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	101

4.7. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	102
4.8. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	103
4.9. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması.	104
4.10. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre lenfosit SCE sıklığının karşılaştırılması.	105
4.11. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	106
4.12. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	107
4.13. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	108
4.14. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	109
4.15. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin karşılaştırılması.	110
4.16. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	111
4.17. Maruz ve kontrol grubunun plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	112
4.18. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	113
4.19. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	113
4.20. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	114
4.21. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	115
4.22. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	116

4.23. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	116
4.24. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	117
4.25. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	118
4.26. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	119
4.27. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	120
4.28. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	121
4.29. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	122
4.30. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit CAT değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	123
4.31. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	124
4.32. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	125
4.33. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	126
4.34. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması.	127
4.35. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit MDA değerlerinin Student t test ile karşılaştırılması.	128

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Radyasyon Birimleri ve Dönüşümleri.	10
2.2. Radyasyon çalışanları için doz sınırları.	19
2.3. Radyasyon kaynaklı kanser ve genetik bozukluklar ile ilgili risk faktörleri.	28
2.4. Radyasyon çalışanlarının ışınlaması sonucu oluşabilecek hasarın nitelikleri.	29
4.1. İyonize radyasyona maruz kalan bireylerin demografik özellikleri.	90
4.2. Kontrol grubunun demografik özellikleri.	91
4.3. Maruz grubun sitogenetik analiz sonuçları.	92
4.4. Kontrol grubunun sitogenetik analiz sonuçları.	93
4.5. Maruz grubun oksidatif stres parametre sonuçları.	94
4.6. Kontrol grubunun oksidatif stres parametre sonuçları.	95
4.7. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.	96
4.8. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.	97
4.9. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.	98
4.10. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.	99
4.11. Dozlara göre elde edilen lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.	100
4.12. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.	101
4.13. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.	102
4.14. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.	103

4.15. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.	104
4.16. Dozlara göre elde edilen lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.	105
4.17. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.	106
4.18. Maruz ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.	107
4.19. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.	108
4.20. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.	109
4.21. Dozlara göre elde edilen eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.	110
4.22. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit ve plazma Se-GPx aktivite değerleri.	111
4.23. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit ve plazma Se-GPx aktivite değerleri.	112
4.24. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubuna ait Se-GPx aktivite değerleri.	114
4.25. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen Se-GPx aktivite değerleri.	115
4.26. Dozlara göre elde edilen Se-GPx aktivite değerleri.	117
4.27. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CAT aktivite değerleri.	119
4.28. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit CAT aktivite değerleri.	120
4.29. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CAT aktivite değerleri.	121
4.30. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CAT aktivite değerleri.	122
4.31. Dozlara göre elde edilen eritrosit CAT aktivite değerleri.	123
4.32. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit MDA Değerleri.	124

4.33. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit MDA değerleri.	125
4.34. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit MDA değerleri.	126
4.35. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit MDA değerleri.	127
4.36. Dozlara göre elde edilen eritrosit MDA değerleri.	128

1. GİRİŞ

Radyasyon, ortamda yol alan enerji olarak tanımlanır. Bu tanım kapsamında doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjileri de radyasyon olarak adlandırılır (1). İyonlaştırıcı radyasyon ise, çarptığı maddede yüklü parçacıklar (iyonlar) oluşturabilen radyasyon demektir. İyon meydana gelmesi yani iyonizasyon olayı herhangi bir maddede meydana gelebileceği gibi insanlar dahil tüm canlılarda da oluşabilir. İyonlaşabilen elektromanyetik radyasyonlar, hücrenin genetik materyali olan DNA'yı parçalayabilecek kadar enerji taşımaktadır. DNA'nın zarar görmesi ise hücreleri öldürmektedir. DNA'daki bir zedelenme, kansere yol açabilecek kalıcı değişikliklere sebep olur (2). O halde iyonlaştırıcı radyasyonlar, önlem alınmadığı takdirde tüm canlılar için zararlı olabilecek radyasyon çeşitleridir (1).

Maruz kalınan radyasyon, doza bağlı olarak hiçbir biyolojik etki göstermeyebileceği gibi ölüme kadar varabilen etkilere de neden olabilir. Önemli olan, hangi radyasyon dozunun hücrede iyonlaşma sonucu hücresel hasara ve kansere neden olabileceğinin belirlenmesidir (3).

Radyasyonun kronik toksik etkileri, hücrenin ölümüne yol açmayan ancak genetik materyallerinde onarılamayan bozukluklara neden olan toksikolojik olaylar sonucunda ortaya çıkarlar. Kanser yapıcı etkisi, genetik etkisi ve ömür kısaltıcı etkisi bu toksik etkilere örnektir (4, 5). Canlıların somatik ve genetik özellikleri kromozomlarda taşındığı için radyasyonun kromozomlarda meydana getirdiği toksik etkiler günümüzde ve gelecekte toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir (6).

Radyasyonu insan yararına kullanmayı amaçlarken şimdi ve gelecekteki toplumun sağlığını korumak ilk şarttır. Bu nedenle radyasyonun canlılar üzerinde oluşturduğu biyolojik etkilerin ve korunma yöntemlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir (6).

İyonlaştırıcı radyasyonun hücrede moleküler düzeydeki toksik etkileri doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki şekilde olmaktadır (7). Radyasyon,

doğrudan DNA ve proteinler gibi biyolojik olarak önemli moleküller ile etkileşime girer. Radyasyon, vücudumuzdaki bazı kimyasal maddelerle de dolaylı olarak etkileşime girerek toksik serbest radikaller oluşturmak suretiyle önemli biyolojik moleküllere zarar verebilir. DNA üzerindeki etkisi kanser riskini arttırır. Eğer kromozomlarda hasar meydana gelecek olursa ortaya çıkan mutasyonun gelecek nesillere aktarılma riski ortaya çıkar (3). Günümüzde insan dolaşan kan lenfositlerinde radyasyon etkisi ile oluşan disentrik kromozom aberasyonlarının kantitatif analizi esasına dayanan sitogenetik analiz yöntemi; rutin, standart ve güvenilir bir yöntem olarak biyolojik dozimetre amacıyla, farklı radyasyon tipleri için elde edilmiş doz-cevap eğrileri yardımıyla 1960'lardan bu yana bir çok ülkede doz tayinleri için başarıyla kullanılmaktadır (1).

Lenfositlerde radyasyonun neden olduğu kromozom hatalarını belirlemek için kullanılan sitogenetik yöntemlerden en çok kullanılanlarından biri de çift çekirdekli hücrelerde Mikroçekirdek (MÇ) analizidir. Mikroçekirdekler hücrenin sitoplazması içinde ana çekirdeğin dışında, fakat onunla aynı şekil, yapı ve boyanma özellikleri gösteren küçük küresel yapılar olarak tanımlanırlar. Radyasyon veya kimyasal mutajenlerle hasar görerek bölünme sonrasında yeni oluşan çekirdeklere dahil olamayan tüm kromozom veya kromozom parçaları sitoplazmada yoğunlaşarak mikroçekirdekleri oluştururlar (8, 9). Diğer bir sitogenetik yöntem ise Kardeş Kromatid Değişimi (Sister Chromatid Exchange, SCE) testidir. SCE, bir kromozomun iki kardeş kromatidinin özdeş lokusları arasında karşılıklı olarak genetik materyalin değişimi esasına dayanan, duyarlı bir yöntemdir. Biyoizleme çalışmalarında MÇ, *Comet* yöntemi gibi diğer genotoksisite testleri ile birlikte kombine olarak da kullanılabilir. Bu sayede düşük dozlardaki maruz kalmanın etkileri incelenebilir ve birlikte kullanılan bu yöntemlerden elde edilen sonuçlardan faydalanılarak bireylerin maruz kalma sonrasında karşılaşılabilecekleri risklerle ilgili bir yorum yapılabilir (10).

Maffei ve arkadaşlarının (11) yaptıkları bir çalışmada, düşük doz iyonize radyasyona maruz 37 hastane çalışanı ve 37 kontrol grubundan aldıkları kan örneklerinde periferik lenfositlerde kromozomal hasar

araştırmışlar, genetik hasarın biyogöstergesi olarak MÇ testi kullanmışlardır. İstatistiksel olarak önemli bir farklılık olmamasına rağmen maruz grubun MÇ sıklığını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Mrdjanovic ve arkadaşları (12), düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona kronik olarak maruz kalan hastane çalışanları (n=30) ile kontrol grubunun (n=15) lenfositlerinde SCE sıklığını değerlendirmişler ve sonuçta maruz grupta artış tespit etmişlerdir.

Anahtar moleküllerde toksik hasar oluşturan reaktif serbest radikallerin oluşması biyolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Biyolojik sistemlerde temel molekül su olduğu için, su genellikle radikal formasyonu ve çoğalması için ortam oluşturur. Su molekülü enerjiyi absorblayınca değerlik kabuğunda paylaşılmamış elektron olan iki serbest radikale ayrışır. Bunlar H[•] ve OH[•] sembolleri ile gösterilir (13). Deney hayvanı modellerinde, hayati organlarda birçok zararlı ve geri dönüşümsüz sonuçlara neden olan radyasyona akut ve kronik maruz kalma sonucu reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi gözlenmiştir (14).

Robbins ve arkadaşları, radyasyon nefropatisinde oksidatif stresin patojenik önemi için kanıt olarak 6 ay boyunca radyasyona maruz bıraktıkları sıçan böbreklerinde oksidatif stresi gözlemlemişlerdir (15). Fare ve sıçan akciğerlerinde de radyasyon kaynaklı oksidatif stres gözlenmiştir (14). X-ışını verilen farelerin derisinde lipid peroksidasyonun meydana geldiği ve askorbil radikalının miktarında artış olduğu gözlenmiş olup bu değişiklikler deride oksidatif stres durumunu göstermektedir (16). Malekirad ve arkadaşlarının düşük doz iyonize radyasyona mesleki olarak maruz kalan radyoloji ünitesi çalışanlarında oksidatif stres durumunu belirlemek amacıyla yaptıkları araştırmanın sonuçlarına göre, radyasyona maruz kalan grubun total antioksidan kapasitesi, tiyol grupları ve lipid peroksidasyonun maruz kalmayan gruba göre önemli derecede arttığını tespit etmişlerdir (14).

Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmamızda, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Radyoloji Ünitesi çalışanlarının özellikle devamlı düşük doz iyonize radyasyona mesleki olarak maruz kalmalarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi için genetik toksisite ve oksidatif stres parametreleri bakımından incelenmesi ve elde edilen verilere göre varsa ilave alınabilecek

mesleki korunma tedbirlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle, düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan radyoloji personelinde, canlı için son derece toksik olan serbest radikal üretimine karşı koruyucu sistemler olan antioksidan enzimlerden eritrosit Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz (CuZn-SOD), eritrosit-plazma Selenyum bağımlı Glutasyon Peroksidaz (Se-GPx) ve eritrosit Katalaz (CAT) aktiviteleri ile serbest radikal hasarının göstergesi olarak lipid peroksidasyon ürünü olan Malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüştür.

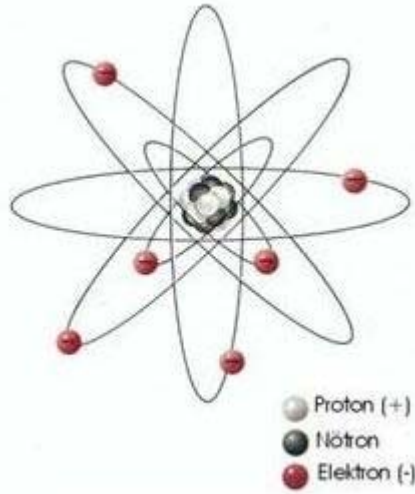
Ayrıca söz konusu personelde, iyonize radyasyon kaynaklı genotoksik hasarın tespiti için sitogenetik yöntemlerden Mikroçekirdek (MÇ) ve SCE test tekniği kullanılarak bu personellerin absorbe ettiği biyolojik doz ile bu dozun kromozomlardaki toksik etkisiyle oluşabilecek aberasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyon

2.1.1. Radyasyonun Tanımı

Canlı veya cansız tüm varlıklar atomlardan oluşurlar. Bir elementin tüm kimyasal özelliklerine sahip en küçük parçası olan atom, pozitif yüklü bir çekirdek ve etrafında dönen negatif yüklü elektronlardan oluşur. Atomun çekirdeği ise nükleon adı verilen artı yüklü proton ve yüksüz nötronlardan oluşur (şekil 2.1). Ağır elementler kararsız oldukları için daha küçük atomlara dönüşürler. Bu parçalanma sırasında, çekirdekten parçacıklar ve enerji dalgaları ortaya çıkar. Bu yolla enerji veren elementlere **radyoaktif elementler** denir. Kararsız durumdaki atomların fazla enerjilerini radyasyon yayarak gidermeleri olayına ise **radyoaktif parçalanma** veya **radyoaktivite** denir.



Şekil 2.1. Atomun yapısı.

Radyasyon, ortamda yol alan enerji olarak tanımlanabilir. Bu tanım kapsamında doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjileri de **radyasyon** olarak adlandırılır (1).

2.1.2. Tarihçe

Çalışma hayatında sık rastlanılan iyonize olan radyasyon türü, Röntgen (X-ray) ışınlarıdır. 1895 yılında X- ışınını keşfeden Röntgen, gazların içinden geçen elektrik yolunu araştırmak amacıyla, katod ışın tüpüyle deney yaparken, baryum platin siyanürü levhasından yayılan radyasyonun şeffaf olmayan cisimlerin içinden geçebildiğini fark etti. Araştırmalarına devam ederken radyasyonun 15 mm kalınlığındaki alüminyumdan, daha indirgenmiş yoğunlukta geçebildiğini gördü. Bu radyasyona, “X-ışınları” adını verdi. Bugün dünyada Almanya dışında da (Almanya’da Röntgenstrahlen olarak adlandırılıyor) bu isimle anılıyor. Bu, daha sonra insan vücudunun iç kısmını gösteren fotoğraflamada kullanıldı (17). Birkaç yıl içerisinde hekimler büyük ölçüde bu yöntemi kullanarak kırılmış kemikleri ve iç anormallikleri gözlemeye başladılar (18).

Röntgenden birkaç ay sonra Becquerel (Fransız), uranyum cevherinden yüksek enerjili ışınımın çıktığını gözledi. Kısa bir süre sonra da Pierre ve Marie Curie (Polonyalı) tarafından uranyumdan izole edilen radyum, kanser tedavisinde kullanılmaya başlandı (18).

1927’de Müller, Berlin’de yapılan uluslararası bir Genetik Kongresinde x-ışınlarının sirke sineği (Drosophila) üzerinde yaptığı kalıtsal etkileri açıkladı. Müller’e göre yoğun X-ışını alan sineklerin döllerinde mutasyon oranı çok yükseliyordu. Kromozomlarla ilgili çalışma yöntemleri gelişince, yüksek enerjili ışınımın, kromozomların yapısı üzerinde meydana getirdiği değişiklikler de ayrıntılı olarak incelenmeye başlandı (18).

Birinci Dünya Savaşı sırasında, gerek X-ışınları gerekse radyoaktif elementler çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. 1942’de Chicago Üniversitesi’nde fizikçi Enrico Fermi ve arkadaşları, nükleer enerjiden yararlanarak atom pilini yaparak atom enerjisi denilen büyük bir enerji kaynağının ortaya çıkmasını sağlamışlardır (19). 1945’te Japonya’nın Hiroşima ve Nagasaki kentlerine atom bombası atılarak geniş insan kitlelerinin ölümüne neden olunmuştur. 1987 Goiana (Brezilya), 1989 San Salvador (El Salvador), 1990 Soreq (İsrail) ve 1996’da Çernobil (Ukrayna)’de radyasyon kazaları meydana gelmiştir (20).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Radyoloji kürsüsünde ilk uygulamalar röntgen ışınlarının keşfinden hemen sonra 1896 yılında ba lamı tır. Askeri Tıp Mektebi'nde son sınıf  ğrencileri Esat Fevzi ve Rıfat Osman tarafından İstanbul'da Askeri Tıp Okulunun fizik laboratuvarında ilk röntgen düzeneği kurulmuş ve el grafileeri elde edilmiştir. 1897 yılında Osmanlı Yunan savaşları sırasında yaralanan askerlerimizin vücutlarındaki  arapnel ve mermi parçaları burada çekilen röntgen filmleriyle tespit edilerek, yaralıların tedavisinde büyük faydalar sağlanmıştır (21).

2.1.3. Radyasyon  e itleri

Radyasyon temel olarak iki şekilde sınıflandırılır. Bunlar **parçacık** ve **dalga** tipi radyasyonlardır. Parçacık radyasyonu; belli bir kütle ve enerjiye sahip çok hızlı hareket eden minik parçacıkları ifade eder. Dalga tipi radyasyon, belli bir enerjiye sahip ancak kütlesiz radyasyon çeşididir. Bunlar, titreşim yaparak ilerleyen elektrik ve manyetik enerji dalgaları gibidir. Parçacık ve dalga tipi radyasyon da iki gruba ayrılır. Bunlar, **iyonlaştırıcı** ve **iyonlaştırıcı olmayan** radyasyonlardır (1).

Radyasyon, madde üzerinde meydana getirdiği etkilere göre;

- a. İyonlaştırıcı radyasyon: Röntgen (X-  şını), Alfa parçacıkları, Beta parçacıkları, Gama  şınları, Kozmik ışınlar ve N tronlardır.
- b. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon: Ultraviyole, kızılötesi, radyodalgaları, mikrodalgalar şeklinde sınıflandırılır.

2.1.4. İyonlaştırıcı Radyasyon

İyonlaştırıcı radyasyon, çarptığı maddede yüklü parçacıklar (iyonlar) oluşturabilen radyasyon demektir. İyon meydana gelmesi yani iyonizasyon olayı herhangi bir maddede meydana gelebileceği gibi insanlar dahil tüm canlılarda da oluşabilir. Bu durumda iyonlaştırıcı radyasyonlar, önlem alınmadığı takdirde tüm canlılar için zararlı olabilecek radyasyon  e itleridir (1).

İyonlaştırıcı radyasyonlar, elektromagnetik spektrum içinde dalga boyu 10 nm'den daha küçük ve 120 keV'tan büyük enerjili radyasyonlardır. İyonlaştırıcı radyasyonun bir çok türü, deriyi geçerek vücudun yapıta ları olan

hücreleri hasara uğratır. Hasar ise hemen her zaman geri d n lmeyen etkilere yol açar. Hücre tahribatı radyasyonun cinsine, dozuna, hızına ve vücudun ne kadar kısmının maruz kaldığına ve maruz kalınan bölgenin büyüklüğüne bağlıdır (17).

İyonlaştıracı radyasyonlardan biri olan röntgenin tıpta kullanımı, x-ışınlarının organik dokular tarafından eşt olmayan derecelerde emilmesine dayanır. Röntgen ışınları ne elektrik ne de manyetik alanda sapmaya uğrarlar ve dalga boyu görünür bölgede olmadığı için gözle görülmezler. Röntgen ışınlarının dalga özelliği, girişim ve kırınım deneyleriyle gösterilebilir (17).

Röntgen ışınları,  eştli kanser türleri, genetik hasar, aplastik anemi, hamile kadınlarda doğum bozuklukları ve d şt kler, hayatın kısalması, erken yaştlanma ve kronik dermatite yol açar (17).

2.1.5. Radyasyon Dozu

Doz, herhangi bir maddenin belli bir zaman içerisinde kullanılan veya tüketilen miktarı demektir. Radyasyon dozu ise, hedef kütle tarafından, belli bir sürede, soğurulan veya alınan radyasyon miktarıdır (1). Bütün zararlı maddeler, genellikle, vücutta birtakım biyolojik hasarlara neden olurlar. Bu hasarların büyüklüğü ise o maddenin cinsinin yanı sıra, vücuda alınış şekli, süresi ve miktarına bağlı olarak değiştir. Gerekli  nlemler alınmadığı takdirde, belli bir sürede belli bir miktarın-kabul edilebilir sınırların- üzerinde radyasyon enerjisi soğuran yani radyasyon dozu alan canlılarda da bazı zararlı etkilerin meydana gelmesi kaçınılmazdır. Bu etkinin büyüklüğü ise radyasyon çeşidi, soğuruluş hızı ve soğurulan radyasyonun miktarı bilindiği zaman mümkündür. Bütün bu faktörler bilindiğinde radyasyonun insan sağlığı veya diğer canlı ve cansız varlıklar üzerinde bırakacağı etki kolayca belirlenebilir (1).

2.1.6. Radyasyon Birimleri

İyonlaştıracı radyasyonlarla yapılan çalışmalarda sonuca ulaşabilmek ve zararlı biyolojik etkileri belirleyebilmek için radyasyon miktarının bilinmesi gerekir. Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi (ICRU), radyasyon çalışmalarında kullanılan kavramlar olan aktivite, ışınlama dozu, soğurulma dozu ve doz eştdeğeri için özel birimler tanımlamıştır. Tüm dünyada kullanılan

“Uluslararası Birimler Sistemi (SI)” kullanılmaktadır. SI birimleri sırası ile, Becquerel (Bq), Coulomb/kg, Gray (Gy) ve Sievert (Sv) olarak seçilmiştir (1). Eski ve yeni (SI birimleri) sistemde kullanılan birimler ve bu birimlerin birbirlerine dönüşümleri tablo 2.1’de olduğu gibidir (1, 22).

Aktivite: Radyoaktif maddenin belirli bir zaman aralığındaki bozunma miktarıdır. Aktivite birimi Becquerel (Bq)’dir.

Işınlanma Dozu: Normal hava şartlarında havanın 1 kg’ında 2.58×10^{-4} Coulomb’luk elektrik yükü değerinde pozitif ve negatif iyonlar oluşturan X ve gama ışınları miktarıdır. Özel birimi Röntgen (R)’dir.

Soğurulmuş Doz: Birim kütle başına depolanan enerjinin ölçüsüdür. Birimi Gray (Gy)=1 joule/ kg’dır. 1Gy yüksek bir doz değeridir.

Eşdeğer Doz: Vücutta toplanan enerjinin ifadesidir. Düşük doz düzeylerinde radyasyonun tipine ve enerjisine göre biyolojik hasarlarını da içeren bir kavramdır. Birimi Sievert (Sv)= 1 joule/kg’dır. Radyasyondan korunmada kullanılan bir birimdir. 1 Sv yüksek bir doz değeridir.

Etkin Doz: Doku veya organların aldığı dozun tüm vücut için yüklediği riski ifade etmek için kullanılan bir kavramdır. Birimi Sievert’tir.

Tablo 2.1. Radyasyon Birimleri ve Dönüşümleri.

Terimler	Birimi		Dönüşüm
	Eski	Yeni	
Aktivite	Curie (Ci); 3.7×10^{10} Parçalanma / 1 saniye	Becquerel (Bq); 1 parçalanma / 1 saniye	$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ $1 \text{ Ci} = 37 \text{ GBq}$
Işınlanma Dozu	Röntgen (R); normal hava şartlarında (0°C ve 760 mm Hg basıncı) havanın 1kg'ında 2.58×10^{-4} Coulomb'luk elektrik yükü değerinde (+) ve (-) iyonlar oluşturan X veya gama radyasyonu miktarıdır.	Coulomb / kilogram (C/kg); normal hava şartlarında havanın 1 kg'ında 1 Coulomb'luk elektrik yükü değerinde (+) ve (-) iyonlar oluşturan X veya gama radyasyonu miktarıdır.	$1 \text{ C/kg} = 3.88 \times 10^3 \text{ R}$ $1 \text{ R} = 2.58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$
Soğurulmuş Doz	Radyasyon soğurma dozu, Radiation absorbed dose (Rad); ışınlanan maddenin 1kg'ında 10^{-2} Joule'lük enerji soğurulması meydana getiren radyasyon miktarıdır.	Gray (Gy); ışınlanan maddenin 1kg'ında 1 Joule'lük enerji soğurulması meydana getiren radyasyon miktarıdır.	$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$ $1 \text{ rad} = 0.01 \text{ Gy}$
Doz Eşdeğeri	Röntgen Equivalent Man (Rem); 1 Röntgenlik X veya gama ışını ile aynı biyolojik etkiyi oluşturan herhangi bir radyasyon miktarıdır. $\text{Rem} = (\text{Rad}) \times (W_R)^*$	Sievert (Sv); 1 Gy'lık X ve gama ışını ile aynı biyolojik etkiyi meydana getiren herhangi bir radyasyon miktarıdır. $\text{Sv} = (\text{Gy}) \times (W_R)^*$	$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$ $1 \text{ rem} = 0.01 \text{ Sv}$

* W_R , “Radyasyon Ağırlık Faktörü” olarak adlandırılır. Farklı radyasyonların biyolojik etkilerindeki farklılıkları hesaba katmak ve aynı zamanda radyasyondan korunma hesaplarını basitleştirmek için kullanılan bir faktördür.

2.1.7. Radyasyon Kaynakları

İnsanoğlu varoluşundan bu yana sürekli olarak radyasyonla iç içe yaşamak zorunda kalmıştır. Dünyanın oluşumu ile birlikte tabiatta yerini alan çok uzun ömürlü-milyarlarca yıl- radyoaktif elementler yaşadığımız çevrede normal ve kaçınılmaz olarak kabul edilen doğal bir radyasyon düzeyi oluşturmuşlardır. Geçtiğimiz yüzyılda bu doğal düzey, nükleer bomba denemeleri ve bazı teknolojik ürünlerin kullanımı ile bir hayli artış

göstermiştir. İnsanlar, hayatın bir parçası olarak dış uzay ve güneşten gelen kozmik ışınlar, yer kabuğunda bulunan radyoizotoplar dolayısı ile toprak ve yapı malzemeleri, su ve gıdalar gibi doğal kaynaklardan ışınlanmaktadır. Bunlara ilave olarak enerji üretimi, tıp, endüstri, araştırma, tarım, hayvancılık gibi pek çok alanda kullanımı kaçınılmaz olan yapay kaynaklar nedeni ile doz almaktadır. Yaşam standartları, yaşadıkları ortamların fiziksel özellikleri ve coğrafi şartlara bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte dünya genelinde kişi başına yaklaşık 2,8 mSv yıllık doza maruz kalınmaktadır. Radyasyon kaynakları, doğal ve yapay olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (1).

A. Doğal Radyasyon Kaynakları

- Kozmik radyasyon
- Gama radyasyonu
- Radon
- Vücuttaki radyoaktivite

Kozmik Radyasyon

Doğal radyasyonun bir kısmını uzaydan gelen kozmik ışınlar oluşturur. Bu ışınların büyük bir kısmı dünya atmosferinden geçmeye çalışırken tutulurlar. Sadece küçük bir miktarı yerküreye ulaşır ve yüksekliğe bağlı olarak da doz miktarı değişir. Bu nedenle yükseklik azaldıkça doz miktarı da azalır. İnsanların büyük çoğunluğu yüksekliği az olan bölgelerde yaşadıkları için kozmik radyasyon nedeni ile maruz kaldıkları dozlarda fazla farklılıklar gözlenmez. Bir dağın tepesinde veya havada yol alan bir uçakta bulunan bir kişi, deniz seviyesinde bulunan bir kişiden çok daha fazla kozmik ışına maruz kalır.

Gama Radyasyonu

Yerkabuğunun içindeki tüm maddeler radyonüklid içermektedir. Yeryüzünün derinliklerinde bulunan doğal radyoaktivitenin bozunmasından meydana gelen enerjinin önemli bir kısmı Uranyum, Toryum ve Potasyumdan gelmektedir.

Yeryüzündeki radyonüklidlerin yaydığı gama ışınları nedeniyle tüm vücut radyasyona maruz kalır. Alınan radyasyon dozu bölgenin taşına, toprağına ve yapı malzemesine bağlıdır.

Radon

Kaya, toprak ve sudaki doğal uranyumun radyoaktif bozunması sonucunda oluşur. Bu bozunma zincirinin ana atomları bütün doğal malzemelerde bulunabilir. Bu yüzden radon, tüm yüzey kaya ve toprak parçalarından ve yapı malzemelerinden ortama salınır. Radyoaktif bozunmaya uğrayan radon gazı, teneffüs edildiğinde akciğerler tarafından tutulabilecek parçacıklara dönüşür. Bu parçacıkların bozunması devam ettiğinde ortaya çıkan enerji, akciğer dokusunda hasara neden olabilmektedir.

Vücuttaki Radyoaktivite

İnsan vücudunun ortalama toplam radyoaktivitesi 9000 Bq kadardır. Vücuda solunum ve sindirim yolu ile giren radyoaktif maddeler farklı organlarda farklı miktarlarda birikebilir (23). Doğal radyoaktif maddelerden Potasyum-40 elementi, vücudumuzda bulunan radyoaktif elementlerden biridir ve bundan dolayı da belli bir radyasyon dozuna maruz kalmaktayız. Yiyecek, içecek ve teneffüs ettiğimiz havadan aldığımız radyoaktivite nedeni ile vücudumuz doğal olarak radyasyona maruz kalmaktadır (1).

B. Yapay Radyasyon Kaynakları

- Tıbbi uygulamalar
 - Tanısal Radyoloji
 - Nükleer Tıpta Radyoizotop uygulamaları
 - Radyoterapi
- Endüstriyel uygulamalar
- Nükleer serpinti
- Nükleer güç santralleri
- Tüketici ürünleri

Tıbbi Uygulamalar

Tıbbi alandaki radyasyon uygulamaları, radyasyon ile görüntü elde edebilme ve radyasyonun hücre veya tümörleri yok edebilme yeteneğine sahip olması temeline dayanır. Bu iki özelliğinden dolayı radyasyon hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli rol oynar.

Tanısal Radyoloji

Radyasyonun tıbbi alanda yaygın kullanılmakta olan ve gün geçtikçe geliştirilen en eski çeşidi X- ışınlarıdır. Genellikle hastalıkların teşhisi amacıyla kullanılan X- ışınları, hastadan geçirilerek hastalıklı bölgenin görüntüsü röntgen filmi olarak da adlandırılan radyografi filmi şeklinde elde edilir. Tanı amacıyla yapılan bu uygulamalarla insan vücudunda, tanının cins ve kapsamına göre çok farklı radyasyon dozları oluşmaktadır. Röntgen ışınlarıyla yapılan bir akciğer tanısı sırasında deri yüzeyinde 1 mSv, kemik iliğinde 0,2 mSv ve üreme organlarında 0,01- 0,03 mSv kadar oldukça düşük dozlar oluşurken, böbrekteki kan ve lenf dokularının incelenmesinde deri yüzeyinde 300 mSv, kemik iliğinde 10 mSv ve üreme organlarında 12-30 mSv kadar büyük dozlar vücudu etkileyebilmektedir. Tekniğin ilerlemesiyle röntgen aygıtları daha az ışın saçarak vücutta daha az doz oluşacak yönde gelişmektedir (23).

Nükleer Tıp

Vücuttaki organ veya dokuların işlevleriyle ilgili çalışmalar yapmak üzere bazı radyoaktif maddeler kullanılır. Bu tür çalışmalarda radyoaktif madde, vücuda, radyoaktif maddenin incelenecek dokuda toplanmasını ve geçici bir süre buraya yerleşmesini sağlayacak bir kimyasal madde ile birleştirilerek verilir. Radyoaktif maddenin vücuttaki dağılımı veya akışı, vücuda verilen radyoaktif maddenin salınan gama ışınlarını algılayacak özelliklere sahip cihazlarla elde edilir.

Radyoterapi

Kanser hastalıklarının %50'sinin tedavisinde etkin olarak kullanılır. Yaygın olarak yüksek enerjili elektron hızlandırıcılar ve Co-60 radyoaktif kaynaklı cihazlar kullanılır.

Endüstriyel Uygulamalar

X ve gama ışınlarından yararlanılarak röntgen filmleri çekilen borular, buhar kazanları ve her türlü makine aksamaları gibi endüstriyel ürünlerin herhangi bir hata içerip içermediği tespit edilebilmektedir. Yine radyasyondan yararlanılarak demir, çelik, lastik, çimento gibi bir çok sanayi ürününün üretim aşamasındaki seviye, kalınlık, nem ve yoğunluk ölçümleri yapılmaktadır. Işınlama tesislerinde gıda ışınlaması, tek kullanımlık tıbbi malzemelerin sterilizasyonu yapılmaktadır.

Nükleer Serpinti

Atmosferde gerçekleştirilen nükleer bomba denemeleri sonucu meydana gelen radyoaktif serpintiler, radyoaktif çevre kirliliğine neden olan en büyük yapay radyasyon kaynağıdır. Yerüstü ve yer altında yapılan bu tür denemeler bölgesel kirliliğe neden olmaktadır.

Nükleer Güç Santralleri

Uranyum gibi ağır radyoaktif atomların bir nötronun çarpması ile daha küçük atomlara bölünmesi olan fisyon veya hafif radyoaktif atomların birleşerek daha ağır atomları oluşturması olan füzyon sonucu çok büyük bir miktarda enerji açığa çıkar. Bu enerjiye nükleer enerji denir. Nükleer reaktörlerde fisyon reaksiyonu ile elde edilen enerji elektriğe çevrilir.

Tüketici Ürünleri

Televizyonlar, duman dedektörleri, paratonerler, fosforlu saatler ve lüks lambası fitilleri gibi bazı tüketici ürünleri az miktarda radyoaktif madde içerirler.

2.1.8. Mesleki Işınlama

Mesleki ışınlama, çalışanların görevi gereği yaptıkları işler esnasında toplum için müsaade edilen doz limitlerinin üzerinde radyasyon dozuna maruz kalacak şekilde ışınlamalarıdır. Mesleki ışınlamalara maruz kalanların aldıkları dozların takibi yapılmalıdır. Mesleki ışınlamalar küçük miktarlarda radyoaktif maddelerin kullanımı esnasındaki ışınlamalar da dahil olmak üzere, iyonlaştırıcı radyasyon kaynaklarının kullanıldığı tıbbi ve

endüstriyel uygulamalarda ve nükleer endüstride çalışanlar ile madenlerde çalışanların ışınlanmalarını ve işyerlerinde kayda değer miktarlarda yüksek doğal radyasyona maruz kalan kişilerin ışınlanmasını kapsar (1).

Sağlık çalışanlarının dozları genellikle çok düşük olmakla birlikte halen takip edilmesi gerekli görülmektedir. Tanısal Radyolojide hekimin hastanın yanında olmasını gerektiren girişimsel radyoloji vb. uygulamalar nedeni ile mesleki dozlar ortalamaların üzerine çıkabilmektedir (1).

A. Mesleki Işınlanmaların Kontrolü

Mesleki ışınlamalara maruz kalabilecek çalışanlar için korunma ve güvenlik kuralları belirlenir. Uyulması gereken yazılı yerel kurallar ve prosedürler oluşturulur. Tüm çalışanların bilgilendirilmesi ve prosedürlere uyması sağlanır.

Doz Kısıtlamaları

Mesleki ışınlamalarda, kişisel dozlar için kaynak ve uygulamalara bağlı olarak yapılacak optimizasyon sonucu doz kısıtlama değerleri belirlenir ve uygulanır (1).

Koruyucu Giysi ve Teçhizat

Çalışanların yaptıkları işin niteliğine uygun kurşun önlük, kurşun eldiven, gonad koruyucu gibi koruyucu giysi ve hareketli kurşun zırhlı paravanlar, tezgahların üzerine konulabilen zırhlama malzemeleri ve kurşun taşıma kapları gibi koruyucu teçhizat kullanması sağlanır. Bunlara ilave olarak radyasyon ve kontaminasyon ölçüm cihazları ve radyoaktif atıklar için kurşunlu atık kapları bulundurulur (1).

Kişisel Dozun İzlenmesi ve Değerlendirilmesi

Denetimli alanlarda çalışanlar için kişisel doz izlemesi yapılır. Radyoaktif bulaşma olasılığı olan yerlerde çalışanların tüm vücut sayımları belli aralıklarla yapılarak kayıtları tutulur. Kişilerin maruz kaldığı ışınlama miktarını belirlemek için film dozimetreler, TLD dozimetreler, optik dozimetreler, cep iyonizasyon odacıkları ve diğer küçük radyasyon dedektörleri gibi kişisel ölçüm cihazları kullanılır. Bu cihazların çoğu kullanım

boyunca alınan integral etkin doz eşdeğerini verir. Dozimetreler kurşun önlüğün dışına yakaya takıldığı takdirde baş ve boynun aldığı dozları verir. Genellikle 0,1-0,2 mSv'in üzerindeki dozları ölçerler. Tüm personel için dozimetre değerlerinin kayıtları düzenli bir şekilde saklanmalı ve takip edilmelidir (1, 24).

Çalışma Alanlarının Radyasyon Ölçümleri ve Değerlendirilmesi

Radyasyon alanlarının düzenli aralıklarla radyasyon ölçümleri yapılır ve radyoaktif bulaşma olasılığı olan yerlerde silme testleri uygulanır. Radyasyon ölçümlerinde saatte 1 mSv ölçüm hassasiyetine sahip ve kalibre edilmiş detektörler kullanılmalıdır. *Geiger- Müller* (GM) detektörleri sayısal değerler açısından güvenilir olmamakla birlikte çevre radyasyon seviyesinin değerlendirilmesi için kullanılır. Radyasyon detektörlerinin uygun enerjiye sahip radyasyon kaynaklarıyla düzenli olarak kontrol edilmesi gereklidir (1).

Radyasyon Uyarı İşaretleri

Radyasyon alanlarının girişlerinde ve bu alanlarda temel radyasyon simgeleri ve uyarı levhaları bulunması zorunludur. Radyasyon üreten cihazların veya radyoaktif madde bulundurulan, kullanılan veya depolanan laboratuvar ve yerlerde bu uyarı işaretleri herkesin görebileceği şekilde asılmalıdır. Yüksek radyasyon seviyesinin olabileceği alanlarda ayrıca ışıklı ve sesli uyarıcıların olması gereklidir (1).

İyonlaştırıcı radyasyon işareti, ISO (International Organization for Standardization) tarafından 1975 yılında yayımlanmıştır ve tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır (şekil 2.2). Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) ve ISO tarafından 2001 yılında başlatılan bir proje ile özellikle yüksek aktiviteli radyoaktif kaynaklarla kontrolsüz olarak karşılaşma olasılığı durumunda toplum üyesi kişiler tarafından kolayca tanınabilecek yeni ilave bir uyarı işaretinin tasarlanması hedeflenmiştir. Yeni ilave radyasyon uyarı işareti, IAEA tarafından "Tehlikeli kaynak" olarak tanımlanan gıda ışınlama, tele-terapi cihazları ve endüstriyel radyografi cihazlarında kullanılan radyoaktif kaynaklar gibi yüksek aktiviteli kaynaklar için tasarlanmıştır (şekil 2.3).



Şekil 2.2. ISO iyonlaştırıcı radyasyon işareti.



Şekil 2.3. Yeni ilave radyasyon uyarı işareti.

B. Potansiyel Işınlanmaların Kontrolü

Normal uygulama koşullarında beklenmeyen, ancak cihaz veya işletme hatası sonucu meydana gelenler de dahil olmak üzere bir olay ya da kaza ve bunları takip eden durumların sebep olabileceği olası ışınlamalardır. Bu ışınlamalara karşı ışınlanmayı azaltmak, bulaşmanın yayılmasını önlemek veya tamamen ortadan kaldırmak amacıyla gerekli önlemler alınmalıdır.

Tehlike ve Kaza Durumunda Müdahalede Bulunan Çalışanların Korunması

Müdahale durumunda ışınlanacak personelin, belirlenen tek yıl dozunu aşmasına izin verilmez. Ancak, hayat kurtarma ve ciddi yaralanmaların önlenmesi, kolektif dozun azaltılması, faciaya yol açacak durumların önlenmesi için tek yıllık dozun aşılmasına izin verilebilir.

Hayat kurtarmaya yönelik durumlar dışında, dozların azaltılmasına yönelik gerekli tüm önlemler alınarak tek yıl dozunun iki katını aşmayacak planlamalar yapılır. Hayat kurtarma çalışmalarında ise müdahalede ciddi

deterministik (doz bağımlı) etkilerin önlenmesi için tek yıllık dozun on katını aşmaması sağlanır.

2.1.9. Radyasyon Güvenliği

Radyasyon enerjisi transferinin yaklaşık olarak 10^{-17} saniye gibi oldukça kısa bir süre içerisinde meydana geldiği düşünülecek olursa, alınacak önlemlerin ışınlanmadan önce uygulanması gerektiği kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Radyasyon korunması ulusal ve uluslararası yasalarla sağlanmaktadır. Her ülkenin, radyasyon çalışanları ve toplum için oluşturduğu radyasyon güvenliğini sağlayıcı yasa, tüzük ve yönetmelikleri bulunmaktadır. Radyolojik Korunma Komisyonu (ICRP)'nin, dünya genelinde radyasyon ve biyolojik etkileri üzerine yapılan araştırmaların sonuçlarına dayanarak radyasyon korunmasının daha etkin yapılması amacı ile zaman zaman yayınladığı öneriler ışığında bu ulusal yasa, tüzük ve yönetmelikler de güncellenmektedir. Ülkemizde Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK), ICRP önerilerini de göz önüne alarak hazırladığı radyasyon güvenliğine ilişkin ilke, önlem ve hukuki sorumluluk sınırlarını belirleyen tüzük ve yönetmelikleri hükümete sunmakta, bunların yasallaştırılmasını sağlayarak uygulamalarını da denetlemektedir. Ülkemizde uygulanan Radyasyon Güvenliği Tüzük ve Yönetmelikleri, ICRP'nin radyasyon korunması bakımından ortaya koyduğu 3 temel ilkeye dayanmaktadır. Bu ilkeler (1);

- a) Gerekçelendirme
- b) Optimizasyon ve
- c) Doz sınırlarıdır.

Gerekçelendirme: Radyasyonun zararlı etkileri göz önünde bulundurularak, net bir fayda sağlamayan hiçbir radyasyon uygulamasına izin verilmez.

Optimizasyon: Tedavi amaçlı tıbbi ışınlanmalar hariç, radyasyona maruz kalmayı gerektiren uygulamalarda bireysel dozun büyüklüğü, ışınlanacak kişilerin sayısı, olası tüm ışınlamalar için ekonomik ve sosyal faktörler göz önünde bulundurularak mümkün olan en düşük dozun alınması

sağlanmalıdır. Uygulamaların günlük takibi ile risk azaltılarak net yararın artışı sağlanmalıdır.

Doz Sınırları: Mesleği gereği radyasyonlarla çalışanlar için ve toplum için yılda alınmasına müsaade edilen doz sınırları aşılmamalıdır. Mesleki ışınlanmalar için etkin doz ardışık beş yılın ortalaması 20 mSv'i, herhangi bir yılda ise 50 mSv'i geçemez (1). Radyasyon çalışanları için belirlenmiş doz sınırları tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Radyasyon çalışanları için doz sınırları (1).

Radyasyon çalışanları		
Etkin Doz Sınırı	Ardışık 5 yılın ortalaması	20 mSv
	Herhangi bir yılda	50 mSv
Yıllık Organ Eşdeğer Doz Sınırı	Göz merceği	150 mSv
	Deri (cm ²)	500 mSv
	Eller ve ayaklar	500 mSv
Hamile bir radyasyon çalışanının karın eşdeğer dozu		Hamileliğin bildirilmesinden sonra 2 mSv

ABD'de ICRP VE NCRP gibi ulusal ve uluslararası bilimsel kuruluşlar radyasyon korunumu, ölçümü ve radyolojik korunum konularında genel toplum ve radyasyon çalışanlarının maksimum alabilecekleri radyasyon düzeylerini tayin etmektedir. Maksimum izin verilebilen doz (MPD), ömrü boyunca bir insana herhangi bir zamanda hatırı sayılır bir vücut hasarı beklenmeyen iç ve dış kaynaklardan alınan en yüksek iyonlaştırıcı radyasyon dozudur (25). Tüm popülasyon ve mesleki koşullar için değişik standartlar vardır. Bir radyasyon çalışanının tanımı, X- ışınları, radyoaktif maddelerin kullanımı veya nükleer reaktörleri içeren bir meslekte çalışan herhangi bir bireydir. Bu grup için genetik tehlikelerden çok somatik etkiler birinci derecede önemlidir. İyonlaştırıcı radyasyonun geç etkilerinin risklerinden dolayı ne kadar uzak olursa olsun **ALARA (As Low As Reasonably Achievable) prensibi**, radyasyona maruz kalmanın olabildiğince düşük tutulması uygulanmalıdır (25).

Mrem cinsinden uzun vadede biriken MPD, tüm beden dozu $50 \times (n-18)$ mSv formülü ile sınırlandırılmıştır. Buradaki “n” çalışanın yıl olarak yaşıdır. Bu sebepten dolayı 18 yaş altı veya daha genç bireylerin mesleki olarak maruz kalmasına izin verilmez. Tüm hamilelik süresince fetüste MPD mesleki nedenle maruz kalan annelerde 5 mSv olup bu durumdaki hamileler için özel önlemler alınmalıdır (25).

Radyasyonun Toksik Etkisinden Korunmanın Yöntemleri

1. İç Radyasyona Karşı Korunma

İç radyasyonla ışınlama, radyoaktif maddelerin solunum, sindirim, cilt üzerinde bulunan yara veya çizik yolu ile vücuda girmesi sonucu olmaktadır. Vücuda giren radyoaktif bir madde atılincaya kadar bütün vücudu ışınlara. Bu nedenle iç radyasyona karşı korunmak için ortamın, giysilerin ve cildin radyoaktif madde ile bulaşmasını, radyoaktif maddenin yiyecek ve solunum yolu ile vücuda girmesini önleyici tedbirlerin alınması gereklidir.

2. Dış Radyasyona Karşı Korunma

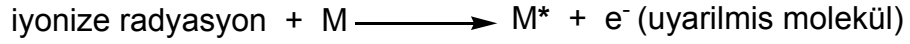
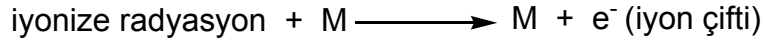
a. Zaman: Radyasyonun etkisinde kalma süresinin kısaltılması. Radyasyonun etkisinde kalma süresi kısaldıkça alınan doz da azalır. Örneğin; radyasyonun dozunu dört kat artırmamıza rağmen radyasyonun etkisinde kalma süresini dört kat azalttıığımızda alınan doz aynıdır.

b. Uzaklık: Radyasyon kaynağı ile radyasyondan etkilenen kişi arasındaki uzaklığı artırmak. Radyasyonlar havada ilerlerken enerji kaybederler. Bu kayıp, aralarındaki uzaklığın karesi ile ters orantılıdır. Örneğin, 1000 birimlik radyasyon kaynağından 2 metre uzaklaştıkça radyasyon kaynağına maruz kalma $\frac{1}{4}$ oranında, 4 metre uzaklaştıkça maruz kalma $\frac{1}{6}$ azaltılabilir.

c. Zırhlama: Radyasyonun kaynağını muhafaza içine almaktır. Radyasyon kaynakları ile radyasyonun etkisinde kalan kişi arasına bariyer olarak radyasyonu absorblayan maddeler (kurşun, çimento, su vb.) konulursa maruz kalma azaltılabilir. Örneğin, alfa ışını bir sayfa kağıt ile önlenirken, beta ışını 1-1,5 cm. kalınlığındaki alüminyum ile, gama ışını ise birkaç santimlik kurşun levha ile önlenir (17).

2.1.10. İyonlaştırıcı Radyasyonun Moleküler Seviyedeki Etkileri

İyonlaştırıcı radyasyonun moleküllerle etkileşmesi sonucu molekül iyonlaşır ya da uyarılır. İyonizasyon durumunda, molekülden (M) bir orbital elektronu (e^-) uzaklaştırılır ve böylece bir iyon çifti oluşur. Uyarılmada (eksitasyon) ise radyasyon enerjisi ile moleküldeki elektron daha yüksek enerji düzeyine yükselir (19);



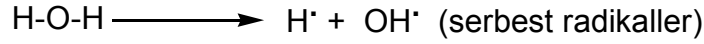
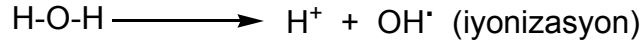
İyonlaştırıcı radyasyonun enerjisinin absorpsiyonu, doğrudan ve dolaylı etki ile moleküllerde hasar oluşturur (26). Molekül enerjisi doğrudan radyasyondan alıyor ise buna **radyasyonun doğrudan etkisi** denir. Bazen de molekül enerjisi, radyasyon etkisiyle iyonize olmuş molekülden alarak iyonlaşır veya uyarılır. Buna da **radyasyonun dolaylı etkisi** denir (19).

Doğrudan Etki

Doğrudan etkide hasar, biyolojik sistemlerdeki anahtar moleküllerin atomlarının iyonizasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu, molekülün inaktivasyonuna veya fonksiyonel değişimine neden olur. İyonizasyon tüm radyasyon tiplerinde olur fakat yüksek LET (Linear Enerji Transferi) radyasyondaki doğrudan etki baskındır (26).

Dolaylı Etki

Dolaylı etkide ise, anahtar moleküllerde toksik hasar oluşturan oldukça reaktif serbest radikallerin oluşumuna yol açarak biyolojik etkiler oluşur (26). Biyolojik sistemlerdeki temel molekül su olduğu için, su genellikle radikal formasyonu ve çoğalması için ortam oluşturur. Su molekülü enerjisi absorblayınca değerlik kabuğunda paylaşılmamış elektron olan iki serbest radikale ayrışır. Bunlar $H\cdot$ ve $OH\cdot$ sembolleri ile gösterilir.



Sonuçta oluşan bu son derece reaktif serbest radikaller, hücre içindeki oksijen, sülfidril ve diğer moleküllerle etkileşerek iyon çifti veya radikaller oluştururlar (19).

2.1.11. İyonlaştırıcı Radyasyonun DNA Üzerine Olan Etkileri

Genetik bilgiyi taşıyarak, nesilden nesile aktarılmasını sağlayan DNA üzerinde sürekli olarak hasar oluşmaktadır (7). Genomik DNA'nın bütünlüğü, farklı DNA hasarlarına neden olan ultraviyole, X-ışınları, kimyasal bileşikler gibi çevresel maddeler ile sürekli tehdit altındadır. Hücresel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen maddeler de DNA hasarına neden olmaktadır (27). Oluşan hasarlar DNA onarım sistemleri tarafından tamir edilmekle birlikte, hasarın çok fazla olduğu veya onarım sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda DNA üzerinde oluşan hasar hücre ölümüne veya mutasyona neden olur (7, 28).

İyonlaştırıcı radyasyonun DNA üzerine etkisi doğrudan veya dolaylı yolla olabilir (29, 30). Doğrudan etki radyasyon enerjisinin doğrudan DNA ile etkileşimi sonucu oluşurken, dolaylı etki radyasyonla açığa çıkan enerji ile uyarılan moleküllerin DNA ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. İyonlaştırıcı radyasyonun etkisiyle, DNA'yı çevreleyen suyun O-H bağlarının hidrolitik ayrılması sonucu oluşan $\cdot\text{OH}$ radikali DNA ile etkileşir. Sonuçta, baz hasarı ve zincir kırıkları meydana gelir. Oksijen varlığında iyonlaştırıcı radyasyon sonucu doymuş halkalı baz türevleri oluşur. Bunların en önemlileri Timin glikol, Metil tartranil üre, 5-OH Hidantoin, 5-OH Metil urasil, 8-OH Guanin, 4,6 Diamino 5-formamido pirimidindir. Bu hasarlı bazların bir kısmı replikasyon sırasında eşlenmez ve transkripsiyon sırasında da çerçeve kayma mutasyonuna neden olurken, bir kısmı ise yanlış eşleşerek nokta mutasyonuna yol açar. Diğer taraftan, iyonlaştırıcı radyasyon doğrudan zincir kırıkları oluşturmak yolu ile de replikasyonu durdurabilir (7).

DNA'nın radyasyondan etkilenme süreci saniyenin çok küçük bir diliminde gerçekleşeceği gibi bu süreç yıllar da alabilir (1).

2.1.12. Radyasyonun Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri

Radyasyonun organizmaya olan etkileri akut ve kronik şekilde olmaktadır (1, 6).

Hematopoietik Sistem

Hematopoietik sistem ve ilişkili lenfoid sistem hücreleri radyasyon ölümüne son derece hassastır. Sirkülasyondaki tüm kan hücreleri ve plateletleri oluşturan kemik iliğindeki ana hücreler, dalak, karaciğer, lenf nodları, timusda bulunan lenfoid dokular radyasyona en hassastır. Sirkülasyondaki lenfositler radyasyona oldukça hassas olup normal titrelerinden (2100/ml) ışınlama sonrası ölçülebilir düşüş kaydedilebilir ve bu doz seviyelerini gösterir (1).

Üreme Sistemi

Üreme sistemi hücreleri radyasyon etkilerine son derece hassastır. Erkeklerde ana hücreler ve çoğalmakta olan spermatogonlar oldukça duyarlıdır. Kadınlarda radyasyon hem ovumu hem de gelişmekte olan folikülleri tahrip eder. Bu ise hormon üretimini azaltır (1).

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem (GİS), radyasyona çok hassastır. Işınlanmadan sonraki ilk değişiklikler ince bağırsağın villi denilen milyonlarca büküm içeren epitelinde görülür. Radyasyon villusların kript hücrelerinin mitotik ölümüne neden olur ve sonuçta villuslar aşınır, duvarda ülserasyon olur. Radyasyonun kalın bağırsak üzerine etkisi, sıvı ve elektrolit kaybı ve diareye neden olan fonksiyonel bozukluklar şeklinde görülür (1).

Cilt

Cilt relatif olarak radyasyona hassastır. Ciltte radyobiyolojik etkiler total doza, doz hızına ve radyasyon kalitesine bağlıdır ve bu etkiler eritem ve geçici epilasyon şeklinde olmaktadır. Cildin iyonlaştırıcı radyasyona cevabına

“radyasyon dermatiti” denir. Bu etki, belirli bir zaman süresinde olup alt yapılar ve bağ dokusunda hasara bağlı doz cevabı olarak ortaya çıkar (1).

Mukoz Membranlar

Ağız, farinks ve özefagus olmak üzere mukoz membranlar radyasyona hassastır. Önemli dozlara ışınlanmadan sonra iki hafta içerisinde ağızda kuruluk, ağrı ve ülserasyonlar görülür (1).

Santral Sinir Sistemi

Genelde santral sinir sistemi radyasyonun zararlı etkilerine karşı dirençlidir. Beyinde ve sinir sisteminde önemli etkiler oluşması için yüksek dozlar gereklidir. Radyasyonun bu sistem üzerindeki etkilerinde kısıtlayıcı faktör vasküler yapıdan kaynaklanmaktadır. Damarlar üzerine etkiler, damar duvarlarının yırtılması ile kapiller sirkülasyonun bozulması, interstisyel ödem, menenjit, ensefalit ve kan-beyin engelinin bozulmasıdır. Periferik sinirler de radyasyonun zararlı etkilerine karşı oldukça dirençlidir (1).

Fetüs

Fetal etkiler relatif olarak düşük radyasyon dozlarında görülür. Gestasyonel döneme göre radyasyonun etkileri;

Konsepsiyon (2. hafta): Zigot 10-12 günde implante olur. Radyasyon, implantasyonun olmasını önler veya normal gebelik devam eder.

Organogenez (2-6. hafta): Işınlanan popülasyonda en yüksek malformasyon (intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, organ anomalileri) insidansı görülür.

(6-40. hafta): Organ sistemlerinin çoğu tamamlanmamış ancak gelişim sürmektedir. Mortalite ve malformasyon hızı önceki dönemlere göre çok daha düşüktür. Santral sinir sisteminin gelişimi devam ettiği için bu sisteme ait anomaliler görülebilir.

Gebeliğin herhangi bir döneminde 50 mGy altındaki dozlarda konjenital malformasyon veya intrauterin gelişme geriliği gösterilmemiştir. 150 mSv üzerindeki dozlarda malformasyon riski kontrol seviyelerinin önemli ölçüde üzerindedir (1).

Göz Lensi

2-6 Gy gibi düşük dozlarda sonuçta katarakt gelişmesine neden olan lens hasarı olur. Lensi yapan hücreler radyasyondan zarar gördüğünde iç kısma doğru hareket ederek katarakt oluşturur. Bunun oluşması için sınır doz değeri vardır. Tüm çalışma hayatı boyunca 15 Sv total doz limitinin altında kalındığında veya 2 Gy'nin altında tek ışınlamada radyasyona bağlı katarakt gözlenmez. 2,5- 6 Gy'lik tek bir dozdan sonra katarakt oluşması için latent periyod ortalama 8 yıldır (1).

Akciğerler

Birkaç bin cGy dozdan, 4-6 ay sonra fonksiyonel doku ve damar sisteminin akut inflamatuvar reaksiyonu sonucu radyasyon pnömonisi gelişir. Yüksek doz radyasyona maruz kalınmasından sonraki 6 ay veya daha uzun yıllar sonra akciğerlerin alveol septalarında fibrin birikmesi sonucu radyasyon fibrozisi görülür (1).

Kan Damarları

Endotelyal hücrelerin progresif kalınlaşması ve proliferasyonu olabilir.

Böbrekler

30 Gy dozdan 2-3 yıl sonra nefroskleroz, nefrit, hipertansiyon ve renal yetmezlik oluşabilir (1).

Karaciğer

40 Gy dozdan yıllar sonra hepatit ve nekroz oluşabilir (1).

Tiroid

1-40 Gy eksternal dozdan aylar sonra hipotiroidizm ortaya çıkabilir (1).

2.1.13. Radyasyonun Vücutta Hasar Oluşturma Riski

Radyasyonun vücutta oluşturabileceği hasarın derecesi veya hasar oluşma olasılığı (riski) genellikle şu etkenlere bağlıdır (23);

- a) **Dozun Büyüklüğü:** Doz arttıkça, risk de artar.
- b) **Dozun Süresi:** Belirli bir dozun alındığı süre arttıkça, etkisi azalır ve bu nedenle risk de azalır.

- c) **İyonlaştırıcı Işının Cinsi:** Aynı enerji dozundaki yoğun iyonlaştırıcı ışınlar (alfa ışını gibi) seyrek iyonlaştırıcı ışınlarla göre (beta, gama gibi) daha etkin olduklarından, yoğun iyonlaştırıcılarla risk artar.
- d) **Hedef Dokunun Cinsi veya Duyarlılığı:** Doku ne kadar farklılık gösterirse iyonlaştırıcı ışınlarla karşı direnci artar.
- e) **Işınlanan Canlının Yaşı:** Organlarının oluşmakta olduğu embriyo, anne karnındaki bebekler ve çocuklar iyonlaştırıcı ışınlarla, yetişkinlerden çok daha duyarlıdırlar.

Radyasyonun vücuttaki doku ve hücrelerde oluşturabileceği hasar, somatik (bedensel) ve genetik olarak ikiye ayrılır (23);

A. Somatik Hasarlar

Somatik hasar erken (birdenbire) veya geç ortaya çıkabilir. Somatik hasarlar rastlantısal olmayan doz bağımlı (*deterministik*) ve rastlantısal doz bağımsız (*stokastik*) olmak üzere iki şekilde olmaktadır (1, 23).

Rastlantısal Olmayan Doz Bağımlı Etkiler

Eşikli etkiler olup belirli bir eşik değerden daha yüksek dozlarda herkeste görülür. Radyasyon dozunun, vücudun herhangi bir doku veya organına hasar vermesi veya önemli reaksiyonlara neden olacak miktarda hücre ölümünü meydana getirmesi sonucunda ortaya çıkan etkilerdir. Bu etkilerin ortaya çıkması küçük dozlarda sıfır olabileceği gibi bir eşik değer üzerinde doz alınması durumunda klinik etkilerin görülme olasılığı %100'e ulaşacaktır. Bu değer üzerindeki hasarın şiddeti doza bağımlı olarak artacaktır (1). Radyasyon dozu arttıkça, vücuttaki erken hasarın büyüklüğü de artar. Eşik doz değerinin aşılması durumunda hasarın ortaya çıkmasına **rastlantısal olmayan hasarlar** denir (23). Bir anda alınan çok yüksek bir doz birkaç hafta içinde ölüme neden olabilir. Örneğin; 5 Gy veya daha fazla dozun aniden alınması uygun tedavi yapılmadığı takdirde kemik iliği ve sindirim sistemi hasarları nedeni ile ölüme sonuçlanabilir. Tüm vücudun değil de, vücudun belirli bir bölgesinin çok yüksek bir doz alması halinde ölüm olmasa da ışınlanan bölgede erken etkiler görülecektir. Örneğin cildin 5 Gy'lik dozu aniden alınması halinde ciltte bir hafta içinde eritem (kızarıklık) ortaya

ıkar. Benzer dozun üreme organları tarafından alınması halinde kısırlık meydana gelir (1).

Doz bağımlı etkilerin diğeri bir tipi, ışınlanmadan uzun bir süre sonra ortaya çıkan geç etkilerdir. Bunlar genellikle öldürücü değıldir. Fakat vücudun belirli parçalarının fonksiyon kaybına veya habis olmayan değışikliklere neden olabilir. En iyi bilinen örnekleri gözde katarakt meydana gelmesi ve cilt hasarlarıdır.

- Kadınlarda bir defada 2.5-6 Gy (2500- 6000 mGy) dozun, erkeklerde bir defada 3.5-6 Gy (3500- 6000 mGy) dozun kısırlık yapması,
- Bir defada alınan 5 Gy (5000 mGy) dozun gözde katarakt yapması radyasyonun doz bağımlı etkilerine örnektir.

Rastlantısal Doz Bağımsız Etkiler

Eşiksiz etkiler olup çok düşük dozlarda bazı kişilerde görülür. Etkinin ortaya çıkması için bir eşik değıer söz konusu değıldir. Tek bir gama ışınının veya alfa taneciğı gibi iyonlaştıracı bir parçacığın daha önce bozunup kendi onarımını yapamamış bir hücreyle etkileşmesi durumunda, kanser meydana gelebilir. Doz miktarı arttığında hasarın büyüklüğü değıil, hastalığın ya da hasarın ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Çeşitli kanser türlerinde kanserin ortaya çıkışı, organların iyonlaştıracı ışınlarla karşı farklı duyarlılık göstermesi nedeniyle farklı sürede olabilir. En kısa bekleme süreleri kan kanseri (lösemi) ve tiroit kanserlerinin ortaya çıkışında görülmektedir (23).

Doz bağımsız etkiler nedeniyle kanser olma olasılığının saptanmasında belirsizlikler vardır. Düşük dozlara maruz kalmış kişilerde kanser ortaya çıkması halinde, bunun radyasyon nedeni ile olup olmadığını belirlemek mümkün değıldir. Bunu ortaya koyacak somut veriler yoktur. Düşük dozlar için doz bağımsız etkilerin ortaya çıkma olasılığı yüksek doz almış kişiler ve hayvan deneylerinin sonuçlarına dayanılarak tahmin edilmektedir. Doz bağımsız etkilerle ilgili belirsizliklere bir yaklaşımla getirmek için etkin doz birimi başına ölüm ihtimali katsayısı belirlenmiştir (1);

Düşük dozlar nedeniyle kanser olup ölme olasılığı katsayısı,

1 Sv (1000 mSv) için 5×10^{-2} olarak kabul edilmektedir.

Bu yaklaşımla, 1 mSv doz nedeniyle kanserden ölme olasılığının 100.000'de 5 olduğu varsayılmaktadır. Bir değerlendirme yapmak için radyasyon dışındaki nedenlerden kanser olasılığının dünya genelinde bazı kanser türleri için %20'lere, meme kanseri için %18'lere, kan kanseri için %9'lara ulaştığı günümüzde bir kişide meydana gelen kanserin nedeninin düşük dozda radyasyon olup olmadığını anlamak hemen hemen olanaksızdır.

Radyasyon kaynaklı genetik riskler, yüksek orandaki doğal mutasyondan dolayı insan grupları üzerinde belirlenememektedir (1). İnsanlar için yapılan tahminler, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilerin ekstrapolasyonuna dayanır. Bu bilgilere göre, 1 Sv'lik bir dozun sebep olacağı ek genetik riskin %1,3 olacağı öne sürülmektedir. Bu da, bu riskin kanser riskinden daha önemsiz olduğunu göstermektedir. ICRP'nin radyasyon çalışanları için öne sürdüğü radyasyonun sebep olduğu kanser ve genetik bozukluklarla ilgili risk faktörleri tablo 2.3'te özetlenmektedir (1).

Tablo 2.3. Radyasyon kaynaklı kanser ve genetik bozukluklar ile ilgili risk faktörleri (1).

	Radyasyon çalışanları (%Sv⁻¹)
Ölümcül kanser	4
Şiddetli kalıtsal eksiklikler	0,6
Ölümcül olmayan kanser	0,8
Kalıtsal etkiler	0,8

ICRP, sürekli olarak radyasyon çalışanlarının maruz kaldığı düşük dozların etkileri ile ilgili veriler toplamakta ve bu verilere dayanarak risk tahminleri yapmaktadır. Bu komitenin en son yaptığı tahminlere göre, radyasyon çalışanlarının 18 ile 64 yaş arası 47 yıllık yaşamı boyunca yıllık 10, 20, 30 ve 50 mSv'lik dozlara maruz kalmaları halinde ortaya çıkabilecek sonuçlar tablo 2.4'te özetlenmektedir (1).

Tablo 2.4. Radyasyon çalışanlarının ışınlaması sonucu oluşabilecek hasarın nitelikleri (1).

Yıllık etkin doz (mSv)	10	20	30	50
Yaklaşık ömür dozu (Sv)	0,5	1	1,4	2,4
Ölümlerle sonuçlanma olasılığı (%)	1,8	3,6	5,3	8,6
Ölümcül olmayan kanser katkısı (%)	0,36	0,72	1,06	1,72
Kalıtımsal etkilerin katkısı (%)	0,36	0,72	1,06	1,72
Toplam	2,5	5	7,4	12
Ölüme bağlı ömür kaybı (yıl)	13	13	13	13
18 yaşından itibaren tahmini ortalama yaşam süresi kaybı (yıl)	0,2	0,5	0,7	1,1

B. Genetik Hasarlar

Kalıtım hücrelerinin kromozomlarındaki değişim ya da dönüşümler sonucunda, ışınlanan kişinin sonraki kuşaklarında genetik hasarlar ortaya çıkabilir. Genetik hasarların bazıları vücut tarafından onarılabilir. İyonlaştırıcı ışınların oluşturabileceği genetik hasarlarla (31) ilgili olarak insanlar üzerinde yapılabilmiş ve sonuçları bilimsel olarak kabul edilmiş bulgu söz konusu değildir. Japonya’da atılan atom bombalarından sonra hayatta kalanların çocuk ve torunlarında, diğer bölgelerdeki Japon halk gruplarına oranla belirgin olarak daha ağır bir genetik hasar belirlenmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerden, iyonlaştırıcı ışınların genetik hasar yapabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, insanlarla ilgili genetik hasarların kestirimi, deney hayvanları üzerinde yapılan deneylere dayanmaktadır (23).

2.1.14. Radyasyonun Kronik Işınlanma Etkileri

Radyasyona en fazla maruz kalan kişiler olan radyasyon çalışanlarının, uzunca bir süre içinde aralıklı olarak düşük dozlara maruz kalması yani kronik olarak ışınlaması sonucu meydana gelebilecek etkiler yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Bunun sebebi ise, doz düşük dahi olsa tekrarlanan ışınlamalarda organizmanın bir sonraki ışınlanmaya kadar hasarı onaramaması ve hasarın giderek artabilmesidir (1). Kronik olarak ışınlanan kişilerde, yıllar sonra, katarak ve kanser vakaları görülebileceği gibi

doğal ömür sürelerinde de bir kısalma söz konusu olabilir. Ayrıca, bu kişilerin kendilerinden sonraki nesillerinde kalıtsal bozukluklara rastlanabilir (1). Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler, radyasyonun yaşlanmayı hızlandırdığını ve buna bağlı olarak da doğal yaşam süresinde belli bir kısalmanın söz konusu olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu deney sonuçlarının insanlara ekstrapole edilmesiyle yapılan çalışmalar, bu etkinin insanlar için de doğru olduğunu göstermektedir. Birçok bilim adamı, ne kadar az olduğunu önemsemeksizin, radyasyon ışınlamalarının kanser riski taşıdığını kabul eder (31). Vücudun bazı bölgeleri diğerlerine nazaran daha meyilli olsa da, radyasyon hemen her doku ve organda kansere yol açabilir (1). İyonlaştırıcı radyasyonun mutasyonları ve hücre transformasyonları oluşturduğu bilinmektedir. Tek iplik ve çift iplik DNA kırıklarına yol açarak kromozom kararsızlığı ve karsinogeneze neden olmaktadır (4, 32). X-ışınları ve gama ışınları, insan ve hayvanlarda karsinogeneze için yeterli kanıta dayanarak insanlara Grup 1 karsinogen olarak sınıflandırılmıştır (33)

Radyasyonun sebep olduğu kanseri, başka bir etmenin sebep olduğu kanserden ayırt etmek mümkün değildir. Bu yüzden, radyasyonun sebep olduğu kanserle ilgili çalışmalar, ortalama doğal radyasyon seviyesinden çok daha fazla bir doza maruz kaldıkları tespit edilmiş kanserli hasta grupları üzerinde sürdürülmektedir. Kişisel olarak maruz kaldıkları dozlar aşağı yukarı tahmin edilebilen bu gruplardan elde edilen verilerle bir risk tahmini yapmak mümkün olabilmektedir. Sözü edilen bu gruplar, atom bombasından sağ kalanları, tıbbi ışınlamaya maruz kalan hastaları, mesleği gereği ışınlananları, çevreye yayılan atıklardan etkilenenleri ve çok yüksek rakımlarda yaşayanları kapsamaktadır.

2.2. Biyolojik Doz Tayininde Kullanılan Sitogenetik Yöntemler

Radyasyonun özellikle düşük dozlardaki etkileri, canlıların tüm genetik özelliklerinin şifrelendiği DNA ve proteinden oluşan kromozomlar incelenerek belirlenmeye çalışılmaktadır. İyonize radyasyonlarla ışınlama sonucu kişilerin ne kadar doz aldığını belirlemek üzere kullanılabilecek birçok biyolojik dozimetre sistemi bulunmaktadır (1, 34). Biyolojik doz tayinleri için kullanılan dozimetre sistemleri içinde en güvenilir olarak kullanılanlar, kişilerin

absorbe ettiği biyolojik doz ile kromozomlarda radyasyon etkisi ile oluşan aberasyonlar arasındaki kantitatif ilişkinin değerlendirildiği sitogenetik yöntemlerdir (1, 35).

İnsanın dolaşan kan lenfosit hücrelerindeki kromozom hasarlarının analizi, kişilerin tüm vücut veya bölgesel ışınlanmalarında absorbe ettikleri dozun radyo-biyolojik ve istatistiksel olarak değerlendirilmesinde 1960'lerden bu güne rutin ve standart olarak güvenle kullanılmaktadır (1, 29). Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi (ÇNAEM) Radyobioloji Bölümünde yer alan Biyolojik Dozimetre Laboratuvarında Disentrik ve MÇ analiz yöntemleri 1988 yılından sonra ve FISH analiz yöntemi de 1998 yılından beri UAEA'nın 260 ve 405 no'lu "Radyasyon Doz Değerlendirmelerinde Sitogenetik Analizler" teknik raporlarındaki standart yöntemlere göre uygulanmaktadır (1). Ülkemizde radyasyon ve radyoaktif maddeler başlıca endüstri, tıbbi uygulama ve araştırmalarda kullanılmaktadır. Bugüne kadar 300'ün üzerinde kan örneğinde kromozom analizleri gerçekleştirilmiş ve bunlardan yaklaşık 60 kadarı radyasyon kazası olmak üzere diğerleri mesleki ışınlanmalar ve tıbbi uygulamalar sonucu toplam 80 kişide biyolojik doz saptanmıştır (1).

Radyasyon sitogenetiğine dayanan dozimetre çalışmalarında genellikle lenfosit hücreleri kullanılmaktadır. Bunun nedeni, lenfositlerin dolaşımda bölünmemeleri, buna karşın radyasyona karşı son derece duyarlı olmaları, vücutun herhangi bir yerinde olan hasarı kana taşımaları ve in vitro şartlarda aynı anda bölünmeye başlamaları gibi özelliklere sahip olmasıdır (1).

Radyasyona maruz kalmada biyolojik doz tayininde kullanılan başlıca sitogenetik yöntemler;

- Mikroçekirdek (MÇ) yöntemi
- Kardeş Kromatid Değişim (SCE) yöntemi
- Disentrik aberasyonların analizi
- *Comet* Yöntemi
- *Fluresence in situ hybridization* (FISH) Yöntemi

2.2.1. MÇ Yöntemi

MÇ, bölünmekte olan hücrenin çekirdeğinden mitoz sırasında kopan kromozom parçalarının veya ayrılan tam kromozomların görülmesine dayanan, genetik hasarın belirlenmesinde oldukça duyarlı bir sitogenetik yöntemdir (36).

Mikroçekirdek adı verilen ve sıradan bir ışık mikroskobu ile rahatlıkla gözlenebilen bu küçük çekirdekçik ilk olarak 1886 yılında Howell'in anemik kedilerin kırmızı kan hücrelerini gözlemesi sırasında ortaya çıkmıştır. 1907'de Jolly de mikroçekirdeklerin varlığını bildirmiş ve bu sebeple hematolojide *Howel-Jolly* cisimleri olarak anılmıştır (37).

MÇ, kromozom hasarının bir belirtisi olarak bitkilerde, hayvanlarda ve memeli hücre kültürlerinde 1973'den beri kullanılmaktadır. MÇ'nin periferik kanda tespit edilmesi özellikle avantajlıdır, zira aynı deney hayvanlarından tekrar numunelerin alınması mümkündür ve değerlendirme için de çok az miktarda kan gerektirmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalar ile periferik kanda yapılan MÇ testinin kemik iliği hücreleri ile yapılanlarla benzer hassasiyette olduğu gösterilmiştir (38).

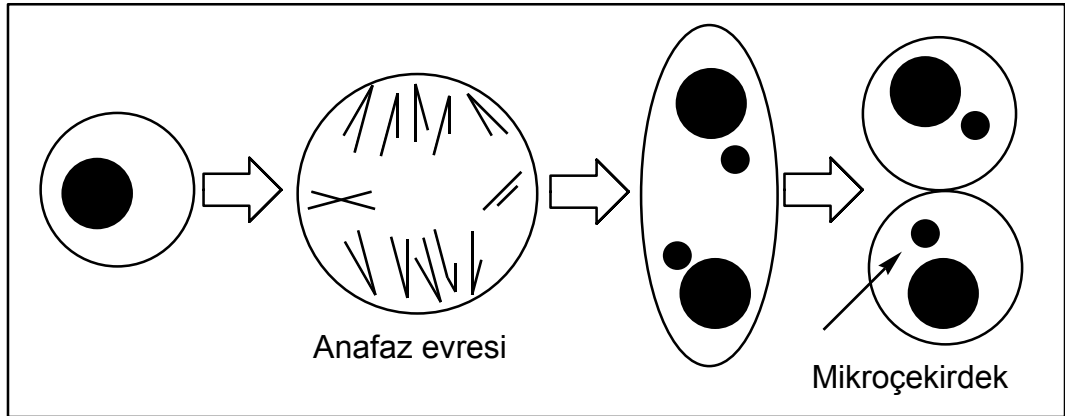
Countryman ve Heddle, 1976 yılında insan lenfositlerini kullanarak mikroçekirdek yöntemini ilk kez kromozomal aberasyona alternatif bir genotoksikite testi olarak önermişlerdir. Ancak mevcut metodun daha sonra bahsedileceği gibi birtakım dezavantajları olduğundan geniş çapta kabul görmemiştir (37).

1985 yılında Fenech ve Morley'in yöntemine getirdiği yenilik (39) sayesinde insan lenfositlerinde MÇ testi, insan popülasyonlarında DNA hasar oranını ölçmek amacıyla en sık kullanılan yöntemlerden biri haline almıştır. Bunun en önemli sebeplerinden birisi, kromozomal aberasyonlara kıyasla MÇ'nin sayımının daha kolay olmasıdır (40).

MÇ yöntemi, başlıca memeli sistemlerinde kullanılır (41). İnsan lenfositlerindeki MÇ sıklığı kimyasal maddeler ve iyonlaştırıcı radyasyonun meydana getirdiği kromozom hasarının kantitatif bir ölçümü olarak kullanılabilir (35, 42). Klastojenik etkiye sahip kimyasal maddeye maruz kalmadan sonra, kromozom materyaline olan hasarın belirlenmesinde

kullanılan bir yöntemdir. Test, hem yapısal ve sayısal kromozomal değişimlerin hem de toksisite ve interfaz hücrelerindeki hücre gecikmesinin değerlendirilebilmesi açısından basit, ucuz ve alışlagelmiş kromozom hasar yöntemlerinden daha duyarlıdır (35, 43).

MÇ yöntemi, insan lenfositlerinde hem bütün kromozom kaybı hem de kromozom kırıklarını göstermektedir. Mitoz bölünmenin anafaz safhasında sentrik kromozomlar kutuplara çekilirken, radyasyon ve kimyasal mutajenlerin neden olduğu genotoksik hasar sonucu oluşan asentrik kromozomlar, kromozom parçaları veya tam kromozomlar kutuplara çekilmeyerek geride kalırlar. Bu kromozomlar hücre bölünmesi sonunda sitoplazmada yoğunlaşarak, hücre çekirdeğinden ayrı olarak membranla çevrili bir yapı oluştururlar. Hücrenin sitoplazması içinde ana çekirdeğin dışında, fakat onunla aynı şekil, yapı ve boyanma özellikleri gösteren bu küçük küresel yapılara MÇ denir (8, 44) (şekil 2.4).



Şekil 2.4. Hücre bölünmesi sırasında MÇ oluşumu (45).

MÇ'ler, genellikle çalışma ortamlarında genotoksik riskin incelenmesi amacıyla periferik kan lenfositlerindeki biyogöstergeler olarak kullanılmaktaydı. Bu testin kavramsal temelinde yatan fikir, artmış sitogenetik hasarın kanser riskindeki artışı yansıttığıdır (46). Günümüzde MÇ testi “olgunlaşmış” haliyle bireysel veya popülasyon düzeyinde kansere karşı yatkınlığın belirlenebilmesinden, biyolojik dozimetre olarak radyasyon kazalarında yer verilmesine değin geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ancak henüz MÇ ve kanser arasındaki ilişki ve MÇ'nin biyolojik dozimetre olarak

güvenilirliği kesin olarak kanıtlanamamıştır (45). Bu nedenle MÇ testi son yıllarda oldukça sık çalışılan biyogöstergelerden biridir.

MÇ yöntemi teorik olarak bölünebilme özelliğine sahip her tür hücrede uygulanabilir. Bu sebeple MÇ testi, insanın biyolojik olarak izlenmesi için bir çok farklı hücre tipine uygulanır. Bu test (47) oral mukoza, nazal kavite, özafagus, idrar kanalı, serviks vb. organlardan alınan eksfoliy hücrelerin analiziyle organların spesifik olarak maruz kalmalarını (48), periferik kan lenfositlerinin analiziyle de “total vücut” maruz kalmasını değerlendirmemizi sağlar (49).

Genotoksik maddelerin sebep olduğu kromozom hasarlarını araştırmak için, MÇ testi uygulanmıştır. Bu yöntem özellikle lenfositlere uygulandığı zaman faydalıdır.

Lenfosit sisteminin birkaç avantajı vardır:

1. Dinlenme fazındaki periferik lenfositler (G_0 fazı)
2. G_0 fazındaki lenfositler fitohemaglutinin (PHA) ile stimüle edilebilirler ve parasinkronik olarak hücre siklusuna girerler
3. Stimülasyonun erken safhalarında DNA'nın sentez öncesi fazı (ilk 16-18 saat) tanımlanabilir, bu da G_1 fazı olarak adlandırılabilir.

MÇ ile İlgili Sitolojik Bulgular

Lamlar boyandıktan sonra lenfositlerin sitoplazması mavi, çekirdek kırmızı-kahve renktedir. Bu renk farkı; aktive edilmiş ve edilmemiş lenfositler arasındaki ayrımı sağlamaktadır. *Polinükleer* lenfositler kolayca lenfositlerden ayrılabilir. Eski lenfositlerde çekirdek *fragmentlidir*. Sitoplazma gri, köpüklü ve çok *vakuollüdür*. Bu hücreler *may-grünwald*; *gimsa* ile boyanarak MÇ'li lenfositlerden kolayca ayrılabilir. MÇ'ler farklı boyutlardadır, ancak esas çekirdeğin 1/3'ü kadardır (50).

MÇ'yi Etkileyen Faktörler

1. Sigara içimi, insanda mutajenik ve karsinojenik bir etkidir. Sigara içiminin bir çok sitogenetik parametrelerde de çeşitli etkilere sahip olduğu ispatlanmıştır. Periferik kan lenfositlerinde ve eritropoetik kemik iliği hücrelerindeki MÇ üzerine de etkisi vardır.

2. Mutajenik hasar ya da hücre metabolizmasının değişmesi ve onarım kapasitesinin azalması gibi yaşlanma süreçleri MÇ üzerine yaşın etkisinin olduğunu göstermektedir.
3. Diyetle alınan folat miktarının düşük olması, Vitamin B ve homosisteinin plazmadaki düzeyleri MÇ'i etkileyen en önemli faktörlerden biridir.
4. Göz ardı edilemeyen yöntem hataları, diyet, bireysel duyarlılığa etki eden diğer faktörler ve mutajenlerin mutajenik aktivasyonundaki bireysel değişim gibi bilinmeyen etkiler MÇ deki değişimi etkileyebilir (10, 44, 51).

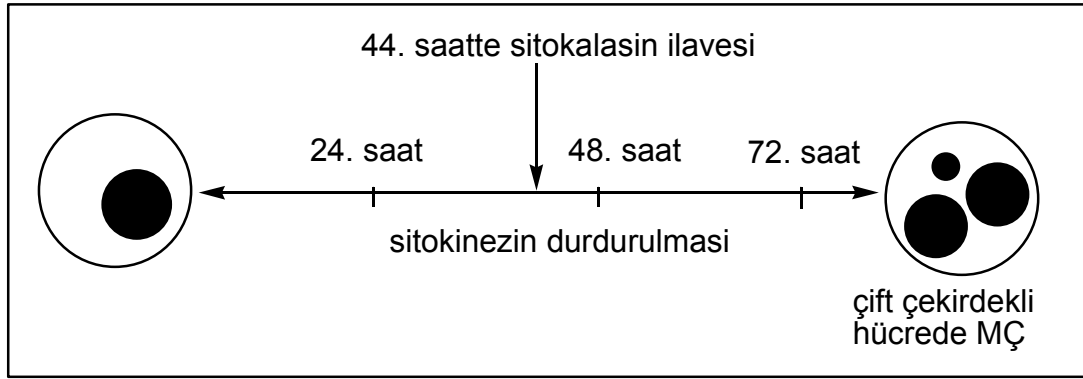
Sitokinezin Durdurulduğu MÇ Yöntemi (CBMÇ)

İlk kez 1985 yılında, M. Fenech ve A.A. Morley (39) tarafından geleneksel MÇ yönteminin prosedürüne Sitokalazin-B adlı sitogenezi durdurucu kimyasal maddenin eklenmesiyle uygulanmıştır. Ancak yöntemin bu halini almasındaki en büyük gelişmelerden biri aslında 20 yıl kadar önce bulunmuştu. Evans (37)'in belirttiğine göre Carter, "*Nature*" dergisinde yayınladığı makalede (1967), fare hücre kültürlerini düşük konsantrasyonlardaki Sitokalazin-B'ye maruz bıraktığında sitokinezin mitoz engellenmeksizin bloke olduğunu gözlemlemiştir. Dolayısı ile bu maddenin varlığında hücreler çift çekirdekli yapı ile sonlanmaktadır.

MÇ testi için günümüzde geçerli yöntem sitokinezin durdurulduğu MÇ (CBMN, *Cytokinesis-block micronucleus*) yöntemidir. Bu yöntemde, kan örneğinden izole edilen lenfositler ex-vivo ortamda kültüre bırakılır. Sitokalazin-B ile sitokinezin durdurulmasının ardından bir kere bölünmüş hücreler çift çekirdekli yapının varlığıyla tespit edilerek MÇ varlığı tespit edilir. Hiç bölünme geçirmemiş hücreler mono-, birden fazla bölünme geçirmiş hücreler ise tri-, tetra ve daha fazla nükleer yapıli sitoplazmalarla ifade edileceğinden değerlendirilmeye katılmamaktadır. Sitokalazin-B'nin kendisinin MÇ oluşturmadağını da kanıtlamışlardır (39). Daha sonra 1993 yılında Migliore ve ark., izole lenfositler yerine tam kanın kültüre alındığı bir prosedür önererek MÇ yönteminde daha iyi deneysel koşulların sağlanabileceğini belirtmişlerdir (52).

MÇ'nin açığa çıkması için hücrenin mutlaka en az bir bölünme geçirmesi gerekmektedir. Müller ve arkadaşının 1991 yılında yaptığı çalışma bu olguyu kesin olarak kanıtlamıştır. Bu çalışmada, henüz mitoz bölünme geçirmediği kesin olarak bilinen erken fare embriyosu kullanılarak mikroçekirdek oluşumu radyasyonla indüklenmiştir. Radyasyonun MÇ oluşumunu in vitro ortamda 0,25 Gy'lik dozlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde indüklediği bilinmektedir (53). CBMÇ testi, yapılan in vitro çalışmalarda 0,05 Gy'lik dozlarda dahi MÇ frekansındaki artışı algılayabilmektedir (54). Hatta, Fenech ve Morley, daha fazla iki çekirdekli hücre sayımı ile bu limitin daha da düşürülebileceğini belirtmişlerdir (55). Müller ve ark. 20 Gy'lik (belirgin artışa yol açan en düşük dozun 80 katı) dozlarda dahi MÇ oluşumuna rastlayamamış ve MÇ'nin açığa çıkması için mutlaka bir mitoz gerektiğini ispat etmişlerdir (56). Bu durumda, geleneksel metot ile değerlendirilen tek çekirdekli hücreler yanıltıcı olabilmektedir. Çünkü bölünme olsa bile MÇ oluşturmayacak hücreler de sayılmaktaydı. CBMÇ testinin uygulanmasıyla bu sorun ortadan kalkarak bir kere bölündüğü kesin olarak bilinen hücreler hem tespit edilebilmekte, hem de değerlendirmeye daha az hücre alınarak dolaylı yoldan sayılan hücre sayısı artırılabilir (39).

Normal şartlarda hücre bölünürken, önce çekirdek bölünmesi gerçekleşir daha sonra sitoplazma bölünerek iki hücre oluşur. CBMÇ yönteminde sitokalasin, anafaz evresindeki sitoplazma bölünmesi aşamasında bu bölünmeyi engeller (10, 51). 72 saatlik bölünmenin 44. saatinde sitokalasin ilavesi sonucu tek bir sitoplazma içinde 2 çekirdek görülür. Bu durumda kromozomlarda bir kırılma var ise kopan parça bir mikroçekirdek olarak iki çekirdekli hücre içerisinde görülebilir (şekil 2.5).



Şekil 2.5. CBMÇ yönteminde çift çekirdekli hücrede MÇ oluşumu.

Yeni bir tekniğin henüz erken aşamalarında olduğu düşünülecek olursa, dünya çapında farklı laboratuvarlarda yöntemler arasında kayda değer farklılıklar ve ölçümleri etkileyebilecek bazı çelişkiler mevcuttur. Ancak bu protokol farklılıklarına rağmen, MÇ'nin indüksiyonu hastalıkların ve DNA hasarının indüklenmesi ile ilişkili süreçlerin etkin bir biyogöstergesi olarak düşünülmektedir. Ancak MÇ testinin bu hastalık ve proseslerin biyogöstergesi olarak tam bir validasyonu henüz sağlanamamıştır (45).

Hedef veya hedef dışı dokulardaki MÇ sıklıkları ile kanser gelişimi arasındaki doğrudan ilişkiye yönelik hipotez, bir takım bulgularla desteklenmektedir. Bunlar;

1. Kanser hastalarının periferik lenfositlerinde ve hedef dokuların MÇ sıklıklarında belirgin artışların gözlenmesi (57, 58).
2. *Bloom's* sendromu veya ataksi telenjektazi (*ataxia-telangiectasia*) gibi konjenital hastalıklara sahip bireylerde anormal derecede MÇ sıklığının artması ile birlikte kanser riskinde de artışın görülmesi (59, 60).
3. İyonlaştırıcı radyasyon, etilen oksit, benzen ve sigara dumanı gibi MÇ sıklıklarını arttırabilen bazı maddeler için karsinojenite ve genotoksisite arasında belirgin bir korelasyonun bulunması (61).
4. Yetersiz düzeyde alındıklarında bazı kanser türleri için risk artışına yol açan vitaminler ve folatların kan düzeyleri ile MÇ sıklıkları arasında güçlü bir ilişkinin olması (62- 65).

Bu bulgular, MÇ ve kanser arasındaki nedensellik ilişkisini açıkça desteklemektedir. Ancak yine de kesin bir sonuca varabilmek için tüm bu bulguların mutlaka prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (45). Biyogösterge ile hastalık ilişkisinin test edilebilmesi açısından en çok önerilebilecek yöntem kohort yaklaşımlar olacaktır. Ancak kohort çalışmalar aşırı derecede zaman alıcı ve pahalı olmaktadır. Avrupa'da buna örnek olabilecek sadece iki çalışma bulunması durumu özetlemektedir (66, 67).

CBMÇ Yönteminin Avantajları

Sitokalsin kullanılarak yapılan MÇ yöntemi (CBMÇ) ile sitokalsin kullanılmadan yapılan MÇ yöntemi arasında önemli farklar bulunmaktadır. Sitokalsin kullanılmadan yapılan MÇ yönteminde mikroçekirdek hücrenin dışında kalabileceğinden oluşan mikroçekirdekleri saymak sorun yaratabilir. Ayrıca hücre proliferasyonu hakkında bilgi edinilemez. Buna karşılık CBMÇ yöntemi aşağıda sayılan avantajlara sahiptir (8, 68);

1. Bölünmeye uğramış hücreler ile uğramamış hücrelerin birbirinden ayrılmasına olanak verir.
2. Disentrik kromozomların, nükleoplazmik köprüler şeklinde tayinine olanak verir.
3. Hücre proliferasyonu değerlendirilebilir.
4. Oluşan MÇ'ler hücre içinde kalacağından mikroskop altında tayin edilip sayılması çok daha kolaydır.
5. Doz- cevap ilişkisinin belirgin bir şekilde gözlenmesine olanak sağlar.

CBMÇ Yönteminde Yeni Gelişmeler

MÇ varlığının kromozom kırığı veya tüm kromozom kaybını ifade ettiği daha önce belirtilmişti. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, CBMÇ testinin daha farklı DNA hasarlarının ve hatta hücre ölümünün de biyogöstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Bu yöntemin DNA hasarının biyogöstergesinde önemli bir yeri olmasının sebebi, bireyin somatik hücrelerindeki genetik dayanıksızlığının birden çok yolağının çok yönlü ve seçici ölçümünü yapabiliyor ve apoptozis

ve nekroz yolu ile mutasyona uğramış hücrelerin eliminasyon kapasitelerini tespit edebiliyor olmasından ileri gelmektedir (69).

CBMÇ testinin bir başka başarısı da, yöntemin sadece DNA'da oluşan spontan hasar için değil, aynı zamanda DNA tamirinin de biyogöstergesi olarak kullanılabileceğinin gösterilmesi olmuştur. Scott ve arkadaşları, meme kanseri gelişimi olan bireyler ve bunların birinci dereceden akrabalarının iyonlaştırıcı radyasyonun hasar verici etkisine artmış duyarlılık gösterdiğini MÇ yöntemi ile belirleyebilmişlerdir (70). Bu duyarlılık çift sarmal kırıklarının tamirindeki bir bozukluğun göstergesidir ve bir başka çalışmada 11 *BRCA1* mutasyonu taşıyıcısının 10'unda gözlenmiştir (71).

Çok sayıda *BRCA* mutasyonu ve 120'nin üzerinde DNA tamir geni olduğu düşünülecek olursa, genotipik bilginin tamamından yola çıkarak fenotipi çözmeye ve belirlemeye çalışmaktansa, doğrudan fenotipi çalışmak daha pratik olacaktır (40).

İn vitro MÇ testinin günümüzde genetik hasarın ölçülmesi için güçlü bir yöntem haline geldiği açıkça görülmektedir, bir çok alanda uygulaması mevcuttur (8). Bunlar;

1. Radyasyon duyarlılığının tespiti
 - a. Kanser risk değerlendirmesi
 - b. Radyoterapinin optimizasyonu
2. İnsan popülasyonlarının biyoizlenmesi
3. Kimyasal maddelerin genotoksik potansiyelleri için test edilmesi
4. Yeni ilaç ve tarım ilaçlarının test edilmesi
5. Ekotoksikoloji
6. Beslenme

2.2.2. SCE Yöntemi

SCE, bir kromozomun iki kardeş kromatidinin özdeş lokusları arasında karşılıklı olarak genetik materyalin değişimi esasına dayanan (72), duyarlı bir genotoksisite yöntemidir (73) ve 1974'den beri kullanılmaktadır. Duydu ve ark. (74)'nın belirttiğine göre ilk olarak Latt tarafından mitomisin C tedavisinden sonra SCE oluşumu gösterilmiştir.

SCE testi, DNA'da hasar oluřturduėu dūřūnūlen kimyasal maddelerin etkinliėini ōlçmek için kullanılan ideal bir yōntemdir (73, 75). İn vivo veya in vitro kimyasal madde maruziyetini kısa sūrede insan periferel lenfosit kūltūrllerinde SCE yōntemi ile inceleme, klastojenik maddelerin kromozomlar ūzerindeki etkilerini belirlemeye yaramaktadır.

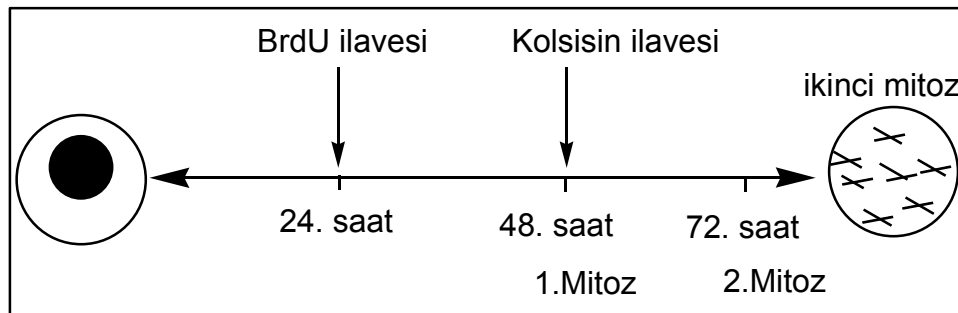
Kromozom morfolojisini deėiřtirmeyen yalnızca parça deėiřim esasına dayanan SCE yōntemi, kūūk oranlardaki maruz kalmaları tespit edebilecek dūzeyde hassasiyetinin yūkksek olması nedeniyle biyoizleme çalıřmalarında en çok kullanılan sitogenetik test yōntemlerindendir (76). DNA'daki deėiřikliėi tanımlayan bu sitogenetik yōntem, potent mutajen veya karsinojen olduėu bilinen veya řūphe edilen maddelerin DNA'da oluřturduėu veya oluřturabileceėi hasarı ōlen, biyolojik anlamlılıėı olan ve ōzellikle in vitro çalıřmalarla gūvenilir sonuç verebilen bir test sistemidir (77). Őzellikle UV ıřıėı, alkileyici maddeler (alkil sūlfat, nitrozūre, aromatik hidrokarbonlar gibi) SCE indūkleycisi olarak tanınır. SCE'yi indūklemeyen maddeler ise doėrudan DNA'yı kırarak etkiler.

Mutajenik maddelere gerek tıbbi gerekse kemoterapi amacıyla maruz kalmanın SCE'yi indūklediėi bilinmektedir. Mesleki olarak potent mutajenlere maruz kalmada, pestisit ve herbisitle çalışan işçilerin, toksik kimyasal maddelere maruz kalanların lenfositlerinde yapılan SCE analizi, kontrol grubu ile kıyaslandığında farklılık gōzlenmiřtir. Yař, sigara içimi, cinsiyet, beslenme, genetik faktōrler ve ilaç alımı gibi faktōrlerin SCE sıklığı ūzerine etkisi vardır. Çocukların yetişkinlerden daha az SCE'ye sahip olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Yař, cinsiyet ve sigara alışkanlığı gibi faktōrler kontrol grubunun seçiminde gōz ōnūne alınmalıdır. SCE sıklığındaki değişikliklerin %30'unu genetik faktōrler oluşurmaktadır (78- 80).

SCE'nin prensibi, kromozomal DNA'nın replikasyonu esnasında kromatidler arasındaki homolog lokuslarda art arda DNA'nın uėradıėı resiprokal deėiřmeye dayanır. Bu molekūler deėiřim kolaylıkla ıřık mikroskobu ile metafaz dōneminde bazı ōncūl maddeler yardımı ile hūcrede gōzlenebilmektedir. Bu ōncūl maddeler; 3H-Timidin, Timidin bazı analogları olan 5-Bromodeoksiūridin (BrdU) ve 5- Klorodeoksiūridin'dir. DNA

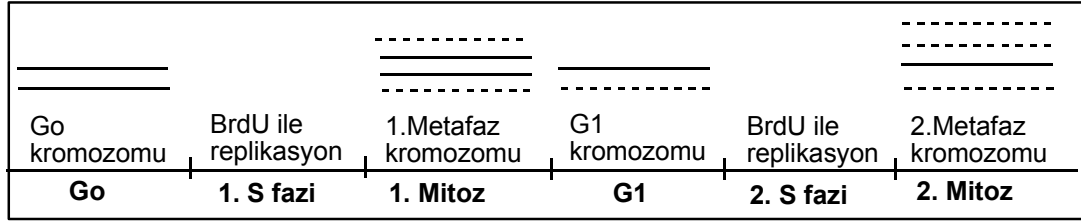
replikasyonuna uğramamış hücrelerde SCE gözlenmez. SCE'nin oluşum mekanizması tam olarak bilinmeyen bir olgudur. Ancak son yıllarda yapılmış çalışmalarla SCE'nin hücre döngüsünün S fazında meydana gelen DNA replikasyon aşamasında, hasarlı DNA'nın homolog rekombinasyon onarımı (*Homologous Recombinational Repair: HRR*) ile onarılması esnasında oluştuğu düşünülmektedir (81, 82). *HRR*, her iki DNA zincirinde oluşan hasarlar nedeni ile DNA zincirlerinin, homolog ve sağlam bir DNA molekülünden gelen DNA zincirleri ile fiziksel olarak yer değiştirmesi sonucunda oluşmaktadır (10). Uçkun (83)'ün belirttiğine göre Sonoda ve ark., (1999) *HRR*'de majör genler olan *RAD51* ve *RAD54*'ten yoksun *DT40 B* tavuk hücreleri ile yapılmış olan bir çalışmada mitomisin C'nin indüklediği SCE frekanslarının, yaban tip (*wild type*) hücrelerinde gözlenen SCE frekanslarından anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç SCE oluşumunda *HRR*'nin temel mekanizma olduğunu göstermektedir.

SCE testleri pek çok farklı hücre grubunda yapılabilir olmasına rağmen biyoizleme çalışmalarında genelde periferik kan lenfositleri kullanılmaktadır. Şekil 2.6 ve şekil 2.7'de SCE'nin oluşum mekanizması gösterilmektedir. Periferik lenfositler hücre döngüsünün G₀ fazında iken bunları stimüle etmek için spesifik olmayan bir antijen olan fitohemagglütinin kullanılarak bölünmeleri sağlanır. Fiksasyondan hemen önce, hücre bölünmesini metafazın 2. mitozunda durdurmak için kolşisin ilave edilir (84, 85).



Şekil 2.6. Lenfositlerin 72 saatlik inkübasyon süresindeki evreler (86).

SCE'yi gözlemlemek amacı ile kromozomlardaki iki kromatidi ayırt edebilmek için, bu kardeş kromatidlerin bir boya ile farklı boyanmaları sağlanır. Bu amaçla hücre kültürüne, bölünmenin 24. saatinde BrdU (Bromo-deoksi Üridin) katılır. BrdU, bir timin analogudur ve bu sayede DNA'nın art arda oluşan iki replikasyon aşamasında timin yerine DNA'nın yapısına girerek kardeş kromatidlerin farklı renkte boyanmalarını sağlar. BrdU, kromatidlerin tek bir DNA sarmalının yapısına girmiş ise mikroskopta görülen renk daha koyu görülecektir. Ancak her iki DNA sarmalı da BrdU içeriyor ise renk daha da açık olacaktır. Kardeş kromatidlerde bir değişim olmuş ise, yani genotoksik bir maddeye maruz kalınmışsa, koyu renkte görülen koldan bir parça, açık tonda görülen koldaki parça ile yer değiştirecektir (10).



Şekil 2.7. Hücre bölünmesi sırasında kromatidlerin farklı tonlarda boyanmasının mekanizması (87).

Genotoksik bir maddeye maruz kalınıp kalınmadığını belirlemek amacı ile kullanılan SCE yöntemi, çok küçük oranlardaki maruz kalmaları tespit edebilecek kadar duyarlı olmasına karşın bir kimyasal maddenin mutajenitesi veya karsinojenitesi hakkında belirleyici bir sonuç vermemektedir. Şu ana kadar yapılmış çalışmaların ışığında, bir bireyin “SCE/ hücre” frekansının beklenen değerden daha yüksek olması, o bireyin kanser olacağını göstermeye yetmemekle birlikte kanser vakalarında “SCE/ hücre” frekansının yüksek olduğu görülmektedir (83). SCE, biyoizleme çalışmalarında bir başka genotoksisite testi ile kombine olarak da kullanılabilir. Bu sayede hem düşük dozlardaki maruz kalmanın etkileri incelenebilir hem de beraberinde kullanılan testten elde edilen sonuçlardan faydalanılarak kişilerin bu maruz kalma sonrasında karşılaşılabilecekleri risklerle ilgili bir yorum da yapılabilir (10).

SCE'yi Etkileyen Faktörler

Fiziksel ve biyolojik faktörler şeklinde genel olarak 2 grup altında toplanabilir (88):

Fiziksel Faktörler

1. Besi yeri (medyum),
2. BrdU konsantrasyonu,
3. İnkübasyon süresi,
4. Saklama koşulları,
5. Kültür ortamının sıcaklığı,
6. Antikoagülan seçimi (heparin kullanımı),
7. Mitozun stimülasyonunda kullanılan kimyasal maddeler,
8. Kolşisin kullanımı.

Biyolojik Faktörler

1. Cinsiyet,
2. Yaş,
3. Diyet,
4. Genetik faktörler,
5. İlaç kullanımı,
6. Radyasyona maruz kalma,
7. Çeşitli hastalıklar,
8. Sigara içimi.

SCE Yönteminin Avantajları ve Dezavantajları

SCE yönteminin sağladığı avantajların yanında dezavantajları da bulunmaktadır (86). Bunlar başlıca aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

Avantajları

- Hücrelerin tek tek incelenebilmesi,
- Hassasiyetinin yüksek olması,
- Hücre proliferasyon oranının (proliferasyon indeksi) tespit edilebilmesi (M1/ M2/ M3),

- İstatistiksel olarak yüksek frekanslı hücrelerin tayin edilebilmesi (*high frequency cells, HFC*). Biyoizleme çalışmalarında bu imkandan kolaylıkla faydalanılabilir ve böylece testin hassasiyeti artırılmış olur.

Dezavantajları

- Mutasyonları belirleyemez,
- İn vitro hücre kültürüne ihtiyaç duyar (2 mitoz),
- BrdU ilavesine ihtiyaç vardır (bu durum SCE sıklığını etkiler),
- Zaman alıcıdır,
- Art arda iki S fazına ihtiyaç vardır.

Yüksek sıklıkta SCE hücreleri (HFC); genotoksisitenin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir ve SCE oranının analizi olarak tanımlanır (89). HFC kronik maruz kalmanın oluşturduğu genetik zararın iyi bir belirteci olabilmektedir (90, 91). Bazı araştırmacılar, HFC'nin DNA onarım eksikliği olan lenfositlerin bir alt popülasyonunu gösterebildiğini ileri sürmüşlerdir (92, 93). Yine HFC daha uzun ömürlü lenfositlerin bir alt popülasyonunu yansıtabilir. Önceleri HFC bireysel DNA onarım eksikliğinin değerlendirilmesi için kullanılmakta iken, günümüzde genotoksinlere maruz kalmanın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (93).

2.2.3. Disentrik Aberasyonların Analizi

Biyolojik dozimetrede iki farklı kromozomun kırılması ve yanlış onarım nedeniyle birbirleriyle birleşmeleri sonucu oluşan iki boğumlu-disentrik-aberasyonlar en sık kullanılan hata tipleridir. Disentriklerle genellikle çift ve boğum-sentromer içermeyen asentrik denilen kromozom parçaları eşlik etmektedir. Yine aynı kromozomun iki farklı kolunda kırılmaların birleşmesi sonucunda oluşan halka-ring- kromozom hataları da disentriklerle birlikte doz değerlendirilmelerinde kullanılmaktadır (1).

2.2.4. Comet Yöntemi

Tek Hücre Jel Elektroforezi (*Single Cell Gel Electrophoresis, SCGE*) veya *Comet* tekniği, memeli hücrelerindeki DNA hasarını ölçmek ve analiz etmek amacıyla kullanılan, hızlı, basit ve duyarlı bir tekniktir (94).

Comet yöntemi bir çok memeli hücrelerinde çeşitli maddelerin indüklediği DNA hasarı ve onarım bozukluğunun tayinini amaçlayan in vitro ve in vivo çalışmalarda kullanılmaktadır. DNA kırıklarının tayini prensibine dayanan comet yöntemi, pek çok DNA hasarının ve onarımının tayininde, biyoizleme çalışmalarında ve genetik toksikolojide yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur (95).

Comet yönteminin düşük hasar seviyelerinde de duyarlı olduğu gösterildikten sonra teknik; mesleki, yaşamsal ve çevresel maruz kalmanın biyoizlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Pestisitlere, benzene, anestezi gazlara, radyasyona, stirene mesleki olarak maruz kalan bireylerde DNA hasarının arttığı gösterilmiştir (96- 98).

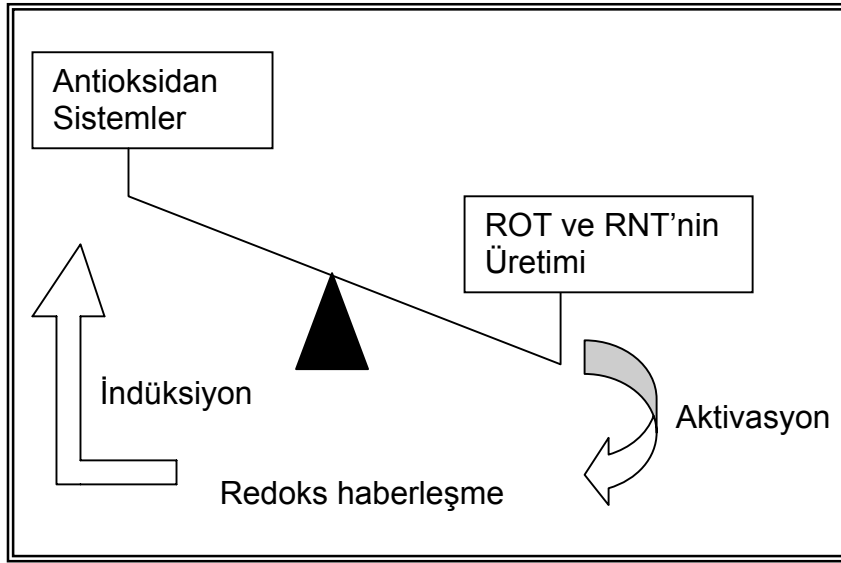
2.2.5. FISH Analiz Yöntemi

İyonlaştırıcı radyasyonlar disentrikler gibi kararsız aberasyonun yanı sıra translokasyon denilen kararlı aberasyonlara da neden olurlar. Kromozomlar arasındaki parça değişimleri olan translokasyonlar vücutta daha uzun süre kalma, hücre bölünmelerinden geçebilme gibi özelliklere sahiptir (1). FISH yöntemi ile seçilmiş tüm kromozomlar, kromozomun uç bölgeleri veya boğumları floresan boyalarla boyanarak incelenebilmektedir.

2.3. Radyasyon-Uyum Tepkisi ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT), çeşitli hücre ve dokularda devamlı olarak üretilirler. Bunların konsantrasyonları, üretim oranları ile antioksidan enzim ve bileşikler tarafından temizlenme oranları arasındaki dengeyle belirlenir (99) (şekil 2.8). Canlı hücre ve dokularda redoks dengesini sağlayan bazı mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmalar sayesinde, artmış ROT veya RNT'nin konsantrasyonlarına geçici maruz kalırsa bile antioksidan savunma sistemleri ve bunların ilişkili olduğu regülasyon yolları tarafından **redoks homeostazi** sağlanır. Bununla birlikte, ROT fazlaca ve devamlı olarak üretilirse, antioksidan cevap redoks homeostazının orijinal düzeylerine sistemi yeniden düzenlemede yetersiz kalabilir, bu durum büyük olasılıkla, düzensiz bir redoks dengesiyle sonuçlanabilir. Artmış ROT, çeşitli proteinlere, membranlara ve nükleik

asitlere hasar verir ve sonuçta apoptotik hücre ölümüne neden olur. Kontrolsüz ROT üretimi, genelde çevresel, enflamatuvar ve mitokondriyal oksidatif stresten sorumludur. Bununla birlikte, ROT'taki başlangıç artışı eğer oldukça az ise antioksidan cevap orijinal dengeyi yeniden sağlamayı telafi etmede yeterli olabilir. Daha sonra, sırası ile onarım ve savunma sistemlerini harekete geçiren çeşitli redoks-duyarlı haberleşme yolları aktive edilir (şekil 2.8). Böylece fizyolojik redoks regülasyonu ROT'ta geçici bir artışa ve daha fazla oksidatif koşullara karşı redoks durumunda geçici bir değişikliğe neden olabilir. Önemsiz veya kontrol altına alınmış oksidatif strese karşı biyolojik tepki, etkin ve zararlı oksidatif stresten farklıdır ve kontrolsüz oksidatif strese dayalı tepkiye dayanarak değerlendirilemez. Düşük doz oksidatif strese karşı biyolojik tepki ile ilgili çalışmalar, redoks regülasyonundan sorumlu mekanizmaların açıklanmasında ve redoks homeostazının sağlanmasında önemlidir (99).



Şekil 2.8. Biyolojik sistemlerde redoks dengesinin düzenlenmesi. Biyolojik sistemlerde ROT/RNT üretimi ve antioksidan sistemler arasında redoks dengesi sağlanır. Oksidatif durum dengesizliği, redoks hassas iletişim yollarını tetikleyerek, antioksidan sistemler indüklenir ve redoks homeostazı sağlanır.

İyonlaştırıcı radyasyon, düşük doz etkileri için en yaygın çalışılan oksidatif strestir. Düşük doz radyasyonun kronik düşük-doz radyasyonun faydalı bir uyarıcı etkisi olan hormezisi ve düşük-doz ön ışınlanmayı takiben sonraki yüksek doz uyarıcı ışınlanmaya karşı radyo-koruyucu bir etki olan radyasyon-uyum tepkisini oluşturduğu bildirilmiştir (28, 99).

İyonlaştırıcı ışınların biyolojik yapıda olumlu etkileri olabileceği konusu, ilgili bilim dallarında tartışılmaktadır. Orta ve yüksek dozlarda, kötü huylu tümörlerin ortaya çıkması gibi olumsuz etkileri bilinen radyasyonun, düşük dozlarda biyolojik yapıyı olumlu etkileyebileceğiyle ilgili bazı bulgular olmakla birlikte (100, 101), bunlar henüz bilimsel düzeyde kesinlik kazanmamıştır. Hormezis adı verilen bu olumlu etkiler arasında en önemlileri, karsinogenezin baskılanması, oksidatif hasarların baskılanması, büyümenin ve vücuttaki gelişmelerin hızlandırılması, hücrelerin sağ kalma oranındaki artma, hücrelerin düşük dozla önceden ışınlanma sonrasında yüksek doza karşı daha dirençli olması ve letal etkisinin önlenmesi sayılabilir (100, 101). Tüm bu belirtiler 200 mSv'dan daha düşük dozlar için geçerli olmaktadır. Radyasyon Hormezis deyimini, organizmanın kronik düşük dozlarda uyarılıp olumlu reaksiyon gösterecek şekilde işlevini yapmaya başlatılması anlamında kullanılmaktadır (100). Uyum Tepkisi (*Adaptive Response*) ise düşük dozlarda ışınlanma sonrasında yüksek doz radyasyonun genotoksik etkilerine karşı hücrel direncin kazanılmasıdır (23, 102).

Atakan (23)'ın belirttiğine göre radyasyonun olumlu etkileriyle ilgili önemli çalışmaların öncüsü Amerikalı Biyokimyacı T.D. Luckey, araştırmalarının sonuçlarında bir doz- etki bağıntısı önermiş ve buna göre radyasyonun biyolojik etkisinin, 200 mSv'lik dozun altında daha olumlu ve bu değerlerin üstünde ise olumsuz olduğunu ileri sürmüştür. Olumlu etkilerden olumsuza geçişte sınır değer olarak gördüğü 200 mSv'lik dozu ise, radyasyonun herhangi bir etkisinin görülmeceğini düşündüğü "Sıfır Eşdeğer Nokta" (*Zero Equivalent Point*) olarak nitelemiştir.

İyonlaştırıcı ışınların düşük dozlarda insanda olumlu etkilerinin olup olmadığı ile ilgili bilgiler ancak kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarla kazanılabilir. Özellikle farklı düzeylerdeki doğal radyasyonlarla yaşayan farklı

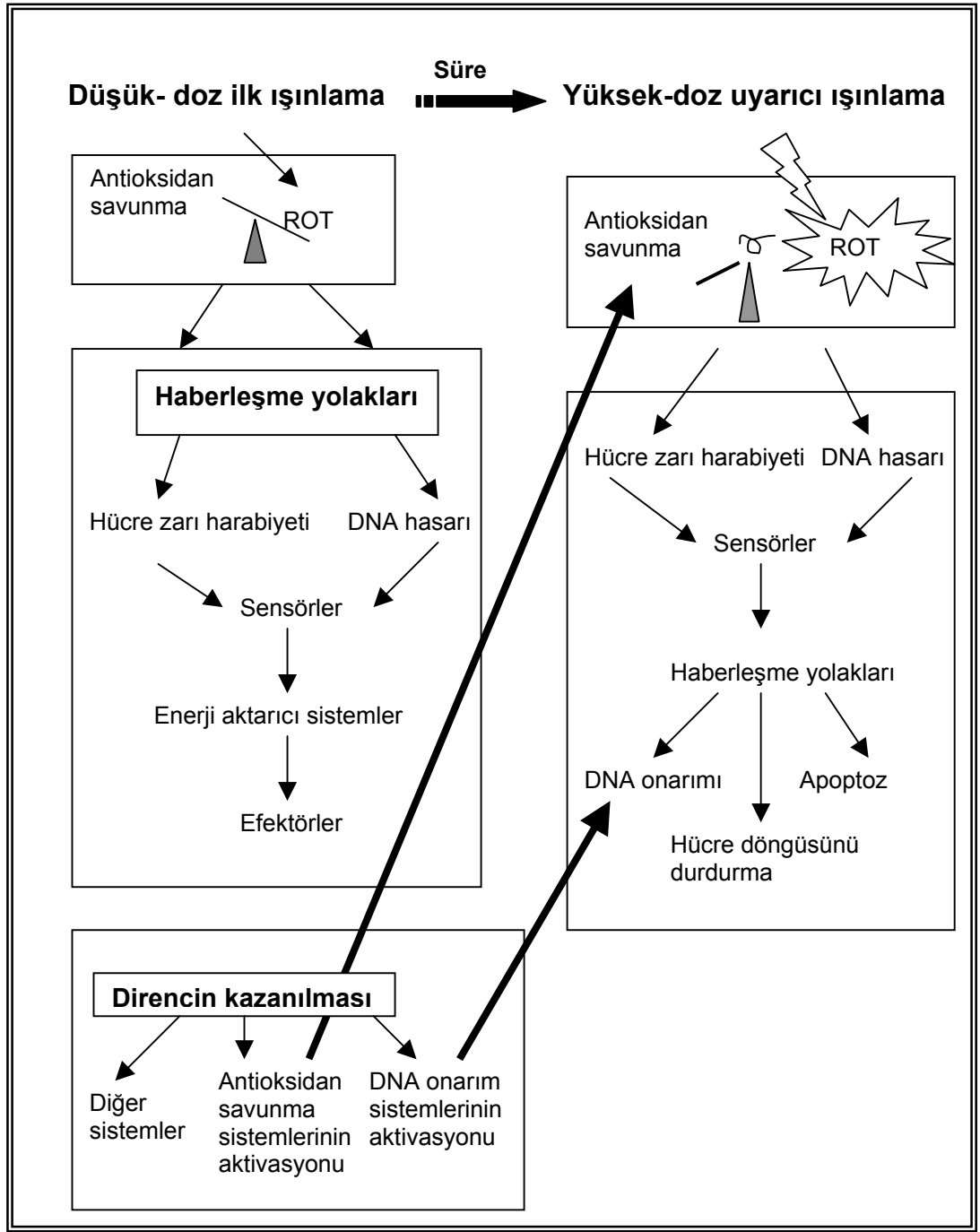
yörelerdeki insan kitleleri üzerinde yapılan bu çeşit çalışmalar önem kazanmaktadır. Bununla ilgili olarak dünyanın çeşitli yörelerinden gelen değerlerse birbirleriyle uyuşmamaktadır. Benzer biçimde, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde de çelişkili sonuçlar görülmektedir. Çoğunlukla insan vücudu dışında, insan kanındaki alyuvarlar üzerinde ayrıntılı bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Amaç ise, ışınlanma sonucunda hasara uğramış kromozom sayısını belirlemektir. Önceden ışınlanmış grupta, önceden ışınlanmamış gruba oranla belirgin derecede daha az kromozom hasarları görülmüştür (23).

Kronik düşük doz ışınlanmanın büyüme, ömür uzunluğu, immun cevap ve genetik hasar onarımı üzerindeki uyarıcı etkisini değerlendirmek zordur. Bununla birlikte, radyasyon-uyum tepkisi, ön ışınlanma ve uyarıcı radyasyon arasındaki optimum aralık ve optimum bir ön ışınlanma doz aralığı için gereksinime göre hormezisten farklıdır. Radyasyon- uyum tepkisi, biyolojik bir savunma tepkisi olup bazı koşullar altında tek düşük doz ışınlanma ile oluşturulur. Miura (99)'nın belirttiğine göre yeni olarak Rothkamm ve Lobrich, DNA çift iplik kırıklıklarının 1mGy'e kadar düşük ışınlanmayla oluştuğunu ve DNA onarım proteinlerinin çift iplik kırık bölgelerinin eksikliklerini giderdiğini gösteren 1mGy'e maruz kalmadan dolayı *γ-H2AX foci* oluşumunu bildirmişlerdir. Bu olgu, radyasyon- uyum tepkisinde ilk aşama olup önemsiz ya da kontrol altına alınmış oksidatif strese karşı biyolojik bir tepkinin oluşumunu gösterdiği bildirilmiştir (99).

Sonraki yüksek doza karşı koruyucu etkiler oluşturan düşük doz genotoksik stres ile oluşturulan uyum tepkisi, prokaryotlardan ökaryotlara birçok biyolojik sistemlerde gözlenmektedir (99). Prokaryotlarda daha önce yapılan çalışmalarda, alkilleyici maddelerin düşük seviyede bölünmüş dozlarına maruz kalan *Escherichia coli*'nin yüksek dozlarla oluşturulan letal ya da mutajenik etkilere karşı dirençli hale geldiği gösterilmiştir (99, 103). İlk ışınlanmaya karşı ortaya çıkan radyo-koruyucu etki, yeşil alglerde (*Chlamydomonas reinhardtii*), eğreltiotunun sporlarında (*Osmunda regalis*), *Saccharomyces cerevisia* mayasında ve *Vibrio cholera* bakterisinde de tanımlanmıştır (99).

Miura (99)'nın belirttiğine göre Olivieri ve ark., memeli hücrelerinde uyum tepkisini bildirmişlerdir ve insan lenfositlerinde radyoaktif timidin'in düşük konsantrasyonlarına maruz kalmanın, daha sonraki yüksek dozlarda ışınlanma sonucunda kromozom aberasyonlarını azalttığını tespit etmişlerdir. O zamandan beri çeşitli uyum tepkileri, hücre yaşamı, kromozom aberasyonu, mikroçekirdek sıklığı, gen mutasyonları, apoptoz ve hücre büyümesi gibi birçok *end points*'ler için gözlenmiştir. Ayrıca, tüm vücut ışınlanması için, düşük dozlarda ön ışınlanma sonraki uyarıcı ışınlanmaya karşı radyo-koruyucu bir etkiyi oluşturmaktadır (99).

Bununla birlikte, bu farklı koşullar altında uyum tepkisine neden olan moleküler mekanizma aydınlatılmamıştır (23, 104). Şekil 2.9'da olduğu gibi, primer ışınlanma, redoks dengesizliğine yol açabilir. Bu ise çeşitli savunma sistemlerini oluşturan haberleşme yollarının aktivasyonuna neden olur ve yüksek doz uyarıcı ışınlanmaya radyo-direncinin kazanılması ile sonuçlanır. Çeşitli savunma sistemlerini oluşturmak için primer ve uyarıcı ışınlanma arasındaki aralar bu prosesler için gereklidir. *Drosophila oocytes*'de DNA onarım sistemleri radyasyon-uyum tepkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, uyum tepkisinin düşük doz ön ışınlanmadan dolayı DNA onarım mekanizmalarının oluşmasının bir sonucu olması muhtemeldir. Bununla birlikte, antioksidan savunma sistemleri ve stres-tepki proteinleri dahil diğer sistemler radyo-koruyucu etkilerden sorumlu primer faktörler için de adaydır (99).



Şekil 2.9. Radyasyon uyum tepkisinin mekanizması. Düşük-doz ilk ışınlanma, redoks homeostazında dengesizliğe yol açmaktadır ve redoks-duyarlı haberleşme yollarını tetiklemektedir. Bunun sonucunda, DNA onarımı ve antioksidan savunma sistemlerini içeren biyolojik savunma sistemleri uyarılmaktadır. Bu uyarılma ile daha sonraki yüksek-doz ışınlanmaya karşı direnç kazanılmaktadır. Daha sonraki yüksek- doz ışınlanma çeşitli hücresel hasarlara yol açmasına rağmen, ilk düşük- doz ışınlanma ile radyasyona kazanılan direnç sayesinde yüksek dozun neden olduğu genotoksik veya epigenotoksik hasarları azaltmaktadır (99).

2.3.1. Radyasyon-Uyum Tepkisinde Önemli Faktörler

Radyasyon-uyum tepkisindeki çeşitli faktörler, çeşitli deneysel modellerin kullanımı sonucu olarak bildirilmektedir. Bu faktörler şöyle sıralanacak olursa (99),

- a. DNA onarım sistemleri,
- b. Hücre döngüsü düzenleme sistemleri,
- c. Antioksidan savunma sistemleri,
- d. Moleküler şaperon (*chaperone*) veya stres- tepki proteinleri,
- e. Hücre içi haberleşme sistemleri

a. DNA Onarım Sistemleri

Uyum tepkisinin en önemli faktörleri, DNA onarım sistemleridir. *ADP-riboz* polimer sentezi, alkilleyici maddeler gibi genotoksik bileşiklerle oluşturulan DNA hasar onarımında gereklidir. Bu nedenle, *poli ADP-ribozilasyon* radyasyon uyum tepkisinde önemli bir rol oynayabilir. Miura (99)'nın belirttiğine göre Ikushima, *poli ADP-riboz polimeraz* inhibitörü 3-aminobenzamid ile inhibe olan radyoaktif timidinin birleştiği *Chinese hamster V79* hücrelerinde radyasyon-uyum tepkisini bildirmiştir. Kleczkowska ve Althaus (105), düşük doz adaptasyonda *poli ADP ribozilasyon* sisteminin tepkisini test etmişlerdir. *Poli ADP-riboz* oluşumu, düşük-doz adapte olmuş hücrelerde artmakta ve bu nedenle *PARP*'ın DNA hasarına neden olan olaylardan hücreleri koruyan bir yolağın parçası olduğu önerilmektedir (99).

b. Hücre Döngüsü Düzenleme Sistemleri

Miura (99)'nın belirttiğine göre Zhou ve arkadaşları, insan lenfoblastlarında radyo-adaptasyon ile ilişkili gen ifadesindeki değişiklikleri test etmişler ve adapte olmuş hücrelerde *CDC16 gen* regülasyonunun, uyarıcı ışınlamadan sonra adapte olmamış hücrelere göre daha hızlı oluştuğunu tespit etmişlerdir. *CDC16 proteini* anafaz ilerletici kompleks (*APC*)'e ait olduğundan mitoz sırasında hücre gelişiminde bir rol oynar, radyasyona uyum sağlamış hücreler uyarıcı yüksek dozdan sonra adapte olmamış hücrelere göre erkenden tutulurlar. Bu olgu, adapte olmuş hücrede

DNA hasarını daha hızlı onarımına izin vermekte ve sonraki ışınlanmaya karşı direncin oluşması ile sonuçlanmaktadır (99).

c. Antioksidan Savunma Sistemi

İyonlaştırıcı radyasyon oksidatif stres nedenlerinden biri olduğundan, radyo-koruyucu tepkinin sadece DNA onarım ve hücre döngüsü regülasyonuna değil aynı zamanda antioksidan savunma sistemlerine de bağlı olduğu muhtemeldir. Bravard ve arkadaşları (106), düşük-doz ve/ veya sonraki yüksek-doz ışınlanmadan sonra antioksidan enzimlerin aktivitesini bildirmişlerdir. Adapte olmuş ve adapte olmamış *AHH-1* lenfoblast hücrelerinde, CuZn-SOD (SOD1), MnSOD (SOD2), katalaz, Se bağımlı glutatyon peroksidaz (Se-GPx), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini test etmişler ve uyarıcı dozdan 1 veya 3 saat sonra SOD2, GST, Se-GPx ve katalazın aktivitelerinin adapte olmuş hücrelerde adapte olmamış hücrelere göre biraz daha artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Uyarıcı dozdan sonra bazı antioksidan enzimlerin aktivitesindeki artış nedeniyle, ROT hızlı bir şekilde temizlenmekte ve sonuçta hücre hasarı az olmaktadır. Bununla birlikte, bu antioksidan savunmaların makul değişimlerinin, *AHH-1* lenfoblastların radyasyona uyum kazanmasının temelinde yatan koruyucu mekanizmasına kısmen katkı sağladığını bildirmişlerdir. Sıçan gliyal hücrelerinde düşük- doz ve sonraki yüksek-doz ışınlanmadan sonra katalaz, Se-GPx, GR aktiviteleri ve glutatyon içeriği test edilmiş, katalaz, Se-GPx, GR aktiviteleri ve glutatyon içeriğinin anlamlı olarak artmadığını gözlemlemişlerdir. Bu nedenle antioksidan savunmalar, gliyal ve *AHH-1* hücrelerinde radyasyon uyum mekanizmasına yalnızca kısmi olarak katkı sağlamaktadır.

Endojen bir antioksidan içeriği düşük doz radyasyonla artmaktadır. Hücrel redoks reaksiyonunu düzenlemede gerekli anahtar bir protein üreten *Thioredoxin geninin* ekspresyonu insan lenfositlerinde düşük-doz gama radyasyonu (0,25 Gy) ile artmaktadır.

MnSOD'un oluşumu aracılığı ile redoks değişimi, antioksidan aktiviteden ziyade uyum tepkisinde önemli bir rol oynayabilir. Gou ve

arkadaşları (107), bölünmüş dozlardaki iyonize radyasyona maruz kalmanın ardından insan karsinoma hücrelerinde radyo-direncini ve gen ifadesini test etmişler ve bölünmüş dozdaki ışınlanmadan sonra MnSOD'un oluşumunun, stres-tepki genleri ve radyasyon uyum tepkilerinin yeniden düzenlenmesi ile sonuçlanan redoks değişimlerine yol açtığını ileri sürmüşlerdir.

d. Moleküler Şaperon (*Chaperone*) veya Stres-Tepki Proteinleri

Stres olayları, oluşan stres ile temelde ifade edilen olmak üzere iki sınıfa ayrılabilen Isı Şok Proteinlerinin (*Heat Shock Proteinleri, HSPs*) ifade edilmesine neden olur. Temelde ısı şok proteinleri, oluşmaya başlayan proteinin katlanması, lizozomlara proteinlerin hedeflenmesi ve şaperonların yerine getirdiği diğer fonksiyonları içeren hücresel proteinlerin yapısını kontrol eden işlemlerde görev alırlar. İndüklenebilen ısı şok proteinler, ısı, ağır metaller, oksidatif stres ve radyasyon gibi streslere karşı tepki olarak üretilirler ve sitoprotektif olarak işlev görürler. Isı şok proteinlerinin transfer olduğu hücreler düşük doz radyasyona karşı uyum tepkisini kazanırlar. Bu sonuçlar, HSP ailesinin bazı üyelerinin radyasyon uyum tepkisinde gerekli olduğunu önermektedir. Miura (99)'nın belirttiğine göre Park ve arkadaşları, HSP 70'e atfedilen radyo-direncin PKC aktivitesinin artan düzeyleriyle ilişkili olduğunu önermektedirler.

e. Hücre İçi Haberleşme Sistemleri

Geçit-bağlantı noktaları (*Gap-Junctions*), küçük sulu kanalların kümелendiği yer olup ışınlanmış ve ışınlanmamış hücreler arasındaki ikinci haberciler, iyonlar ve küçük metabolitlerin doğrudan hücreler arası değişimine izin verilmesiyle *bystander* etkiye aracılık ederler. Miura (99)'nın belirttiğine göre Ishii ve Watanabe, geçit-bağlantı noktalı hücrelerarası iletişimi regüle eden veya inhibe eden Ca^{+2} iyonu ya da 12-O-tetradekanoil-forbol-13-asetat (TPA) içeren ortamda kültürlenmiş insan embriyonik hücreleri kullanılarak yapılan deneyler sonucu gözlenen *bystander* etki kadar radyasyon-uyum tepkisinde bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak denilebilir ki, olumlu etkiler ve uyum tepkisi kuramları ile ilgili bugüne kadar elde edilen bulgular, bu konuda daha derin ve kapsamlı

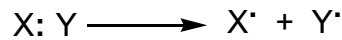
araştırmaların yapılmasını gerektirmektedir. Vücut dışında yapılan biyolojik deneylerdeki dar sınır koşulları ve biyolojik değişimler bu konulardaki genellemeleri önlemektedir (23).

2.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri

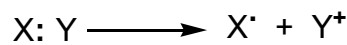
Bir serbest radikal bir veya birden çok çiftlenmemiş elektron taşıyan atom veya molekül olarak tanımlanabilir. Bu atom veya molekül, çiftlenmemiş elektronunu bir başka moleküle vererek veya başka bir molekülden elektron alarak daha kararlı hale gelme eğilimindedir. Böylece serbest radikaller son derece reaktif özellik taşırlar (108, 109). Atomlardaki elektronlar, yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur (110).

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (110):

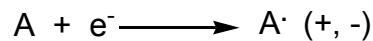
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün **homolitik yıkımı** sonucu oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün **heterolitik** olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesiyle oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler ve biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar.

Serbest radikaller, hücrelerde içsel (*endojen*) ve dışsal (*ekzojen*) kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar.

İçsel serbest radikal kaynakları

- Mitokondriyel elektron transport zinciri,
- Mikrozomal elektron transport zinciri,
- Oksidan enzimler,
- Fagositik hücreler,
- Oto-oksidasyon tepkileri (Fe^{++} , epinefrin).

Dışsal serbest radikal kaynakları

- İyonlaştırıcı radyasyon ve ultraviyole ışık,
- Sigara dumanı,
- Parasetamol gibi ilaç toksikasyonları,
- Bleomisin, doksorubisin gibi antineoplastik ajanlar,
- Parakuat, alloksan gibi redoks potansiyeli olan kimyasal maddeler.

Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (110, 111).

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde elektron alıcı moleküllerdir. Serbest radikallerden aktif oksijen türevlerine kısaca **oksidanlar** denir. Üzerinde en çok durulan oksidanlar; süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali ($\text{HO}^\cdot$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl) ve singlet oksijen (singlet O_2) gibi reaktif oksijen türleri (ROT) ile nitrik oksit (NO) radikalidir. Bunların tümü fizyolojik olaylarda rol alırlar veya fizyolojik süreç esnasında üretilirler. NO , endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak bilinmektedir ve başlıca düz kas gevşemesinden sorumlu biyolojik ve fonksiyonel bir moleküldür, fakat bu molekülün O_2^- ile reaksiyon vererek sitotoksik özellik gösteren bir molekül olan peroksinit oluşturduğu hakkında çeşitli veriler mevcuttur (112).

Oksidanlar çeşitli biyolojik reaksiyonlarda önemli roller üstlenirken, aynı zamanda da bir çok hastalıkların patojenezinde etken oldukları hakkında veriler mevcuttur. Canlıda değişik patolojilere yol açan serbest radikaller, normal hücresel biyolojik olaylar esnasında ve makrofajlar tarafından üretilirler. Ksenobiyotikler de bir serbest radikal kaynağı olabilirler. Ksenobiyotiğin ya kendisi oksidandır ya da oksidan molekül oluşumuna aracılık eder (112).

Oksidanların sebep olduğu hasarların mekanizması oldukça karmaşıktır. Hedef moleküllerden elektron alma yetenekleri nedeniyle oksidanlar, bu hedef yapının yapısını ve/veya fonksiyonunu değiştirebilir. Bu şekilde oksidanlar hücre membranını, genetik materyali (DNA, RNA gibi) ve değişik enzimatik olayları etkileyerek hücre hasarı yapabilirler. Oksidanlar aynı zamanda bağ dokusu komponentleri, proteazlara karşı koruyucu doku komponentleri olan antiproteazlar ve hücreler arası haberleşme ajanları gibi ekstrasellüler bölgeyi de etkileyebilirler (112, 113).

Bu oksidanlar organizmada sitoplazmik, mitokondriyal ve ekstrasellüler formları olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (Se-GPx) gibi enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutatyon (GSH), metiyonin, vitamin E ve vitamin C gibi antioksidanlar tarafından yıkılırlar (112, 113).

Bugün kimya ve biyolojide pek çok serbest radikal mevcuttur. Reaktif oksijen radikalleri, artan oksijen parsiyel basıncı sonucu konsantrasyona bağımlı olarak birçok hücre türünde ve özellikle alyuvarlar, damar endotel hücreleri ve iltihap hücrelerinde artmış miktarlarda oluşur.

Serbest radikallerin hücredeki zararlı etkileri

- Sitoplazmik membranın ve hücre içi organel membranının lipidlerinin peroksidasyonuna ve membran permeabilitesinin artmasına,
- Enzimlerin ve sitostrüktürel proteinlerin sülfidril gruplarının oksitlenmesine ve çapraz bağlanmasına,
- Enzimlerin inaktivasyonuna, bu arada antiproteazların inhibisyonu sonucu proteolitik enzimlerin aktivasyonuna,

- DNA yapısının bozulmasına ve kırılmasına (mutasyona) ve mukopolisakkaritlerin depolimerizasyonuna neden olurlar.
- Ayrıca proteoglikan ve glikozaminoglikan moleküllerinde de oksidatif zedelenme yaparlar.
- Hücrede iyon transportunu ve transmembranal potansiyeli bozarlar.

Radikal oluşma hızının derecesine, antioksidan savunma mekanizmalarının etkinlik derecesine ve diğer özelliklere göre, hücre türlerinin reaktif oksijen radikallerinin toksisitesine duyarlılığı farklıdır (114, 115).

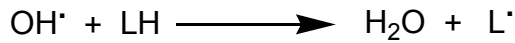
Oksidanlar ve insan hastalıkları arasındaki ilişki oksidan ve antioksidan arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengede oksidanlar lehine bir artış **oksidatif strese** neden olur ve patofizyolojik olaylarla sonuçlanan **oksidatif hasar** ortaya çıkar. Vücutta oksidanların artması veya antioksidanların azalması sonucu oksidanlar normal biyolojik makromoleküllerle kolaylıkla etkileşebilecektir. Bu etkileşim kritik moleküllerde ve yeterli şiddette meydana geldiğinde doku harabiyeti oluşabilecektir (112).

2.4.1. Lipit Peroksidasyon

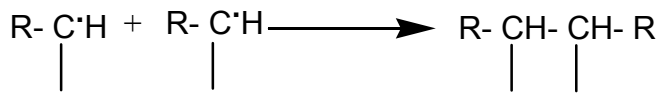
Biyomembranlar ve hücre içi organeller (mitokondri, endoplazmik retikulum), membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin varlığı dolayısıyla oksidatif ataklara duyarlıdırlar. HO'nin membran fosfolipitleri komponentlerinden olan çoklu doymamış yağ asitleri üzerindeki etkisi, hücresel oksidatif hasarda başlıca etkin faktör olarak yorumlanmaktadır (109, 116). Biyolojik membranların başlıca bileşeni lipit ve protein olup, protein içeriği de membran fonksiyonuna göre değişmektedir. Hayvansal hücre membranındaki lipitlerin çoğu fosfolipit yapısında olup bunlar içinde en sık bulunanı lesitin (fosfatidilkolin)'dir. Bazı membranlar, özellikle plazma membranı, önemli miktarda sfingolipit ve kolesterol içerir. Hayvan hücrelerinde membran lipitlerinin yağ asiti yan zinciri, 14-24 karbonlu dallanmamış karbon zincirleri ihtiva eder. Membran lipitlerinin yan zincirini oluşturan başlıca yağ

asitleri; palmitik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit, linolenik asit, araşidonik asit, gliserol, sfingozin ve inozitoldür (112, 117).

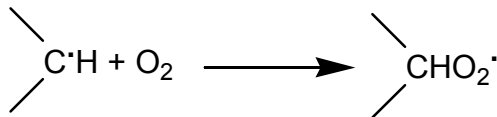
$\text{HO}^\cdot$, bir yağ asitinin (LH) metilen kısmından bir hidrojen atomu kopararak lipit radikali ($\text{L}^\cdot$) oluşturur (109, 116, 118, 119). Bu safha lipit peroksidasyonun başlama safhasıdır. Lipit peroksidasyon reaksiyonu şekil 2.10'da görülmektedir.



Bu reaksiyon hem zar lipitleri hem de besinsel yağlar için geçerlidir. Bu nedenle gıdaları korumak için iyonize edici radyasyon kullanılması bir sakınca olarak görülmektedir. Oluşan karbon radikalleri ($\text{R-CH}^\cdot$) kendilerini stabilize etmek için yeniden moleküler düzenlemeye giderek konjuge dienleri oluştururlar.



Konjuge dienler aerobik ortamda O_2 ile reaksiyona girerek bir peroksil veya diğer adıyla peroksi radikalini oluştururlar ($\text{ROO}^\cdot$ veya $\text{RO}_2^\cdot$).



Peroksil radikalinin oluşması önemlidir, çünkü komşu olan başka bir lipit molekülünden hidrojen atomu koparıp lipit hidroperoksit veya diğer adıyla lipit peroksit oluştururken geride yeni bir lipit radikali oluşur ki, bu safha ilerleme safhasıdır.

Yeni oluşan karbon radikali oksijenle reaksiyona girerek başka bir peroksil radikalini oluşturur ve böylece oluşan lipit peroksidasyon zincir reaksiyonu şeklinde devam eder. Lipit hidroperoksite bazen kısaltılmış olarak

lipit peroksit denildiğinden bahsedilmişti, ancak bu kısa isim için siklik peroksitler de girmektedir, çünkü peroksi radikalının alternatif bir ürünü de siklik peroksitlerdir. Sonuç olarak bu ürünlerden, ortamda bulunan demir gibi metal iyonları katalizörlüğünde, malondialdehit (MDA)'lerin de içinde bulunduğu aldehitler, hidrokarbonlar (pentan gibi) ve polimerizasyon ürünleri meydana gelir (118, 120).

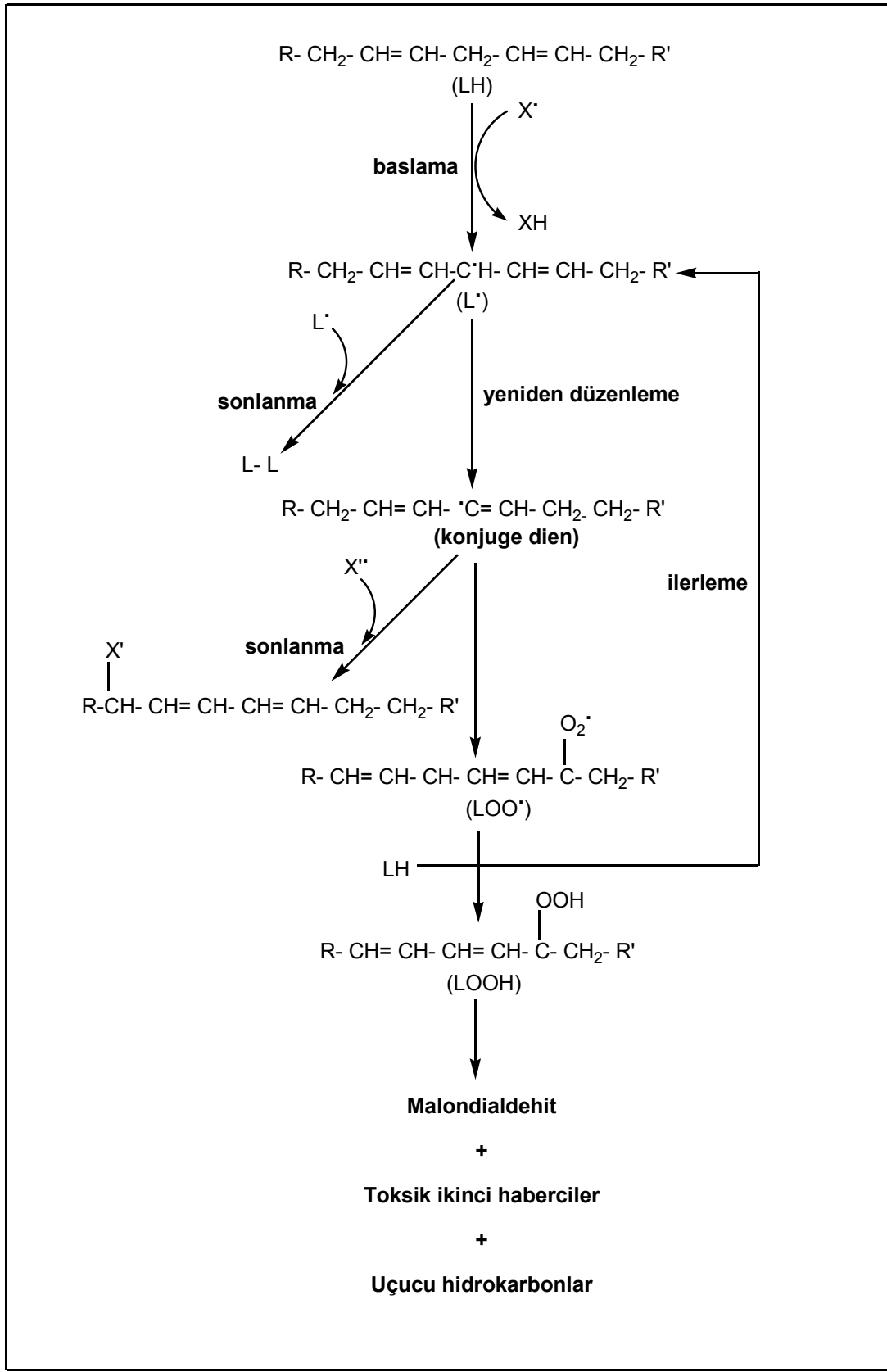
Çoklu doymamış yağ asitleri; hücre membranı, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi hayati organeller için gereklidir. Bunların yapısal bozulmaları hücresel fonksiyonlar için çok önemli sonuçlar doğurabilir. Peroksidasyon reaksiyonları serbest radikallerin başlıca etkisi olarak düşünülmektedir (121).

Membrana bağlı enzim destekleyicisi olan çoklu doymamış yağ asitleri oksijen radikalleri tarafından oluşturulan peroksidatif hasara karşı çok duyarlıdır. Membran lipidlerinin peroksidasyona uğraması ile membran fonksiyonu bozulur, lizozomal frajilite artar, mikrozomal enzimlerde değişiklikler meydana gelir, membran daha da sertleşir ve akışkanlığı azalır. Membrandaki iyon pompaları ve geçirgenlik değişir. Membran çoklu doymamış yağ asitleri zincirindeki alfa metilen gruplarından bir H^+ atomu uzaklaşması ile başlayan reaksiyon, lipit hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesi ile sona ermektedir. Bu aldehit grubu bileşiklerden biri olan malondialdehitin ölçüm yöntemi, lipit peroksidasyonun tespitinde en sık kullanılan yöntemdir.

Lipit peroksidasyonun yapısal hasara yol açmasının yanı sıra günümüzde bunun tersi yapısal hasarların da lipit peroksidasyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Hücre ve doku harabiyetinden sonra geçiş metal iyonları ortama bol miktarda salınır. Bununla beraber siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzim aktivasyonları lipit peroksidasyonunu hızlandırır. Sonuçta doku hasarı daha da şiddetlenir. Böylece bu hücrelerde anioksidan mekanizma zayıflar (114, 122, 123).

Radikaller, aldehitler ve diğer lipit peroksidasyon ürünleri membran proteinlerinde ciddi hasarlara yol açarlar. Karaciğer veya eritrosit membranlarının, peroksidasyonunun membranda yüksek moleküler kütleli

protein agregatları oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Bunun sonucu olarak hepatosit membran permeabilitesi artmakta, hepatositler ölmekte ve eritrositler parçalanmaktadır. Genel olarak lipid peroksidasyon, membranın akışkanlığını azaltır, normalde hücre içine geçemeyen maddelerin membrandan hücre içine girişlerini arttırır (Ca^{+2} iyonu gibi), membrana bağlı enzimleri inaktive eder, protein sentezini inhibe eder, DNA replikasyonunu önler ve mitokondriyal solunumu durdurur. Membranda yağ asiti yan zincirinin devamlı olarak aldehitler ve pentan gibi hidrokarbon üretmesi membran bütünlüğünün tamamen kaybolmasına yol açar. Bu yolla lizozom membranlarının yırtılmasıyla hidrolitik enzimler hücrenin geri kalan kısmına boşalır ve hasarın artmasına yol açar. Eritrosit membranının lipid peroksidasyonu, eritrositin kapillerlerden geçerken şekil değiştirme ve sıkışma yeteneğinin kaybolmasına yol açar ve sonuçta hemolize neden olur (112).

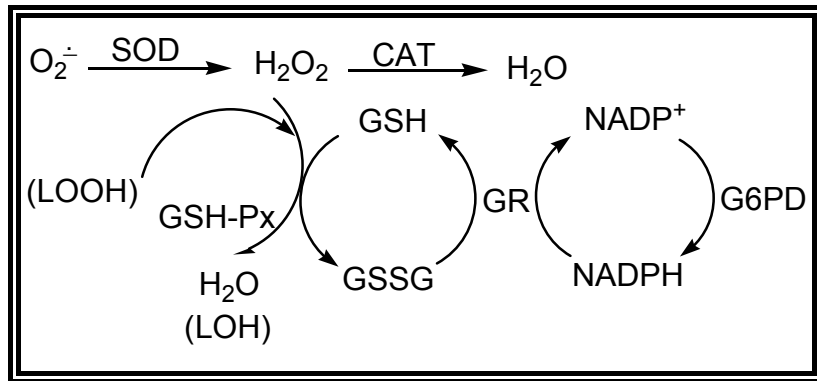


Şekil 2.10. Lipit peroksidasyon reaksiyonu.

2.4.2. Serbest Radikallere Karşı Koruyucu Sistemler

Canlı organizmada normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması oksidatif stres olarak adlandırılır (124). Normal fizyolojik şartlarda serbest radikal ürünleri ve peroksitler etkili antioksidan sistemler tarafından dengelenir. Bu antioksidan moleküller serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde ve dolayısıyla oksidatif hasarın önlenmesinde oldukça önemlidirler (125, 126).

Hücreler oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik olan antioksidan sistem ve moleküllerle korunurlar. Hücresel seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olan antioksidan enzimler arasında SOD, katalaz (CAT), selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (Se-GPx) ve selenyum bağımsız GPx olan glutatyon S-transferaz (GST) bulunur. Bu birincil enzimlerden başka dolaylı olarak antioksidan sistem içinde yer alan glutatyon redüktaz (GR) ve G6PD enzimleri de vardır ve bunlara ikincil olan antioksidan enzimler denilmektedir. Bu enzimler ve yer aldıkları reaksiyonlar toplu olarak şekil 2.11’de görülmektedir (112).



Şekil 2.11. Antioksidan savunma mekanizması. LOOH: lipid hidroperoksit; GSH: indirgenmiş glutatyon ve GSSG: oksitlenmiş glutatyon.

2.4.3. Biyolojik Sistemlerdeki Enzimatik Antioksidanlar

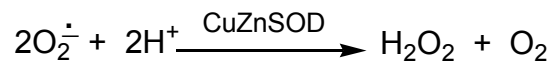
Süperoksit Dismutaz (SOD)

a. Bakır Çinko İçeren Süperoksit Dismutaz (CuZn-SOD)

Bugüne kadar ökaryotik hücrelerden izole edilen tüm CuZn-SOD enzimlerinin moleküler kütlesi 32000 civarındadır ve iki protein alt ünitesi içerir. Bu iki alt üniteden birisi bir Cu^{+2} ve bir Zn^{+2} iyonu içeren aktif kısmı oluşturmaktadır. 21 nolu kromozomda lokalizedir.

CuZn-SOD enzimi çok kararlı bir enzimdir ve kolaylıkla izole edilebilir. Bu enzimi eritrositten pürifiye etmek için eritrositler lize edilir, kloroform ve etanol ilavesiyle hemoglobin ayrılır, enzim organik faza geçer ve bu fazın daha sonra soğuk aseton ile muamelesiyle enzim çöker ve iyon değiştirici kromatografi ile daha da saflaştırılır. Birçok enzim bu işlemlere dayanamaz. CuZn-SOD enzimi ısıya karşı da oldukça dirençlidir (112).

CuZn-SOD enzimi, süperoksit detoksifikasyonunda anahtar bir enzimdir ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'ni H_2O_2 'e dönüştürür. Bu detoksifikasyon iki tarafı keskin kılıç gibidir, bir taraftan $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'i yıkarak detoksifiye etmekte öbür taraftan yine güçlü bir oksidan olan H_2O_2 üretmektedir (120). Vücuttaki tüm sistemler bir uyum içerisinde işlediği zaman oluşan H_2O_2 de daha sonra bahsedilecek olan katalaz enzimi aracılığıyla detoksifiye edilecektir.



CuZn-SOD enzimi, bu reaksiyonla $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'ni yıkarak metal iyonları katalizörlüğünde H_2O_2 ile reaksiyon verip $\text{HO}^{\cdot}$ oluşumunu da önlemektedir (127).

Siyanür tam olarak CuZn-SOD enzimi inhibitörüdür. Bu enzimler aynı zamanda dietilditiyokarbamat adlı bileşik tarafından da uzun süreli inkübasyonla inaktive edilir.

CuZn-SOD enziminin çoğunluğu hücre sitozolünde bulunmakta, aynı zamanda lizozomlarda, mitokondrinin iç ve dış membranları arasında ve çekirdekte bulunmaktadır (127).

b. Mangan İçeren Süperoksit Dismutaz (Mn SOD)

İlk kez E.coli'den izole edilen Mn-SOD'ın, CuZn-SOD'dan tamamen farklı olduğu ortaya konulmuştur. Bu enzimin mavi-yeşil yerine pembe renkli olduğu, moleküler kütlesinin 40000 olduğu, siyanür ve dietilditiyokarbamat ile inhibe olmadığı, kloroform-etanole karşı dayanıksız olduğu ve aktif bölgesinde Mn^{+3} içerdiği ortaya konulmuştur (128).

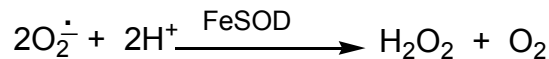
Memeli eritrositleri Mn-SOD içermemektedir. Sıçan karaciğerinde total SOD'ın % 10, insan karaciğerinde ise daha fazlası Mn-SOD'dır. Bakır alımı kısıtlanan durumlarda Mn-SOD sentezi artmakta, tam tersi olarak Mn alımı kısıtlanan durumlarda da CuZn-SOD aktivitesi artmaktadır. 6 no'lu kromozomda yer alır. Yüksek organizmalardan elde edilen Mn-SOD enzimlerinin hepsi dört protein alt ünitesine sahiptir (128, 129).

Mn-SOD enzimi başlıca mitokondri matriksinde yerleşmiştir, bununla birlikte mitokondri dışında da bulunmaktadır (120, 130).

c. Demir İçeren Süperoksit Dismutaz (Fe-SOD)

Fe-SOD genelde iki protein alt ünitesi içerir, her protein molekülünde bir veya iki demir iyonu bulunur. Enzim normal halde iken Fe iyonu +3 değerliklidir. Bu enzim de siyanür ile inhibe edilemez. Fe-SOD da aynı şekilde $O_2^{\cdot-}$ 'ni H_2O_2 'ye katalizleyen reaksiyonlarda rol oynar ancak reaksiyon hızı diğer tip SOD'lara göre yavaştır (127).

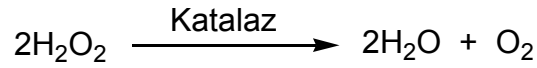
Fe-SOD enzimi hücre matriksinde bulunur. Fe-SOD da aynı dismutasyon reaksiyonunu yürütür fakat diğer tip SOD'lara göre biraz daha yavaş olur.



Henüz hiçbir hayvan dokusunda Fe-SOD'un varlığı tespit edilmemiştir, fakat Ginkgo biloba, domates ve hardal yaprağı gibi bazı yüksek bitkilerde bulunmuştur (120).

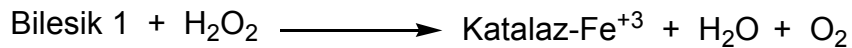
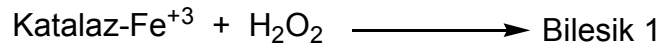
Katalaz

H₂O₂, biyolojik sistemler için zararlıdır ve HO· oluşumunu artırır. Bu yüzden oluşan H₂O₂'in uzaklaştırılması hücreler için avantajdır. Bu amaçla hücre içinde H₂O₂'i yıkan enzimlerden birisi katalazdır. Katalaz (hidrojen peroksit oksidoredüktaz), hidrojen peroksitin suya redüksiyonunu sağlar. Aşağıdaki reaksiyonla H₂O₂'i yıkar (120).



Birçok aerobik hücreler katalaz içerirler. Katalaz, hayvanlarda tüm vücut organlarında bulunur ancak özellikle karaciğer ve eritrositlerde yoğunlaşmıştır. Beyin, kalp ve iskelet kasında az miktarda bulunmaktadır, kaslar arasında da farklı aktivitede olmaktadır (112).

Saflaştırılan katalazların çoğu dört protein alt ünitesi içerir ve bu alt ünitelerin her birisi aktif kısmında bir "hem" grubu (Fe⁺³-protoporfirin) bulundurmaktadır. Her alt ünite aynı zamanda bir molekül NADPH içerir ki, bu molekül enzimi stabilize etmektedir. Katalazın reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir:



Burada Bileşik 1'in tam yapısı bilinmemektedir.

Katalaz aktivitesi azid veya siyanürle inhibe edilmektedir, aynı zamanda bu inhibitör diğer birçok enzimleri de inhibe eder. sirkülasyon enzimi değildir, plazma yarı ömrü sadece dakikayla ifade edilir (117, 131).

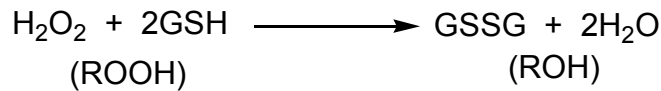
Katalaz enzimi, H_2O_2 mevcudiyetinde bazı peroksidaz tipi reaksiyonları da yürütür ve böylece bileşik 1, metanol ve etanol gibi alkollerin aldehyitleri olan formaldehit ve asetaldehide oksitler (120).

Hayvan ve bitkilerde katalaz enzimi başlıca peroksizomlarda yer alır. Bununla birlikte kobay gibi bazı hayvanlarda bir miktar peroksizomal olmayan katalaz da mevcuttur. Mitokondri, kloroplastlar ve endoplazmik retikulum da az miktarda katalaz bulunabilmektedir (112).

Selenyum Bağımlı Glutatyon Peroksidaz (Se-GPx)

Se-GPx enzimi ilk kez 1957 yılında Amerika'da G. C. Mills tarafından hayvan dokusunda keşfedilmiştir. Genellikle yüksek bitkilerde ve bakterilerde bulunmamasına rağmen, bazı alg ve funguslarda bulunduğu bildirilmiştir. Bu enzimin substratı küçük molekül ağırlıklı bir tiyol bileşiği olan GSH'dur (120, 132). Serbest glutatyonun büyük çoğunluğu GSH şeklinde bulunur, az bir kısmı ise okside glutatyon (GSSG) halindedir ve normalde GSH/GSSG oranı yüksektir.

Se-GPx, aşırı H_2O_2 mevcudiyetinde GSH'un GSSG'a oksidasyonunu katalize eder ve bu arada H_2O_2 de suya dönüştürülerek detoksifiye edilmiş olur.

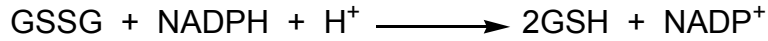


Bu enzim karaciğerde yüksek; kalp, akciğer ve beyinde orta, kasta düşük aktivitede bulunur. Dört protein alt ünitesinden oluşan tetramerik bir enzimdir. Molekül ağırlığı yaklaşık 85000'dir. Sitozol ve mitokondride bulunan bir enzimdir. Se elementi selenosistein şeklinde olup normal sisteindeki sülfür yerinde Se bulunur (R-SH yerine R-SeH) (112).

Se-GPx'ten başka fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGPx) vardır ve sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipit hidroperoksitlerini alkollere indirger. Membranlara bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman membranın peroksidasyona karşı korumasını sağlar. Başka bazı peroksidazlar da vardır (112, 117, 133).

Glutasyon Redüktaz (GR)

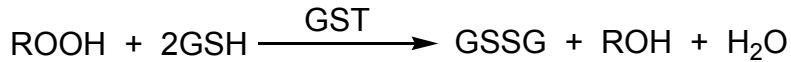
Se-GPx tarafından H_2O_2 veya diğer lipit peroksitlerin indirgenmesi sırasında GSH, GSSG'a dönüşür, bu okside formun tekrar redükte forma dönüşerek reaksiyonlarda kullanılması gereklidir, çünkü organizmanın GSH deposu sınırlıdır. İşte GR enzimi NADPH varlığında bu indirgeme olayını yürütmektedir (134).



GR enzimi iki protein alt ünitesi içerir ve her bir alt ünite aktif bölgesinde FAD bulundurulur. Muhtemelen NADPH, FAD'i indirgemekte ve bu FAD'deki elektronlar da GSSG'daki disülfür (-S-S-) köprüsüne aktarılarak disülfür bağı kırılmakta ve molekül GSH haline dönüştürülmektedir (112, 126).

Glutasyon S-Transferazlar (GST)

GST'ler iki protein alt biriminden oluşan bir enzim ailesidir ve ilk defa 1961 yılında tanımlanmışlardır. Bu enzimler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmakta olup her geçen gün yeni tip izoenzimleri tespit edilmektedir. Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit peroksitlere (ROOH) karşı GST'ler Se-bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi göstererek bir antioksidan etkinlik sergilerler (112).



GST'ler antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Hem, bilirubin ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddeleri geri dönüşlü şekilde bağlayarak bunların hücre içi transportunda görev alırlar. Azo boyar karsinojenler gibi bazı güçlü alkileyici maddelere doğrudan bağlanarak hücre protein ve makromolekülleri bu ajanların etkisinden korurlar (117).

Bugün GST'ların üç sitozolik ve bir de mikrozomal olmak üzere dört tipi mevcuttur. Sitozolik GST'lar izoelektrik noktaları ve molekül ağırlıklarına göre α (bazik) (molekül ağırlığı 26000), π (asidik) (molekül ağırlığı 24800) ve μ (nötral) (molekül ağırlığı 26700) diye adlandırılır.

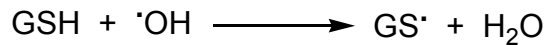
2.4.4. Biyolojik Sistemlerdeki Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Glutasyon (GSH)

GSH (L- γ -Glutamil-L-Sisteinilglisin), organizmada tiyol grubu içeren, düşük molekül ağırlıklı önemli bir tripeptiddir. Bu tripeptid sistein, glutamik asit ve glisinden oluşur ve aktif grubu sistein kalıntısının (*residue*) tiyolü (-SH) ile gösterilir (135). DNA ve protein sentezleri, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve dışı transportlar gibi hücre fonksiyonları dışında başlıca antioksidan olarak hücre savunmasında önemli rolü vardır. İndirgenmiş glutasyon (GSH) içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak, hücreyi oksidatif hasarlara karşı korur (136). GPx ve Dehidroaskorbat Redüktaz enzimlerinin substratı olmasının yanı sıra HO $\cdot$ ve singlet O $_2$ temizleyicisidir. Bir çok hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalarak inaktif olmuş bazı enzimleri rejenere edebilir. GSH yetersizliği hayvan hücrelerinde hemoliz gibi ciddi sonuçlar doğurur (112).

Bir doku fazla miktarda H $_2$ O $_2$ ve/veya HO $\cdot$ 'ne maruz kalırsa GSH/GSSG oranı düşer ve GSSG birikir. Biriken GSSG bazı enzimlerin inaktivasyonu yanında aynı zamanda protein sentezini de inhibe eder (112).

GSH'un diğer biyokimyasal özelliği bazı problemlere yol açmasıdır. Örneğin GSH'un HO $\cdot$ radikaliyle verdiği hızlı reaksiyon, til (GS $\cdot$) radikali oluşmasına neden olur.



Til radikalleri hidroksil radikalinden daha az reaktif olsa da, bazı biyolojik sorunlara yol açabilir. Til radikalleri oksijene maruz kaldıkları zaman GSO $_2\cdot$ ve GSO $\cdot$ gibi reaktif radikaller de meydana gelir (120, 125).

C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini kapalı formülü $C_6H_8O_6$ olan bir ketolaktondur. Suda eriyen vitaminlerdendir. Özellikle yeşil renkli taze sebze, meyve ve turuncgillerde bol miktarda bulunur. İnce bağırsaklardan kolayca emilir. Isıtmaya dayanaksız olup dondurulmaya ise dayanıklıdır. Plazma konsantrasyonu 0,5-1,5 mg/dl kadardır (120).

C vitamini organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. O_2^- ve $HO^\cdot$ ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. C vitaminin; bitkisel ve hayvansal yağları, balık, margarin ve süt gibi yağ içeren yiyecekleri oksidatif bozulmaya karşı koruduğu bilinmektedir (129, 137).

C vitaminin diğer özelliği antioksidan etkisi yanında oksidan etki de göstermesidir. Çünkü C vitamini Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirgeyen O_2^- dışındaki tek hücresel ajandır. Bu yolla askorbat ya proteine bağlı Fe^{+3} 'ü uzaklaştırarak, ya da doğrudan Fe^{+3} 'ü indirgeyerek Fenton reaksiyonunda H_2O_2 ile etkileşmeye uygun olan Fe^{+2} 'ye dönüştürür. Yani O_2^- üretimine katkıda bulunur. Bu özelliğinden dolayı C vitamini serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalisti veya bir pro-oksidan olarak değerlendirilir (129, 137, 138).

Oksidatif stres sırasında reaktif moleküller çevreye yayılarak mutasyonlara, hücre hasarına, inflamasyona, koruyucu enzimlerin inaktivasyonuna ve lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna sebep olurlar. C vitamini reaktif bakterisidal moleküllerin hücre içi konsantrasyonlarında azalmaya sebep olmadan oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini engeller (112).

Askorbik asit düzeyinin düşük olması tüm kronik inflamatuvar hastalıklarda ve lipid peroksidasyonun arttığı durumlarda önemli rol oynar. Diyetle C vitamini alımının akut sigara içimi ile oluşan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (120, 129).

C vitamini çoğu dokuda ve plazmada askorbat şeklinde bulunur. Dehidroaskorbat, fizyolojik pH'da ya GSH ile veya enzimatik olarak glutatyon-dehidroaskorbat oksidoredüktaz tarafından askorbata indirgenir (129, 139).

E Vitamini

E vitamini tokoferol yapısında olup, ilk olarak 1922 yılında izole edilmiştir ve α , β , γ ve δ olarak adlandırılan dört tokoferol karışımıdır. α -tokoferol doğal dağılımı en geniş ve biyolojik aktivitesi en fazla olandır. Antioksidan etkisi en fazla olan α -tokoferol'dür. Yapısında bulunan fenolik hidroksil gruplu aromatik halka vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur (120, 129, 137).

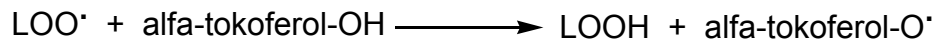
α -tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek vitamin E konsantrasyonları mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Bitkisel yağlar ve tohumlar zengin E vitamini kaynaklarıdır. En çok yerfıstığı, badem, pamuk yağı ve keten tohumunda, eser miktarda da zeytin yağında bulunur.

Diyetle yağda çözünmüş olarak alınır, yağ sindirimi sırasında açığa çıkar ve emilir. Herhangi bir taşıyıcı protein olmadan pasif difüzyonla emilir. E vitaminin en önemli depolanma yeri yağ dokusu olup plazma konsantrasyonu 0,5-1,8 mg/dl arasındadır (129, 137).

Çok güçlü bir antioksidan olup E vitamini hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma elemanıdır. Bir molekül E vitamini 100 molekül yağ asidinin peroksidasyonunu engelleyebilir. E vitamini O_2^- , $HO^\cdot$, singlet O_2 , lipit peroksi radikallerini ve diğer radikalleri temizler. α -tokoferol etanol, karbon tetraklorür, dikuat, parasetamol, kalsiyum boşalması ve diğer uyarıcılarla oluşan hepatosit lipit peroksidasyonunu inhibe eder (118, 137).

Se-GPx ile E vitamini birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidan etki gösterirler. Se-GPx, teşekkül etmiş olan peroksitleri ortadan kaldırırken, E vitamini peroksitlerin sentezini engeller (129, 137).

E vitamini, lipit peroksi radikallerini ($LOO^\cdot$) yıkarak lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığından zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir.



Sonuçta oluşan tokoferoksil radikali (α -tokoferol- $O^{\cdot}$) kararlıdır ve kendi kendine lipit peroksidasyon başlatmak için yeterince reaktif değildir. Bu oksidasyon ürünü glukuronik asitle konjugasyona uğrayarak safra yolu ile atılır (129).

Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve E vitamini ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün gelişmesini önlediği bildirilmiştir (140).

Karotenoidler

A vitaminin metabolik ön maddesi olan β -karoten, bitkilerdeki kloroplast membranının bir bileşenidir. Son derece güçlü singlet O_2 temizleyicisi olup ayrıca $HO^{\cdot}$, peroksi ve alkoksi radikalleriyle de doğrudan reaksiyon vererek lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebilir. Karotenoidler insan bağırsağından absorbe edilir ve vücutta antioksidan olarak etki gösterirler. Örneğin yüksek dozlarda β -karoten anormal porfirin birikimi olan hastalarda ışığa duyarlılığı azaltırken yüksek dozda insanlarda kanser gelişimini önleyebilir (120, 139).

Ürik Asit

İnsan dokuları ürat oksidaz içermez, bu yüzden purin metabolizmasında son ürün olarak oluşan ürik asit birikir. Ürik asit insan plazmasında 0,25-0,45 mM konsantrasyonda bulunur. Ürik asit, singlet O_2 , peroksil radikalleri ($RO_2^{\cdot}$), $HO^{\cdot}$, ozon ve $HOCl$ için güçlü bir temizleyicidir ve in vivo antioksidan olarak kabul edilmektedir (120).

Deferoksamin (DFO)

Demir iyonunun serbest radikal reaksiyonlarında önemli rolünün olduğu bildirilmiştir. Teorik olarak metal şelatörleri kullanılmasının bu reaksiyonları durdurabilmesi muhtemeldir. Bu nedenle DFO ile birçok çalışma yapılmış ve etkinliğinin olduğu bulunmuştur. Peroksil radikalleri için iyi bir temizleyicidir. Karbon tetraklorürle olan karaciğer harabiyetini demir bağımlı lipit peroksidasyon dekompozisyonunu inhibe ederek azaltır. Antienflamatuar etkinlik gösterir, alloksan ve parakuat'ın hayvanlardaki serbest radikal aracılıklı toksik etkilerini inhibe eder. Kalp, böbrek, barsak ve deride iskemi

sonrası reoksijenasyon hasarını, oluşan HO[•]'ini temizleyerek önlemektedir (120).

Melatonin

Melatonin, HO[•]'ini temizleyen güçlü bir antioksidandır. Günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Melatonin, HO[•] ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki, bu da ortamdaki O₂^{-•}'ni tutarak antioksidan aktivite gösterir. Lipofilik bir madde olduğu için kan-beyin engeli de dahil birçok kompartmana girerek geniş bir antioksidan aktivite gösterir ki, bu özellik diğer antioksidanlara karşı bir üstünlüktür. Yaşlanma ile birlikte melatonin de azaldığı için yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı bazı hastalıkların patojenezinde önemli rolü olabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak melatoninin klinik açıdan etkili bir antioksidan ve dolayısıyla antikanserojen olduğuna inanılmaktadır (129).

Sistein

O₂^{-•} ve HO[•] temizleyicisidir (112).

Albumin

Plazma proteinlerden olan albumin bakır iyonlarını sıkı olarak bağlar ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu ve HO[•] oluşumunu inhibe eder. plazmada 40-60 mg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Albumin aynı zamanda etkin bir HOCl temizleyicisidir, kanda serbest yağ asitlerini taşır ve safra pigmentlerinden olan bilirubini bağlar. Bu bağlı bilirubinin antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (112, 141).

Seruloplazmin

Bakır içeren protein olan seruloplazmin Fe⁺²'yi, Fe⁺³'e yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece serbest radikal oluşumunu inhibe eder. Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. İnsan plazmasının antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı seruloplazmin nedeniyledir. Bu bir akut faz proteini olup insan vücudu enfeksiyonlar, inflamasyon veya immun sistem aracılıklı hastalıklara karşı akut faz cevapları verir (141).

Haptoglobinler

Hemoglobin, gerek dekompozisyonla ortama demir vererek, gerekse doğrudan peroksitlerle etkileşerek lipid peroksidasyonu stimüle edebilmektedir. İzole edilmiş “hem” proteini güçlü bir peroksidasyon stimülatörüdür. Plazma, haptoglobin adlı hemoglobin bağlayan protein ve “hem” bağlayan hemopeksin adlı proteinleri içerir. Haptoglobinlere hemoglobin bağlanması veya hemopeksinlere “hem” bağlanması bu demir bileşiklerinin lipid peroksidasyon stimülasyonunu önlemektedir (116).

Transferrin ve Laktoferrin

Normal insan plazmasında bulunan bir proteindir. Demir iyonlarını bağlayarak serbest demir miktarını azaltır. Transferrine bağlı olan demir $HO\cdot$ oluşumunda rol oynamaz ve böylece lipid peroksidasyonunu önlemiş olur (109).

Bilirubin

“Hem” katabolizması sonucu oluşan bir safra pigmenti olan bilirubin albumine bağlı olarak bulunur ve taşınır. Albumine bağlı yağ asitlerini peroksidasyona karşı korur (125).

Ferritin

Dokulardaki demiri bağlayarak serbest radikal reaksiyonlarında yer almasını engellerler (141).

Mannitol

Küçük molekül ağırlıklı bu molekülün $HO\cdot$ temizleyebileceği bildirilmiştir (120).

Oksipurinol

Allopurinol metaboliti olup doğrudan $HO\cdot$ ve $HOCl$ radikallerini azaltıcı etki gösterir (125, 129).

Probukol

Probukol, kan kolestrolünü düşürmede kullanılan bir ilaç olup güçlü bir antioksidan özelliği vardır. Bu etkisi muhtemelen yapısının bazı fenolik antioksidanlara benzemesi nedeniyle (120).

Ferulik asit

Fenolik bir bileşik olan ferulik asit, fenilalanin ve tirozinin metabolizması sırasında oluşur. Esasında pirinç, buğday nadiren yulaf tanesi, kavrulmuş kahve, domates, sebzeler ve turunçgillerde meydana gelir. Ferulik asit insanlarda güçlü membran antioksidanı olarak işlev görür. Cilt hastalıkları, cilt kanseri, yaşlanma, aşırı yorgunluk, kas zayıflığı, nezle-grip gibi soğuk algınlığına karşı etkili olduğu bilinmektedir. Ferulik asit, *resonans-stablize* olmuş fenoksi radikal yapısından dolayı oldukça antioksidan özelliğe sahiptir. Serbest radikallerin etkili bir temizleyicisidir ve bazı ülkelerde lipit peroksidasyonu önleyici besin katkı maddesi olduğu onaylanmıştır. Ayrıca peroksil radikal üreticisine karşı antioksidan olarak iş görür.

Ferulik asitin sağlık etkileri, bu günlerde araştırma dünyasında oldukça ilgi görmektedir. Bununla birlikte, çok az çalışma radyasyonun neden olduğu hücresel hasara karşı savunmadaki rolünü göstermiştir.

Ferulik asitin DNA hasarına neden olan γ -ışını üzerindeki radyo-koruyucu etkisini araştıran bir çalışmada, izole edilmiş sıçan hepatositlerinde TBARS, SOD, CAT, Se-GPx, GSH, seruloplazmin, Vitamin A, E ve C ve ürik asit düzeylerine bakılmış ve sonuçta, kültürlenmiş hepatositlerde γ -ışınının artan dozlarıyla (1, 2 ve 4 Gy) DNA hasarında önemli artış gözlenmiştir. TBARS önemli derecede artmış, GSH, A, C ve E vitaminleri, seruloplazmin, ürik asit ve antioksidan enzimler önemli derecede azalmıştır. Hepatositlere maksimum hasar 4 Gy dozlarında görülmüştür. Fakat ferulik asit ile ön muamele sonucunda (1, 5 ve 10 $\mu\text{g/ml}$) TBARS düzeyleri ve DNA hasarının önemli derecede azaldığını, antioksidan enzimler, GSH, A, C ve E vitaminleri, ürik asit ve seruloplazmin düzeylerinin ise önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (142).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eczacılık Bilimleri Merkez Başkanlığı'nda Ekim 2005 - Mayıs 2007 döneminde yapılmıştır. Bu çalışma için, 28 Mart 2006 tarih ve 1491-205-06 sayılı GATA Etik Kurulu Onayı alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmiştir. Bireylerin hepsine Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu imzalatılarak izinleri alınmıştır.

3.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Seçimi

GATA Radyoloji Bölümünde çalışan ve düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona mesleki olarak maruz kalan 40 kişilik (12 doktor, 28 teknisyen) bir çalışma grubu seçilmiştir. Personel çalışma esnasında koruyucu tedbir olarak kurşun önlük, kurşun boyunluk, kurşun paravan, kurşun eldiven ve bireysel dozimetre kullanmaktadır. Radyoloji personelinin maruz kaldıkları dozlar, çalışmaya katılımının son 6 ay içerisindeki kişisel termoluminesans dozimetreleri (TLD), TAEK tarafından ölçülmüş olup bu değerlerin izin verilen düzeylerin (<20 mSv) altında olduğu görülmüştür.

Kontrol grubu ise yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlığı yönünden çalışma grubu ile uyumlu olarak seçilmiş ve iyonlaştırıcı radyasyona tanı veya tedavi amaçlı maruz kalmayan ve diğer toksik maddelerle uğraşmayan 30 bireyden oluşturulmuştur. Bu bireyler benzer sosyo-ekonomik durumu olan ve aynı hastanede çalışan personellerden seçilmiştir. Yaptığımız anket formunun örneği EK-1'de bulunmaktadır.

3.2. Deneklerden Biyolojik Analiz Materyalinin Alınması

Deneklerden analizler için gerekli olan kan örnekleri alınmıştır. Na-Heparin içeren tüplere yaklaşık 5 ml alınan kan örneklerinde genotoksisite testleri çalışılmıştır. Testlere kan örnekleri alındıktan hemen sonra başlanmıştır. Yine eş zamanlı olarak oksidatif stres parametrelerinin çalışılması amacıyla tripotasyum EDTA içeren tüplere yaklaşık 5 ml kan örneği alınmıştır. Bunun için kan örnekleri hemen 4°C'de 4400 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Plazma kısmı polipropilen tüplere ayrılarak -25°C'-

de analiz yapılınca kadar saklanmıştır. Geride kalan şekilli elemanlar üzerine hacminin üç katı kadar % 0.9'luk NaCl solüsyonu ilave edilerek hafifçe ters yüz edilmiş ve 4°C'de 5 dakika santrifüj edilerek üstteki süpernatant atılmıştır. Bu işlem iki defa daha tekrar edilmiş ve sonunda 1 ml eritrosit kısmından polipropilen tüplere alınarak üzerine 4 ml soğuk distile su ilave edilip vortekslenerek lize edilmiştir. Daha sonra -25°C'de derin dondurucuda analiz edilinceye kadar saklanmıştır.

3.3 SCE Testi

3.3.1. Test İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler

- RPMI 1640 (Biological Industries)
- Fetal Calf Serum (Seromed S 0113)
- PHA-fitohemaglutinin (Sigma M 5030)
- 5-Bromo-2-deoksiüridin (Sigma B 5002)
- Kolşisin (Sigma C 9754)
- Hoechst 33258 boyası (Sigma B 2883)
- Gimsa boyası (Merck 9204)
- 2X SSC Tamponu (pH=7,2) (0,3M Sodyum klorür, 0,03 M Sodyumtrisitat)
- McIlvaine Tamponu (pH=7,2) (0,2M Disodyumhidrojenfosfat, 0.1 M Sitrik asit)
- Fiksatif (3 kısım metanol: 1 kısım asetik asit)
- Potasyum klorür (Merck)
- Asetik asit (Merck)
- Metanol (Merck)
- Sodyum sitrat (Merck)
- Potasyumdihidrojenfosfat (Merck)
- Disodyumhidrojenfosfat (Merck)
- Sodyum klorür (Merck)
- Heparin (Mustafa Nevzat İlaç San.)

3.3.2. Test İçin Kullanılan Aletler

- Steril vakumlu kan toplama tüpü (Na-Heparinli)
- Kromozom tüpü
- Vorteks
- 37°C’de sabit kalabilen inkübatör
- Termostatlı su banyosu
- Etüv
- Santrifüj
- Mikropipet
- Terazi
- pH Metre
- UV lambası
- Nikon Işıık Mikroskopi

3.3.3. Analizin Yapılışı

Kromozom Eldesi

Steril enjektör ile enjektöre 3-5 ml venöz kan alındı ve besiyeri ortamına ilave edinceye kadar enjektörde saklandı. Steril 100 ml’lik özel şişelerde hazır olan, RPMI 1640 besiyeri içine kültür ortamını zenginleştirmek amacıyla, yine steril fetal kalf serumundan 25 ml ilave edildi. 1 ml L-Glutamin ve 2.5 ml fitohemaglutinin kondu, hepsi vorteksle karıştırıldıktan sonra steril özel kültür tüplerinin her birinde 5 ml olacak şekilde dağıtıldı. Hemen kullanılmayacak tüpler buzdolabına kaldırıldı. Kullanılmak istendiği zaman su banyosunda üzülmesi için 37°C’ye getirilerek kullanıldı. Bu şekilde hazırlanan vasatlara steril koşullarda 13-14 damla kan ilave edildi. Işııktan korumak amacıyla tüpler alüminyum kağıtlara sarıldı. Bütün tüpler, hücrelerin üremesi için 71 saat 37°C’lik etüve yerleştirildi. 24. saatte her bir tüpe steril şartlar altında ml’de 10 µg olacak şekilde BrdU ilave edildi. Mitoz bölünme için en ideal saat 72 saattir. 70. saat sonunda her tüpe ml’sinde 0,05 mg olacak şekilde kolşisin ilave edilerek, 1 saat daha etüvde bırakıldı ve mitozun metafazda durması sağlandı. 71. saat sonunda 1000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Üstteki sıvı atıldı.   kelti  zerine 0,075 M potasyum klorürden

5 ml ilave edildi. Süspansiyon haline getirilip 20 dakika 37°C'lik su banyosunda 20 dakika tutuldu. Bu solüsyon içinde hücrelerin şişmesi sağlandı. Tekrar 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, üstteki sıvı atıldı. Çökelti üzerine taze olarak hazırlanmış soğuması için bir süre buzdolabında bekletilmiş fiksatiften (3 kısım metanol: 1 kısım asetik asit) vorteksleyerek her tüpe 5 ml olacak şekilde yavaş yavaş ilave edildi. 1000 rpm'de 10 dakika tekrar santrifüj edildi, üstteki sıvı atıldı. Çöküntü temizlenene kadar bu işleme devam edildi.

Tespit edilen hücreler, 1000 rpm'de 10 dakika tekrar santrifüj edildi, üstteki sıvı atıldı ve pastör pipetiyle çok yavaş pipetleme yapıldıktan sonra temiz ıslak bir lama tatbik yapıldı. Hücrelerin lama tatbiki damlatma usulü ile yapıldı. Lam üzerine biraz yüksekten birkaç damla süspansiyon damlatılıp, oda ısısında kurumaya bırakıldı. Daha sonra 4 lama yayma yapıldı.

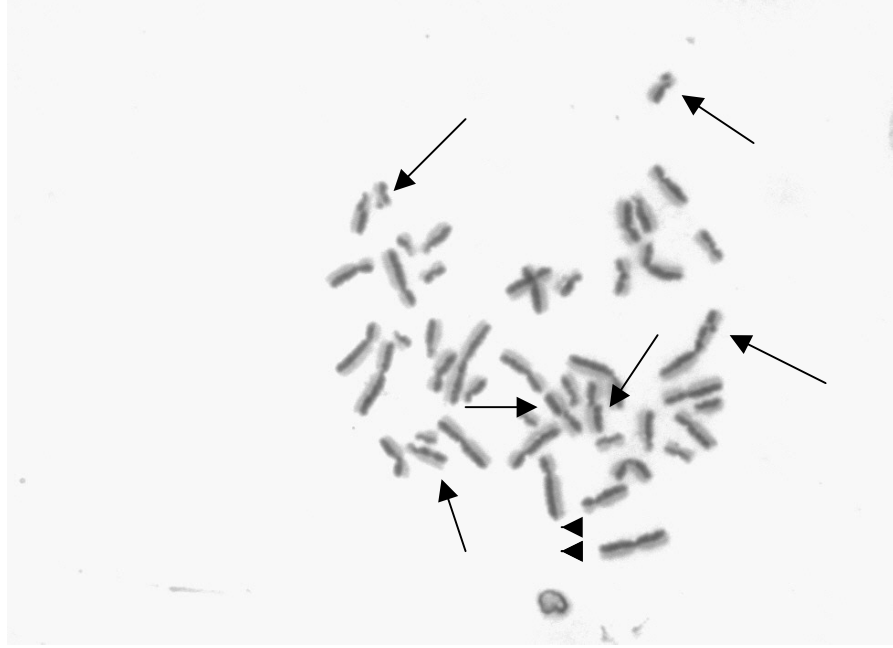
Lamların Boyanması ve Değerlendirilmesi

Lamlar 20 dakika Hoechst boyasında bekletildi, McIlvaine tamponu içinde 45 dakika UV ışığı (220-224 V) altında tutuldu. Bu tampondan çıkan lamlar SSC tamponu içine konup, 60°C'lik su banyosunda 1 saat tutuldu. SSC tamponundan çıkan lamlar, özel boyama kaplarına konup, lamların üzeri örtülünceye kadar gimsa boyası (% 2) ile doldurulup, 15 dakika bekletildi. Distile su ile çalkalanıp, kurumaya bırakıldı. Boyanmış kromozom preparatlarındaki metafazlar 100 x 20 objektif altında mikroskopta incelendi. Her birey için toplam 50 metafaz sayıldı ve kırıkların ortalaması alındı (143).

Proliferasyon indeksini (PRI) bulmak amacıyla I. metafaz (M1), II. metafaz (M2), III. metafaz (M3) hücreleri toplam 100 hücre olacak şekilde sayıldı.

$$PRI = M1 + 2 (M2) + 3 (M3) / 100$$
 formülüne göre PRI hesaplandı.

Şekil 3.1’de SCE analizine ait bir metafaz fotoğrafı görülmektedir.



Şekil 3.1. SCE’nin ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.

3.4. CBMÇ Testi

3.4.1. Test İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Kültür ortamını hazırlamak için SCE yönteminde kullanılan aynı kimyasallar kullanılmıştır.
- Potasyum klorür (Merck)
- Sitokalazin B (ICN 19511)
- May-Grünwald boyası (Merck)

3.4.2. Test İçin Kullanılan Aletler

SCE yönteminde kullanılan tüm aletler MÇ yönteminde de kullanılmıştır.

3.4.3. Analizin Yapılışı

Periferal Lenfositlerde CBMÇ Testi için Kanın Kültüre Alınması ve Preparatların Boyanması

Analize başlamadan önce besiyeri steril koşullarda SCE yönteminde olduğu gibi hazırlanarak kromozom tüpleri içine her biri 5'er ml olacak şekilde bölünerek derin dondurucuda (-20°C) saklanmak üzere kaldırıldı. Kan numuneleri heparinli ve vakumlu steril tüplere alındıktan sonra en kısa sürede laboratuvara getirilerek teste başlandı. Besiyerlerinin bulunduğu steril kromozom tüplerine her bir kan numunesinden steril enjektör ile 14 damla damlatılarak ekim yapıldı. Bu kanlar 37°C'lik etüve yatık bir şekilde yerleştirilerek inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun 44. saatinde yine steril şartlarda Sitokalazin-B maddesinin daha önceden hazırlanmış belirli konsantrasyondaki çözeltisinden 200 µl ilave edildi. İnkübasyondan 72 saat sonra kanlar etüvden çıkarıldı ve 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant vakumla atıldı ve kalan kısma 5 ml taze hazırlanmış KCl solüsyonundan (100ml distile suda 0.56 g KCl) eklenerek tekrar santrifüj edildi. 1000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi ve üst kısım atılarak kalan kısma 5 ml önceden hazırlanmış soğuk fiksatif çözeltisi (3:1, metanol: asetik asit) eklendi. 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve bu işleme berrak bir çözelti elde edilene kadar devam edildi. Son santrifüjden sonra altta 0,5 ml sıvı kalacak şekilde üst kısım atıldı. Kalan kısım distile su içerisinde buzdolabında bekletilen lamalar üzerine 6-7 damla damlatıldı. Lamlar kurumaya bırakıldı ve kuruyan lamalar taze hazırlanmış boya çözeltisi (4 ml Giemsa + 4 ml May-Grünwald) içinde 15 dakika bekletilerek kurumaya bırakıldı. Lamlar mikroskopik değerlendirme için hazır hale getirilmiş oldu.

Mikroskopik Değerlendirme Ölçütleri

Değerlendirmede, Fenech'in 2000 ve 2003 yılında yayınladığı çalışmalar göz önüne alınmıştır (8, 144). Buna göre ölçütler 5 ana sınıfta değerlendirildi.

Lamların incelenmesi ve MÇ frekansının değerlendirilmesi

- Lamlar 40 × büyütme ışık mikroskobu ile incelenmiştir.
- Her bir lam için 1000 çift çekirdekli hücredeki MÇ'lerin sayısı ve frekansı belirlenmiştir.
- Sıfır, bir veya daha fazla MÇ taşıyan çift çekirdekli hücrelerin dağılımı belirlenmiştir.
- MÇ'li çift çekirdekli hücrelerin 1000 çift çekirdekli hücredeki frekansı belirlenmiştir.
- Mono-bi-tri-tetra çekirdekli hücrelerin 1000 çift çekirdekli hücre sayımı sonundaki dağılımları (Nuclear Division Index–NDI hesaplanmasında kullanılmak üzere) belirlenmiştir.
- Sayım esnasında nasıl sınıflandırılacağı hakkında zorlanılan hücreler sayılmadan geçilmiştir.

MÇ Sıklığı için Sayılan Çift Çekirdekli Hücrelerin Seçiminde Ölçütler

- Sadece çift çekirdekli hücreler seçilmelidir.
- Çekirdekler bütün ve bozulmamış bir sitoplazmanın içinde yer almalıdır.
- İki çekirdek de boyut, renk ve yoğunluk açısından birbirine benzer olmalıdır.
- İki çekirdek birbirine çekirdeklerin çapının en fazla ¼'ü oranında ince bir nükleoplazmik köprü ile bağlanıyor olabilir.
- İki çekirdek birbirine temas edebilir ancak idealde üst üste binmemiş olmalıdır. Çekirdekleri üst üste binmiş hücreler ancak nükleer sınırları kesin olarak çizilebiliyorsa değerlendirmeye alınabilir.
- Hücre sitoplazması bozulmamış olmalı ve bitişindeki hücrelerden rahatlıkla ayrılabilmelidir.

MÇ sayımı için ölçütler

MÇ'ler morfolojik olarak ana çekirdeğe benzerdir ancak çapı 16'da biri ile 3'te biri arasında olmalıdır (50).

- Yuvarlak veya oval bir şekle sahip olmalıdır.
- Non-refraktif olmalıdır, bu sayede boya kalıntılarından ayırt edilebilirler.
- Ana çekirdeğe bağlantısı olmamalıdır.
- Ana çekirdeğe temas edebilir ancak üstünde ise hatları kesin olarak ayırt edilebilir olmalıdır.
- MÇ genellikle ana çekirdekle aynı boya yoğunluğuna sahip olmalıdır ancak bazen boya daha yoğun olabilir.
- Sonuçlar MÇ/1000 çift çekirdekli hücre sıklığı cinsinden ifade edilmiştir.

Sitokalazin Blok Proliferasyon İndeksi (CBPI)

CBPI, bir lamdaki mono-bi-multi nükleer hücrelerin oranlarına dayalı bir hesaplama. CBPI ve binükleer hücrelerin oranı, testte değerlendirilen kimyasalların sitotoksik etkileri ve lenfositlerin mitojenik yanıtlarını karşılaştırmak açısından kullanışlı parametrelerdir (8). CBPI aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır ve her bir lam için kaydedilmiştir.

$$CBPI = [M1 + 2(M2) + 3(M3) + 4(M4)] / N$$

M1 = mononükleer hücre sayısı

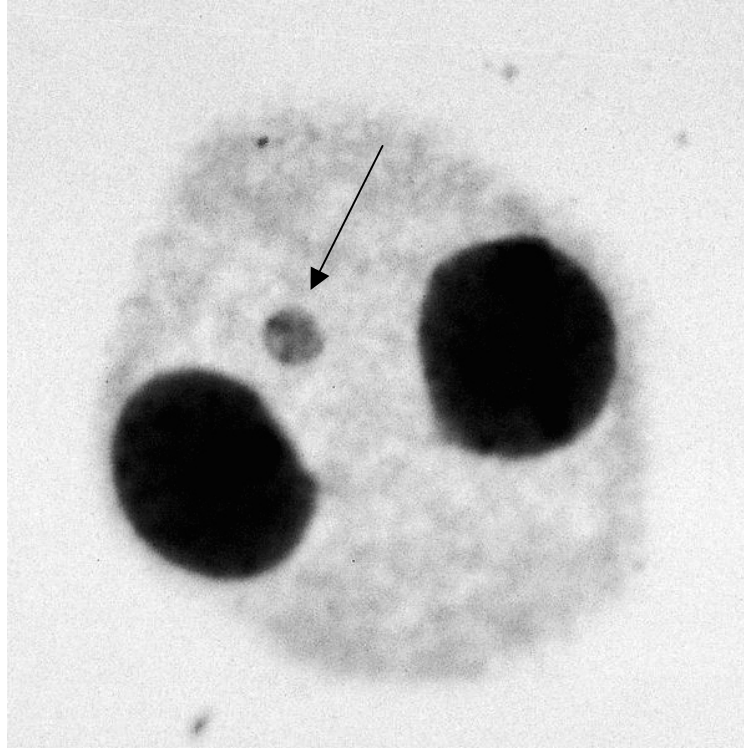
M2 = binükleer hücre sayısı (her birey için 1000 adet binükleer hücre sayılmıştır).

M3 = trinükleer hücre sayısı

M4 = tetranükleer hücre sayısı

N = sayılan hücrelerin toplamı (M1 + M2 + M3 + M4)

Şekil 3.2'de MÇ analizine ait MÇ'li lenfosit fotoğrafı görülmektedir.



Şekil 3.2. MÇ'nin ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.

3.5. Eritrositlerde CuZn-SOD Aktivite Tayin Yöntemi

Bu yöntemde ksantin-ksantin oksidaz (XOD) sistemiyle süperoksit radikali üretilmekte ve oluşan süperoksit radikali, I.N.T. (Iodonitrotetrazolium) ile reaksiyon vererek viyole renkli formazon boyası oluşturmakta ve bu renk şiddeti 505 nm dalga boyunda ölçülmektedir. Ortamdaki CuZn-SOD aktivitesine bağlı olarak bu reaksiyon önlenmekte ve % inhibisyon hesaplanmaktadır (135).

3.5.1. Test İçin Gerekli Kimyasal ve Reaktiflerin Hazırlanması

Substrat karışımı

Ksantin Na	0,05 mmol/L
I.N.T.	0,025 mmol/L

Tampon (pH 10.2)

CAPS	50 mmol/L
EDTA	0,94 mmol/L

Ksantin oksidaz	80 U/L
Standart SOD çözeltileri	0,217-5,20 U/L

Reaksiyon Ortamının Hazırlanışı: 100 ml'lik karışım için 1107 mg CAPS ve 34,98 mg EDTA tartılarak 100 ml'ye tamamlandı ve pH'sı NaOH çözeltisi veya fosforik asit ile 10,2'ye ayarlandı. Bu çözeltiye 0.871 mg ksantin sodyum ve 1,264 mg INT eklendi.

Ksantin Oksidaz: 80 U/l konsantrasyonda ksantin oksidazdan pH 7.0 fosfat tamponu içerisinde kullanmadan hemen önce taze olarak hazırlandı.

Fosfat Tamponu pH 7.0 : 500 ml hazırlamak için 0,6805 g KH₂PO₄ tartılıp 500 ml'lik balon jöjeye ilave edildi, bir miktar distile su ilave edilerek çözüldü. Üzerine 15 ml 0,2 M NaOH ilave edilerek hacmine tamamlandı ve pH 7'ye fosforik asit veya NaOH ile ayarlandı.

3.5.2. Testin Yapılışı

CuZn-SOD ölçümü için, daha önceden 1:5 oranında dilüe edilerek hazırlanan eritrosit örneklerinden 0,1 ml alındı ve üzerine 7,9 ml distile su ilave edilerek toplam 400 katlık dilüsyon sağlandı ve ölçüm için kullanıldı. 1 ml'lik kuvars spektrofotometre küvetine 850 µl substrat karışımı ilave edildi. Üzerine 25 µl dilüe eritrosit ilave edildi ve en sonda üzerine 125 µl ksantin oksidaz (80 U/L) ilave edilerek 505 nm'de havaya karşı 30. (A₁) ve 210. (A₂) saniyelerde absorbans ölçüldü. Kör olarak 25 µl eritrosit yerine pH 7'lik fosfat tamponu kullanılıp aynı işlem tekrarlandı. Yine standart kalibrasyon eğrisi için de 0.217, 0.650, 1.30, 2.60 ve 5.20 U/ml konsantrasyonlarda CuZn-SOD içeren çözeltiler hazırlandı ve aynı işlem bunlar için de uygulandı. Absorbans ölçümlerinden sonra hem kör, hem numune, hem de standart için dakikadaki absorbans değişimi (ΔA) hesaplandı :

$$\frac{A_2 - A_1}{3} = \Delta A / \text{dak. (numune, standart ve kör için)}$$

sonuç olarak köre karşı % inhibisyon değerleri hem standart hem de numune için hesaplandı:

$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - \frac{(\Delta A_{\text{std}}/\text{dak.} \times 100)}{\Delta A_{\text{kör}}/\text{dak.}}$$

Standartlar için elde edilen % inhibisyon, standart konsantrasyonlarının logaritmalarına karşı grafiğe geçirilerek doğru denklemi hesaplandı. Numuneler için elde edilen % inhibisyon değerleri de bu grafiğe uygulanarak konsantrasyonları U/ml olarak hesaplandı. Sonra dilüsyon faktörü olan 400 ile çarpılarak eritrositlerdeki aktivite hesaplandı.

3.6. Eritrosit ve Plazma Se-GPx Aktivite Tayin Yöntemi

Se-GPx aktivite tayin yönteminin esası, H₂O₂ varlığında indirgenmiş glutatyonun (GSH) Se-GPx tarafından okside glutatyona (GSSG) oksitlenmesi ve oksitlenen GSSG'nin glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla tekrar GSH'a dönüştürülmesi esnasında ortamda bulunan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) kullanılması ve kullanılan bu NADPH miktarındaki, dolayısıyla absorbandsaki azalmanın 340 nm dalga boyunda izlenmesi esasına dayanmaktadır (110, 145).

3.6.1. Test İçin Gerekli Kimyasal ve Reaktiflerin Hazırlanması

Reaksiyon ortamı: 50 mmol/l tris tamponu pH 7,6 içinde, litrede 1 mmol Na₂EDTA, 2 mmol redükte glutatyon, 0,2 mmol NADPH, 4 mmol sodyum azid ve 1000 ünite glutatyon redüktaz olacak şekilde hazırlandı.

H₂O₂: Distile su içerisinde 8,8 mmol/l konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı.

3.6.2. Testin Yapılışı

Daha önceden 1:5 oranında dilüe edilerek hazırlanan eritrosit hemolizatu oda ısısında çözüldü ve 3 kat dilüe edildi. 1 ml'lik küvete 990 µl reaksiyon ortamı ilave edildi, buna 10 µl dilüe hemolizat eklendi ve oda ısısında 5 dakika inkübe edildi. 10 µl H₂O₂ eklenerek reaksiyon başlatıldı ve

NADPH absorbans azalması 340 nm'de 2 dakika izlendi. Nonenzimatik reaksiyon için aynı şartlarda hemolizat yerine 10 µl distile su kullanılarak küvette NADPH azalması kaydedildi ve her bir ölçümden çıkarıldı. Sonra dakikadaki absorbans farkı hesaplandı. Aynı şartlarda dilüe örnekler yerine 0,1-0,5 U/ml standart GPx çözeltileri kullanılarak kalibrasyon grafiği elde edildi. Örneklerdeki enzim aktiviteleri bu grafikten hesap edildi.

3.7. Eritrosit Malondialdehit Tayin Yöntemi (TBARS)

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehit (MDA) tayini, tiyobarbitirik asit (TBA) ile MDA'nın reaksiyon vererek 532 nm dalga boyunda ölçülebilen renkli bir bileşik vermesi esasına dayanmaktadır. Bu ölçümle tiyobarbitürük asit ile reaksiyon veren maddeler ölçülmüş olup, literatürlerde TBARS olarak yer almaktadır (146).

3.7.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

Trikloroasetik Asit Çözeltisi (TCA): % 15 konsantrasyonda trikloroasetik asitten distile su içerisinde hazırlandı.

EDTA Çözeltisi: 0,1 M konsantrasyonda EDTA disodyum dihidrattan distile su içerisinde hazırlandı.

TBA Çözeltisi: % 1 konsantrasyonda tiyobarbitürük asitten 0,05 N NaOH içerisinde hazırlandı.

Fosfat Tamponu pH 7.5 (0.33M): 11,931g disodyum hidrojen fosfat tartılıp 100 ml'ye distile su ile tamamlandı (A çözeltisi). 0,907 g potasyum dihidrojen fosfat tartılıp 20 ml'ye distile su ile tamamlandı (B çözeltisi). Sonra 85 ml A çözeltisi ile 15 ml B çözeltisi karıştırılarak pH tespit edildi. pH 7.5 değilse fosforik asit veya sodyum hidroksit ile pH 7,5'a ayarlandı.

3.7.2. Testin Yapılışı

1:5 oranında dilüe edilerek hazırlanan eritrosit örneklerinden 0,5 ml alınarak üzerine 0,5 ml pH 7,5'luk fosfat tamponu ilave edildi. Sonra bunların üzerine 0,5ml % 15'lik trikloroasetik asit solüsyonu ilave edilerek vortekslendi ve buzdolabında buz keseleri üzerinde 2 saat tutuldu. Ardından tüpler 4°C'de 4400 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Sonra 1 ml süpernatant alınarak başka bir polipropilen tüplere aktarıldı, üzerine 75 µl 0.1 M EDTA ve 250 µl 0,05 N

NaOH içerisinde hazırlanmış % 1'lik TBA solüsyonu ilave edilip 15 saniye vortekslendi ve kaynayan su banyosunda 15 dakika tutuldu. Aynı şartlarda 1 ml süpernatant yerine 1 ml pH 7,5'luk fosfat tamponu kör olarak ve 1 ml standart da kalibrasyon eğrisi için kullanıldı. Sonra absorbanslar 532 nm dalga boyunda köre karşı spektrofotometrede ölçüldü. Her örnek için iki ölçüm yapılarak ortalaması kullanıldı. Standart olarak tetrametoksipropan (TMP) solüsyonu kullanıldı, bu amaçla 0,76 ile 3,04 nmol/ml'lik konsantrasyon arasında beş standart stok TMP'den hazırlandı. Numunelerdeki MDA konsantrasyonu nmol/ml olarak doğrudan kalibrasyon eğrisinden hesap edildi. Solüsyonlar her seferinde taze hazırlandı.

3.8. Eritrosit Katalaz Aktivite Tayin Yöntemi

Katalaz, katalitik aktivitesi ile hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene çevirir. Yöntemin esası, katalazın ortamda bulunan H_2O_2 'i zamana bağlı olarak yıkması ve 240 nm dalga boyunda maksimum absorbans veren hidrojen peroksitin azalan absorbansının ölçümüne dayanmaktadır (147).

3.8.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

Fosfat tamponu pH 7.0 (50mM): 6,81 g Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) tartılıp 1000 ml'ye distile su ile tamamlandı (A çözeltisi). 8,90 g Disodyum hidrojen fosfat dihidrat ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$) 1000 ml'ye distile su ile tamamlandı (B çözeltisi). A çözeltisi ile B çözeltisi 1:1,5 (v/v) oranında karıştırılıp pH 7,0'a ayarlandı.

Hidrojen Peroksit Çözeltisi (30 mM): 0,34 ml hidrojen peroksit (%30) alınıp fosfat tampon ile 100 ml'ye tamamlandı.

3.8.2. Testin Yapılışı

Daha önceden 1:5 oranında dilüe edilerek hazırlanan eritrosit hemolizatından 0,1 ml alındı ve üzerine 0,9 ml fosfat tampon ilave edildi. Bu dilüsyonlu örnekten de 50 µl alınıp 5 ml'ye fosfat tampon ile tamamlanarak toplam 5000 katlık dilüsyon sağlandı. Kör ve örnek küvetine 2 ml dilüe eritrosit hemolizati ilave edildi. Daha sonra kör küvetine 1 ml tampon ilave edildi, örnek küvetine ise 1 ml hidrojen peroksit çözeltisi ilave edilip

kariştırılarak reaksiyon başlatıldı. 25°C’de substrat H₂O₂’nin dekompozisyon oranı, 30 saniye için 240 nm’de spektrofotometrik olarak izlendi. Aynı şartlarda eritrosit hemolizati yerine 0,01-0,035 KU/ml standart Katalaz çözeltileri kullanılarak kalibrasyon grafiği elde edildi. Örneklerdeki enzim aktiviteleri bu grafikten hesap edildi. Aktivite KU/g Hb olarak ifade edildi.

3.9. Hemoglobin lümü

Kan hemoglobin değerleri Cell-Dyn 4000 otoanalizörü ile ölçüldü. Her bir örnek için tespit edilen antioksidan enzim düzeyleri, bulunan hemoglobin değerleri ile hesaplanarak spesifik aktivite gram hemoglobin olarak verildi. MDA düzeyleri de bu şekilde gösterildi.

3.10. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Deney sonuçları ortalama ± standart sapma ile birlikte gösterildi. Ortalamalar arasındaki farklılıkların analizi için Student t-testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman’s rho testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak p=0.05 ve p=0.001 kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bireylerin Demografik Özellikleri

Düşük doz iyonize radyasyona mesleki olarak maruz kalan radyoloji bölümü personellerinden ve aynı hastanede çalışan sağlıklı gönüllülerden kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri alınan (maruz kalan grup için $n=40$, kontrol grubu için $n=30$ olan) bireylerin demografik özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Maruz grubun ortalama yaşı 35.23 ± 8.33 yıl olup ortalama çalışma süreleri 10.20 ± 6.77 yıl olarak belirlendi. Maruz kalan bireylerin çalışmaya dahil edilişten 6 ay öncesi ortalama aldıkları doz 0.32 ± 0.69 mSv olup bazı bireylerin doz bilgileri olmadığından tablo 4.1’de gösterilememiştir. Kontrol grubunun ortalama yaş 35.97 ± 6.73 yıl olup maruz grubun yaş ortalaması ile uyumludur.

SCE ve CBMN yönteminin uygulanması ile tablo 4.3. ve tablo 4.4’de görülen “SCE/hücre” ve MÇ/1000 çift çekirdekli hücre değerleri elde edilmiştir. Her iki grubun bireyleri alkol kullanmadığından, alkolün SCE ve MÇ parametreleri üzerine olan etkisi değerlendirilememiştir. Oksidatif stres parametreleri olarak çalışılan antioksidan enzim düzeyleri ve MDA değerleri tablo 4.5. ve tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.1. İyonize radyasyona maruz kalan bireylerin demografik özellikleri.

Sıra Numara	Adı Soyadı	Yaş/ Cinsiyet	TLD Doz (mSv)	Sigara (Adet/gün)	Çalışma süresi (yıl)
1	C. T.	50 / E	-	Hiç içmemiş	17
2	M. K.	36 / E	0,16	Hiç içmemiş	11
3	D. Y.	29 / E	0,10	10-20	3
4	G. H.	30 / E	0,17	Bırakmış	3
5	Y. T.	50 / E	0,16	Hiç içmemiş	15
6	F. Ç.	44 / E	0,15	20<	22
7	Y. K.	42 / E	0,18	20<	20
8	S. K.	38 / E	0,25	10-20	17
9	N. E.	29 / E	0,17	Hiç içmemiş	4
10	İ. B.	40 / E	0,23	10-20	18
11	M. T.	46 / E	0,16	Hiç içmemiş	14
12	T. Ü.	57 / E	0,11	Bırakmış	26
13	İ. K.	29 / E	-	1-10	2
14	M. G.	32 / E	0,22	1-10	5
15	U. B.	34 / E	3,86	1-10	2
16	M. K.	33 / E	-	Hiç içmemiş	8
17	L. K.	38 / E	0,17	10-20	10
18	A. G.	44 / K	0,12	Hiç içmemiş	20
19	S. Y.	30 / K	0,17	Hiç içmemiş	8
20	İ. S.	58 / E	0,11	Hiç içmemiş	30
21	Y.F.E.	27 / K	0,63	10-20	7
22	N. C.	28 / K	-	10-20	7
23	M. G.	29 / K	0,15	10-20	7
24	D. A.	29 / K	0,17	Hiç içmemiş	9
25	N. D.	32 / K	0,14	1-10	9
26	V. K.	29 / K	0,48	Hiç içmemiş	5
27	M.M.E.	29 / E	0,12	1-10	6
28	T. E.	37 / E	0,10	Bırakmış	9
29	K. İ.	28 / E	0,17	1-10	5
30	D.B.O.	29 / K	-	Bırakmış	8
31	A. D.	42 / E	0,26	10-20	17
32	Ç. Ç.	28 / K	-	Hiç içmemiş	8
33	M.İ. A.	31 / E	-	Bırakmış	6
34	Ö. A.	37 / E	-	1-10	1
35	Ö. E.	28 / E	-	Hiç içmemiş	8
36	S. Y.	29 / K	-	1-10	7
37	M.Ş.U.	40 / E	0,36	1- 10	12
38	Ş. K.	27 / K	0,10	1-10	7
39	B. E.	28 / K	0,23	1-10	6
40	H.T.S.	33 / K	-	Hiç içmemiş	9

Tablo 4.2. Kontrol grubunun demografik özellikleri.

Sıra Numara	Adı Soyadı	Yaş / Cinsiyet	Sigara (Adet / gün)	Çalışma süresi (yıl)
1	A. E.	33 / K	Hiç içmemiş	6
2	Ş. C.	34 / E	10-20	5
3	A. S.	42 / E	Hiç içmemiş	16
4	C. Ö.	40 / E	Hiç içmemiş	15
5	S. Ö.	43 / K	Hiç içmemiş	20
6	O. E.	33 / E	Hiç içmemiş	3
7	S. Ö.	30 / K	Hiç içmemiş	7
8	M. N.	34 / K	Hiç içmemiş	12
9	N. A.	31 / K	10-20	7
10	R. G.	26 / K	10-20	1
11	S. B.	32 / K	1-10	4
12	S. B.	46 / E	10-20	25
13	G. G.	35 / K	20<	9
14	C.K. Ö.	30 / K	1-10	8
15	A. A.	31 / E	Hiç içmemiş	6
16	Z. B.	39 / E	10-20	15
17	Y.Y.	36 / E	Hiç içmemiş	10
18	S. G.	41 / E	Hiç içmemiş	7
19	M. K.	39 / E	Hiç içmemiş	8
20	C. Ü.	57 / E	20<	21
21	İ. Ö.	38 / E	Hiç içmemiş	5
22	F. A.	27 / E	Hiç içmemiş	1
23	E. M.	33 / E	Hiç içmemiş	3
24	İ. B.	38 / E	10-20	20
25	Z. S.	32 / E	Hiç içmemiş	1
26	S. M.	25 / E	Hiç içmemiş	1
27	F. Ü.	36 / K	Hiç içmemiş	10
28	Y. Ö.	46 / E	Hiç içmemiş	18
29	C. A.	40 / E	Hiç içmemiş	16
30	A.O. A.	32 / E	Hiç içmemiş	1

Tablo 4.3. Maruz grubun sitogenetik analiz sonuçları.

Sıra Numara	Adı Soyadı	MÇ / 1000 BN hücre	CBPI	SCE/Hücre	PRI
1	C. T.	4	1,87	6,32	2,08
2	M. K.	4	1,95	6,74	2,03
3	D. Y.	7	1,93	6,66	1,70
4	G. H.	10	1,96	5,76	1,72
5	Y. T.	9	1,89	7,06	1,53
6	F. Ç.	6	1,93	6,60	2,14
7	Y. K.	7	1,85	7,58	1,97
8	S. K.	10	1,95	7,48	1,64
9	N. E.	10	1,93	6,62	2,12
10	İ. B.	8	1,82	7,52	1,85
11	M. T.	4	1,96	7,04	1,92
12	T. Ü.	4	1,94	6,66	1,80
13	İ. K.	7	1,96	6,80	1,68
14	M. G.	9	1,94	6,34	2,02
15	U. B.	7	2,03	6,90	2,03
16	M. K.	7	2,08	6,70	1,93
17	L. K.	7	2,01	6,90	1,94
18	A. G.	10	1,94	6,48	2,07
19	S. Y.	5	1,95	7,28	1,76
20	İ. S.	5	1,96	6,76	1,73
21	Y.F.E.	3	2,00	6,78	1,72
22	N. C.	7	1,97	7,52	1,92
23	M. G.	4	2,00	7,12	2,08
24	D. A.	6	2,11	6,60	1,96
25	N. D.	3	2,02	6,96	2,06
26	V. K.	12	2,02	7,21	1,72
27	M.M.E.	8	1,73	6,73	1,92
28	T. E.	3	1,97	5,96	1,79
29	K. İ.	7	2,01	6,36	2,15
30	D.B.O.	3	1,96	7,04	2,04
31	A. D.	8	1,98	7,32	2,05
32	Ç. Ç.	9	1,95	6,68	1,84
33	M.İ. A.	10	1,99	7,22	2,25
34	Ö. A.	5	1,97	7,24	1,92
35	Ö. E.	6	1,64	6,86	1,83
36	S. Y.	10	1,67	6,35	2,02
37	M.Ş.U.	7	1,93	7,96	1,96
38	Ş. K.	12	1,93	6,70	1,74
39	B. E.	8	1,96	6,64	1,73
40	H.T.S.	4	1,99	7,04	1,72

MÇ/1000 BN Hücre: Mikroçekirdek/ 1000 çift çekirdekli hücre; CBPI: Sitokalazın Blok Proliferasyon İndeksi; SCE/Hücre: Kardeş kromatid değişimi/ Hücre; PRI: Çoğalma indeksi.

Tablo 4.4. Kontrol grubunun sitogenetik analiz sonuçları.

Sıra Numara	Adı Soyadı	MÇ/1000 BN hücre	CBPI	SCE/Hücre	PRI
1	A. E.	3	1,64	6,56	1,88
2	Ş. C.	9	1,73	7,28	1,84
3	A. S.	5	1,98	6,84	1,93
4	C. Ö.	5	1,98	6,56	2,10
5	S. Ö.	3	1,92	6,88	1,83
6	O. E.	6	1,96	6,44	1,67
7	S. Ö.	3	1,98	6,32	1,76
8	M. N.	8	2,05	6,92	1,84
9	N. A.	7	2,08	6,48	1,87
10	R. G.	3	2,05	5,41	2,06
11	S. B.	8	1,89	6,52	1,96
12	S. B.	5	2,02	6,52	2,06
13	G. G.	8	1,73	7,20	2,05
14	C.K. Ö.	7	2,08	7,24	1,89
15	A. A.	2	2,02	6,84	1,87
16	Z. B.	7	1,98	7,28	1,77
17	Y.Y.	5	1,96	7,21	1,81
18	S. G.	8	2,06	6,72	2,08
19	M. K.	7	2,01	7,88	1,97
20	C. Ü.	6	1,91	6,98	2,05
21	İ. Ö.	5	1,97	6,58	1,76
22	F. A.	5	1,99	6,96	1,78
23	E. M.	6	1,87	7,36	1,84
24	İ. B.	5	1,95	6,80	1,77
25	Z. S.	3	1,97	6,12	2,08
26	S. M.	2	2,02	6,40	1,72
27	F. Ü.	7	1,98	6,56	2,03
28	Y. Ö.	8	2,02	5,52	1,89
29	C. A.	4	1,90	6,80	1,97
30	A.O. A.	5	1,93	5,91	2,10

MÇ/1000 BN Hücre: Mikroçekirdek/ 1000 çift çekirdekli hücre; CBPI: Sitokalazin Blok Proliferasyon İndeksi; SCE/Hücre: Kardeş Kromatid Değişimi/ Hücre; PRI: Çoğalma indeksi.

Tablo 4.5. Maruz grubun oksidatif stres parametre sonuçları.

Sıra Numara	Adı Soyadı	E-CuZn-SOD (U/gHb)	E-Se-GPx (U/gHb)	P-Se-GPx (U/ml)	E-CAT (KU/gHb)	E-MDA (nmol/gHb)
1	C. T.	2050	28,61	0,13	306,39	18,00
2	M. K.	2684	32,12	0,17	410,20	92,52
3	D. Y.	2517	29,58	0,12	223,67	95,95
4	G. H.	2540	20,36	0,19	385,63	88,05
5	Y. T.	2539	21,88	0,12	318,86	43,27
6	F. Ç.	2260	25,54	0,12	332,21	78,40
7	Y. K.	2142	25,79	0,15	276,47	38,52
8	S. K.	2198	23,16	0,09	329,44	68,34
9	N. E.	1979	20,56	0,14	374,43	65,55
10	İ. B.	1853	20,25	0,13	363,58	49,69
11	M. T.	2222	32,42	0,14	314,35	97,87
12	T. Ü.	1593	23,45	0,14	343,65	69,85
13	İ. K.	1834	21,18	0,14	289,50	69,21
14	M. G.	2164	23,42	0,16	355,43	75,91
15	U. B.	2502	20,17	0,07	283,44	56,16
16	M. K.	2076	22,81	0,11	358,44	88,05
17	L. K.	2004	32,85	0,15	300,73	46,72
18	A. G.	1710	27,86	0,14	339,84	75,30
19	S. Y.	2185	23,74	0,19	362,83	48,47
20	İ. S.	1565	21,59	0,13	276,84	65,68
21	Y.F.E.	2047	25,56	0,16	256,35	58,39
22	N. C.	2518	22,14	0,12	468,71	121,14
23	M. G.	1684	24,40	0,17	222,43	66,23
24	D. A.	1676	21,36	0,14	327,68	71,09
25	N. D.	1972	26,84	0,16	376,75	64,42
26	V. K.	2306	24,56	0,16	351,74	85,21
27	M.M.E.	2093	28,36	0,12	217,15	80,67
28	T. E.	2015	22,78	0,06	459,98	94,76
29	K. İ.	2012	33,08	0,08	384,04	99,68
30	D.B.O.	2072	20,87	0,13	359,65	81,51
31	A. D.	2162	24,14	0,11	363,39	86,89
32	Ç. Ç.	1705	31,06	0,18	279,32	76,11
33	M.İ. A.	1905	23,16	0,06	426,54	61,36
34	Ö. A.	1761	36,19	0,09	365,55	81,64
35	Ö. E.	1981	28,79	0,15	285,02	85,19
36	S. Y.	1831	27,17	0,07	365,85	84,49
37	M.Ş.U.	1887	24,85	0,08	238,12	92,09
38	Ş. K.	1845	43,04	0,15	349,41	102,03
39	B. E.	1690	32,56	0,15	284,50	91,02
40	H.T.S.	1737	34,06	0,17	312,67	129,85

E-CuZn-SOD: Eritrosit bakır çinko-süperoksit dismutaz; E-Se-GPx: Eritrosit selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz; P-Se-GPx: Plazma selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz; E-CAT: Eritrosit katalaz; E-MDA: Eritrosit malondialdehit.

Tablo 4.6. Kontrol grubunun oksidatif stres parametre sonuçları.

Sıra Numara	Adı Soyadı	E-CuZn-SOD (U/gHb)	E-Se-GPx (U/gHb)	P-Se-GPx (U/ml)	E-CAT (KU/gHb)	E-MDA (nmol/gHb)
1	A. E.	1679	13,48	0,18	414,05	162,70
2	Ş. C.	773	13,29	0,14	348,57	108,65
3	A. S.	1130	20,39	0,13	317,97	76,69
4	C. Ö.	887	20,89	0,18	398,62	93,80
5	S. Ö.	1782	10,00	0,17	266,28	111,82
6	O. E.	1356	22,95	0,18	287,98	121,43
7	S. Ö.	1231	13,77	0,16	363,91	138,47
8	M. N.	1237	28,66	0,21	427,55	124,69
9	N. A.	725	17,33	0,10	292,23	120,74
10	R. G.	1337	23,03	0,16	331,75	138,34
11	S. B.	2102	21,04	0,15	546,26	151,54
12	S. B.	1448	26,85	0,11	456,33	111,50
13	G. G.	1244	14,23	0,12	184,19	127,77
14	C.K. Ö.	932	32,23	0,20	378,32	98,94
15	A. A.	896	15,42	0,08	395,23	78,30
16	Z. B.	1052	20,51	0,11	366,47	107,84
17	Y.Y.	1914	17,06	0,11	284,35	109,09
18	S. G.	1671	19,63	0,12	430,95	84,34
19	M. K.	1667	25,02	0,11	482,70	127,72
20	C. Ü.	2018	26,77	0,12	473,84	135,27
21	İ. Ö.	1611	14,57	0,18	250,63	123,14
22	F. A.	1124	21,15	0,17	315,18	116,25
23	E. M.	1368	28,01	0,08	437,43	102,70
24	İ. B.	1297	24,98	0,07	366,64	119,65
25	Z. S.	1371	17,08	0,06	451,63	125,69
26	S. M.	1165	22,27	0,08	237,05	22,47
27	F. Ü.	1604	21,47	0,19	395,06	136,83
28	Y. Ö.	1823	32,21	0,18	367,48	128,57
29	C. A.	1463	12,96	0,18	348,15	129,14
30	A.O. A.	1773	20,90	0,10	483,92	112,08

E-CuZn-SOD: Eritrosit bakır çinko-süperoksit dismutaz; E-Se-GPx: Eritrosit selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz; P-Se-GPx: Plazma selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz; E-CAT: Eritrosit katalaz; E-MDA: Eritrosit malondialdehit.

4.2. Periferik Lenfositlerde MÇ Sıklığının İncelenmesi

Maruz grubun lenfosit MÇ sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Maruz grup ve kontrol grubuna ait CBPI değerleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

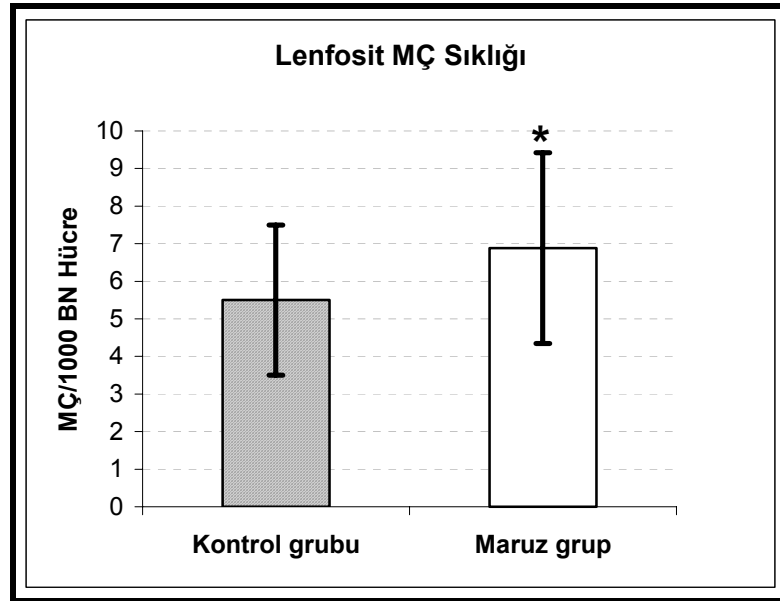
Tablo 4.7. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.

Gruplar	MÇ/1000 BN hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	CBPI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol (n=30)	5.50 $\pm$ 2.00 (2.00- 9.00) ^b	1.95 $\pm$ 0.10 (1.64- 2.08) ^b
Maruz (n=40)	6.88 $\pm$ 2.54 ^c (3.00- 12.00) ^b	1.94 $\pm$ 0.09 (1.64- 2.11) ^b

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b En düşük ve en yüksek değer aralığını göstermektedir.

^c $p<0.05$ Kontrol grubuna göre.



Şekil 4.1. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması (* $p<0.05$). Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.2.1. Sigara İçiminin Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi

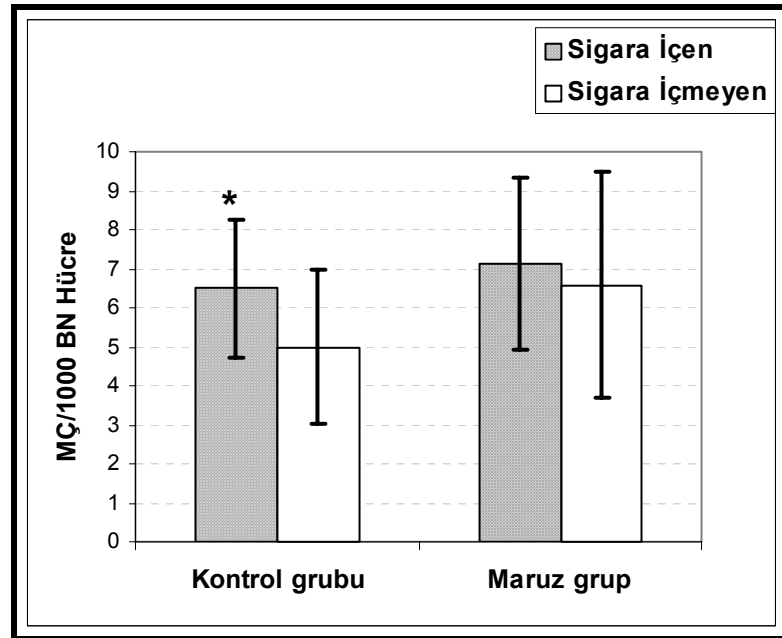
Maruz grubun MÇ sıklığı, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$), kontrol grubunda ise, sigara içen ve içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4.8. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.

Gruplar	Sigara içimi	MÇ/1000 BN Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	CBPI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	İçenler (n=10)	6.50 $\pm$ 1.78 ^b	1.94 $\pm$ 0.13
	İçmeyenler (n=20)	5.00 $\pm$ 1.95	1.96 $\pm$ 0.09
Maruz	İçenler (n=21)	7.14 $\pm$ 2.20	1.93 $\pm$ 0.09
	İçmeyenler (n=19)	6.58 $\pm$ 2.91	1.95 $\pm$ 0.09

^a Değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b $p<0.05$ sigara içmeyenlere göre.



Şekil 4.2. Maruz ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenlerin lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması (* $p<0.05$).

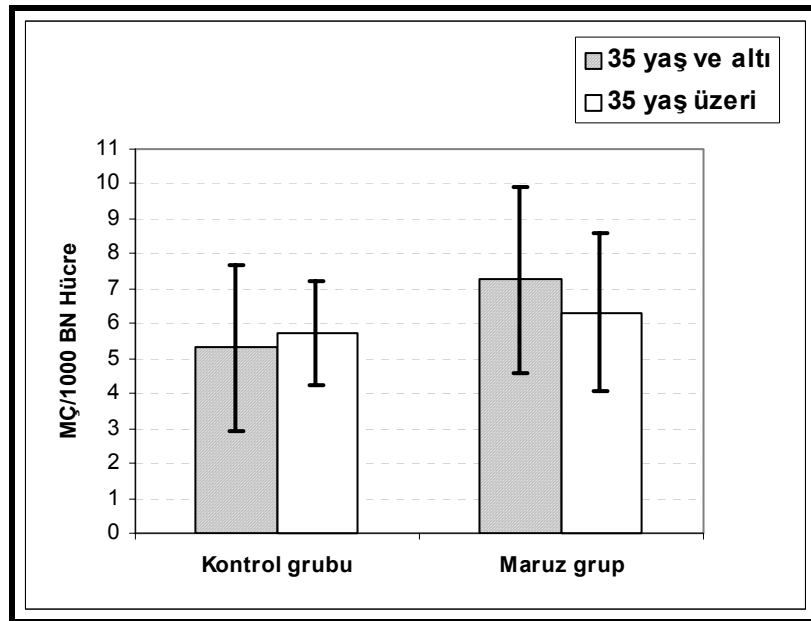
4.2.2. Yaş Farkının Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi

Yaş farkının lenfosit MÇ sıklığına etkisini değerlendirmek için, maruz ve kontrol grubu bireyleri 35 yaş ve altı ($35 \leq$) ile 35 yaş üzeri ($35 >$) şeklinde gruplara ayrıldı. Maruz ve kontrol grubunda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 4.9. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.

Gruplar	Yaş grupları	MÇ/1000 BN Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	CBPI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	35 $\leq$ (n=16)	5.31 $\pm$ 2.39	1.94 $\pm$ 0.13
	35 > (n=14)	5.71 $\pm$ 1.49	1.97 $\pm$ 0.05
Maruz	35 $\leq$ (n=24)	7.25 $\pm$ 2.69	1.94 $\pm$ 0.11
	35 > (n=16)	6.31 $\pm$ 2.27	1.93 $\pm$ 0.05

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.3. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

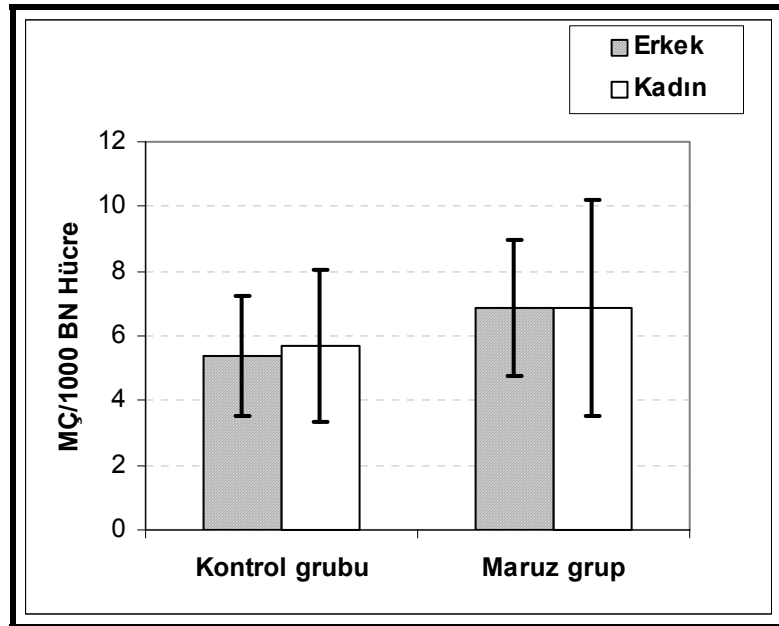
4.2.3. Cinsiyet Farkının Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi

Maruz grup ile kontrol grubundaki erkek ve kadınlar arasında lenfosit MÇ sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.

Gruplar	Cinsiyet farkı	MÇ/1000 BN Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	CBPI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	Erkek (n=20)	5.40 $\pm$ 1.85	1.96 $\pm$ 0.07
	Kadın (n=10)	5.70 $\pm$ 2.36	1.94 $\pm$ 0.15
Maruz	Erkek (n=26)	6.88 $\pm$ 2.09	1.93 $\pm$ 0.09
	Kadın (n=14)	6.86 $\pm$ 3.33	1.96 $\pm$ 0.10

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.4. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre lenfosit MÇ sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

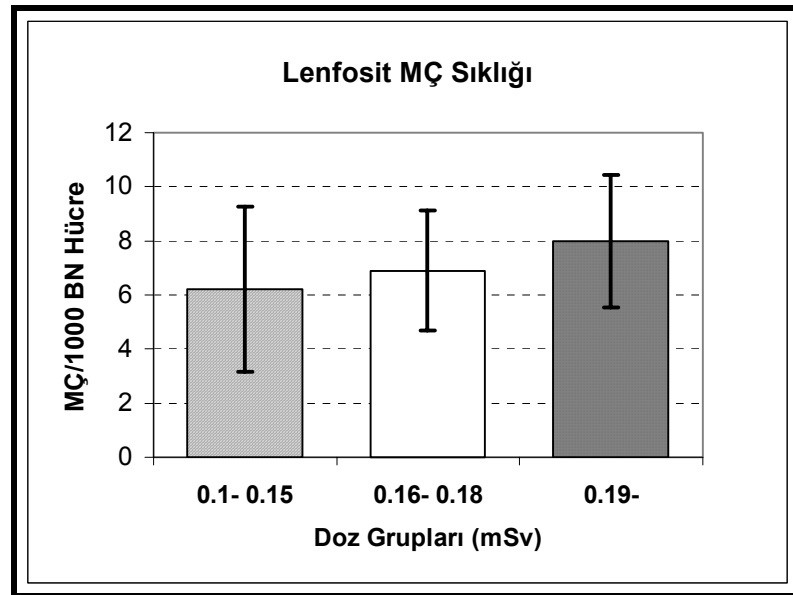
4.2.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Lenfosit MÇ Sıklığına Etkisi

Maruz grubun lenfosit MÇ sıklığında, doz grupları (0.1-0.15, 0.16-0.18, 0.19 mSv ve üzeri) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$).

Tablo 4.11. Dozlara göre elde edilen lenfosit MÇ sıklığı ve CBPI değerleri.

Doz grupları (mSv)	MÇ/ 1000 BN Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	CBPI (Ort $\pm$ SS) ^a
0,10- 0,15 (n=10)	6.20 $\pm$ 3.05	1.94 $\pm$ 0.08
0,16- 0,18 (n=10)	6.90 $\pm$ 2.23	1.96 $\pm$ 0.07
0,19 $\geq$ (n=9)	8.00 $\pm$ 2.45	1.96 $\pm$ 0.06

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.5. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre lenfosit MÇ sıklığının karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.3. Periferik Lenfositlerde SCE Sıklığının İncelenmesi

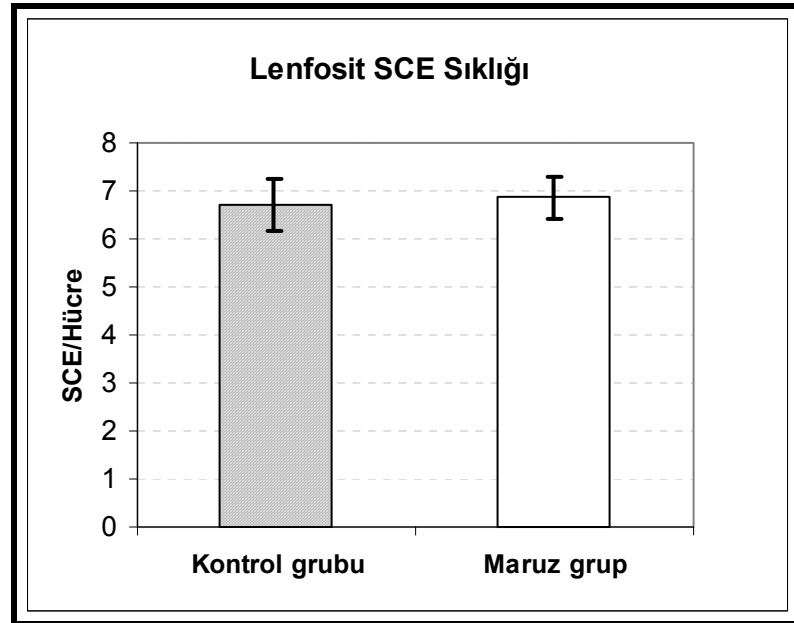
Lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri, maruz grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.

Gruplar	SCE/Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	PRI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol (n=30)	6.70 $\pm$ 0.53 (5.41- 7.88) ^b	1.91 $\pm$ 0.13 (1.67- 2.10) ^b
Maruz (n=40)	6.86 $\pm$ 0.44 (5.76- 7.96) ^b	1,90 $\pm$ 0,17 (1.53- 2.25) ^b

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir,

^b En düşük ve en yüksek değer aralığını göstermektedir.



Şekil 4.6. Maruz ve kontrol grubunun lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

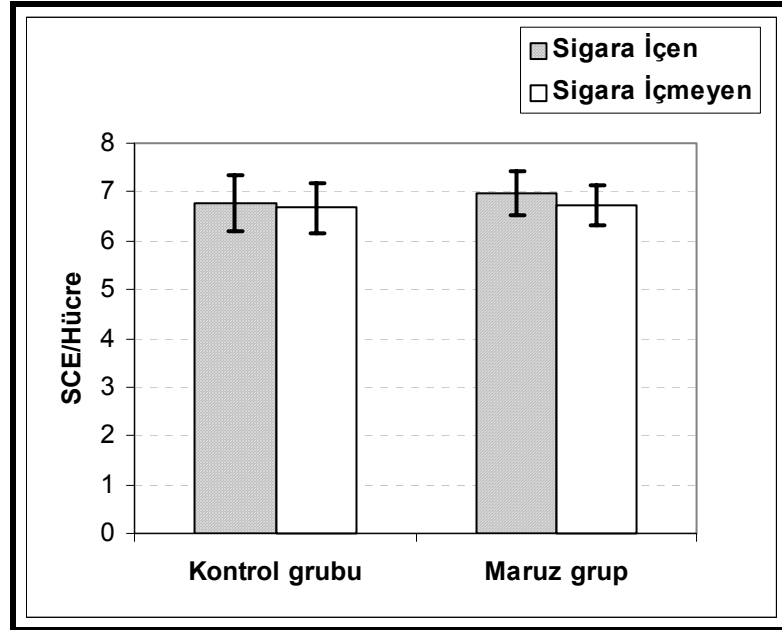
4.3.1. Sigara İçiminin Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi

Maruz grup ve kontrol grubunda SCE sıklığı, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.

Gruplar	Sigara içimi	SCE/Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	PRI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	İçenler (n=10)	6.77 $\pm$ 0.58	1.93 $\pm$ 0.12
	İçmeyenler (n=20)	6.67 $\pm$ 0.51	1.90 $\pm$ 0.13
Maruz	İçenler (n=21)	6.97 $\pm$ 0.45	1.92 $\pm$ 0.16
	İçmeyenler (n=19)	6.74 $\pm$ 0.41	1.89 $\pm$ 0.18

^a Değerler Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.7. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

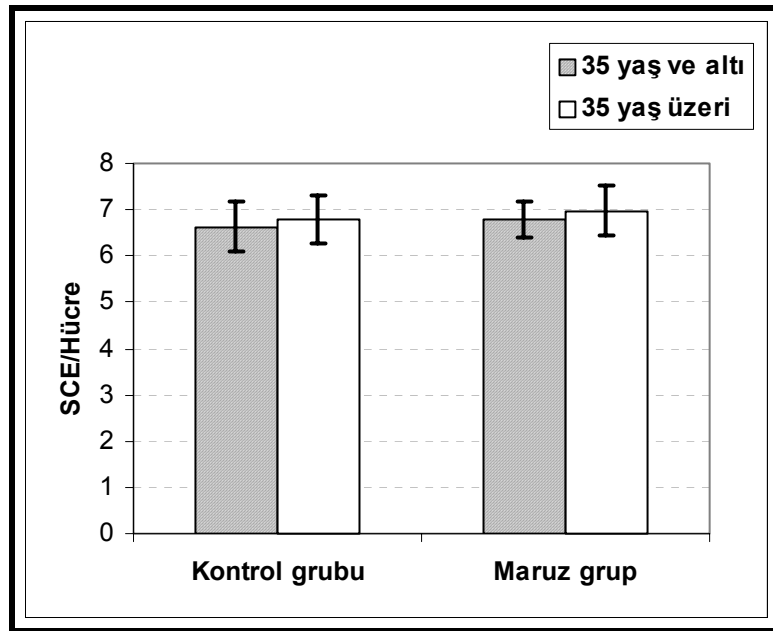
4.3.2. Yaş Farkının Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi

Yaş farkının lenfosit SCE sıklığına etkisini değerlendirmek için, maruz grup ve kontrol grubu bireyleri 35 yaş ve altı ($35 \leq$) ile 35 yaş üzeri ($35 >$) şeklinde gruplara ayrıldı. Maruz ve kontrol grubunda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.

Gruplar	Yaş grupları	SCE/ Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	PRI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	35 $\leq$ (n=16)	6.62 $\pm$ 0.54	1.89 $\pm$ 0.13
	35 > (n=14)	6.80 $\pm$ 0.52	1.93 $\pm$ 0.12
Maruz	35 $\leq$ (n=24)	6.79 $\pm$ 0.37	1.90 $\pm$ 0.17
	35 > (n=16)	6.98 $\pm$ 0.53	1.90 $\pm$ 0.17

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.8. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

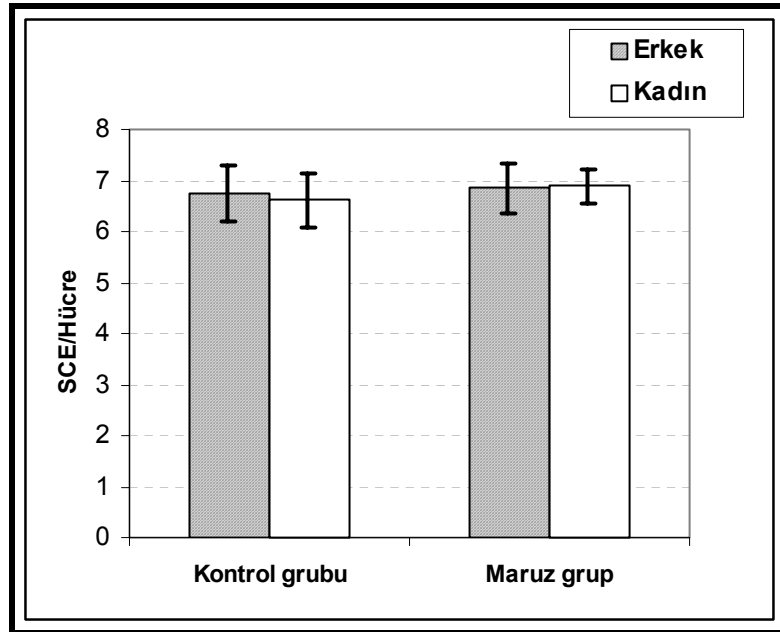
4.3.3. Cinsiyet Farkının Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi

Maruz grup ile kontrol grubundaki erkek ve kadınlar arasında ortalama lenfosit SCE sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.15. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.

Gruplar	Cinsiyet farkı	SCE/ Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	PRI (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	Erkek (n=20)	6.75 $\pm$ 0.54	1.90 $\pm$ 0.14
	Kadın (n=10)	6.61 $\pm$ 0.52	1.92 $\pm$ 0.10
Maruz	Erkek (n=26)	6.85 $\pm$ 0.50	1.91 $\pm$ 0.18
	Kadın (n=14)	6.89 $\pm$ 0.33	1.88 $\pm$ 0.15

^a Değerler Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.9. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre lenfosit SCE sıklığının Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

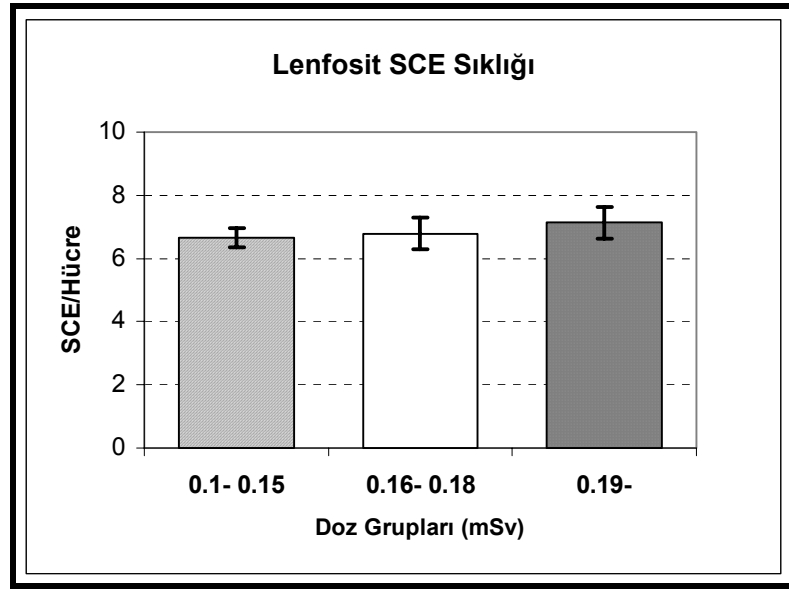
4.3.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Lenfosit SCE Sıklığına Etkisi

Maruz grubun lenfosit SCE sıklığında, doz grupları (0.1-0.15, 0.16-0.18, 0.19 mSv ve üzeri) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$).

Tablo 4.16. Dozlara göre elde edilen lenfosit SCE sıklığı ve PRI değerleri.

Doz grupları (mSv)	SCE/ Hücre (Ort $\pm$ SS) ^a	PRI (Ort $\pm$ SS) ^a
0,10- 0,15 (n=10)	6.66 $\pm$ 0.31	1.90 $\pm$ 0.17
0,16- 0,18 (n=10)	6.79 $\pm$ 0.51	1.91 $\pm$ 0.19
0,19 $\geq$ (n=9)	7.13 $\pm$ 0.51	1.86 $\pm$ 0.16

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.10. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre lenfosit SCE sıklığının karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.4. Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesinin İncelenmesi

Maruz grubun eritrosit CuZn-SOD aktivitesi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.001$).

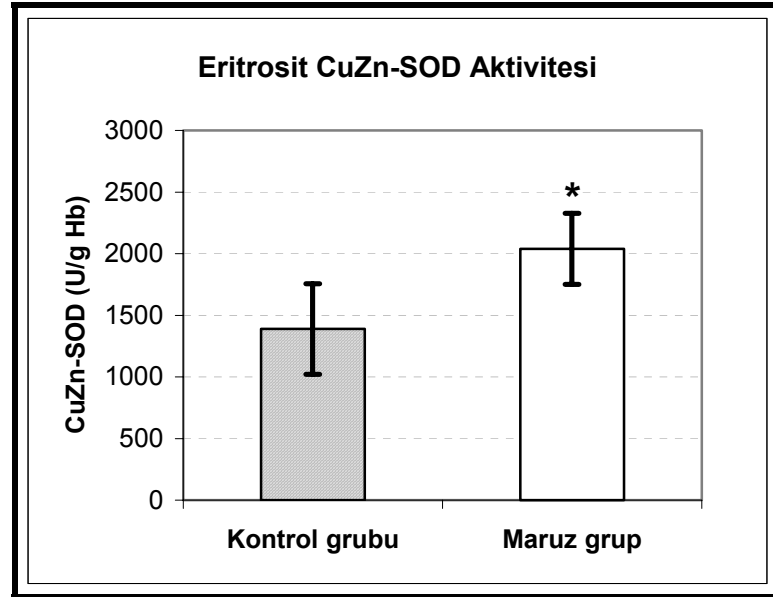
Tablo 4.17. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.

Gruplar	E-CuZn-SOD (U/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol (n=30)	1389 $\pm$ 368 (725- 2102) ^b
Maruz (n=40)	2038 $\pm$ 288 ^c (1565- 2684) ^b

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b En düşük ve en yüksek değer aralığını göstermektedir.

^c $p<0.001$ Kontrol grubuna göre.



Şekil 4.11. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması (* $p<0.001$). Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

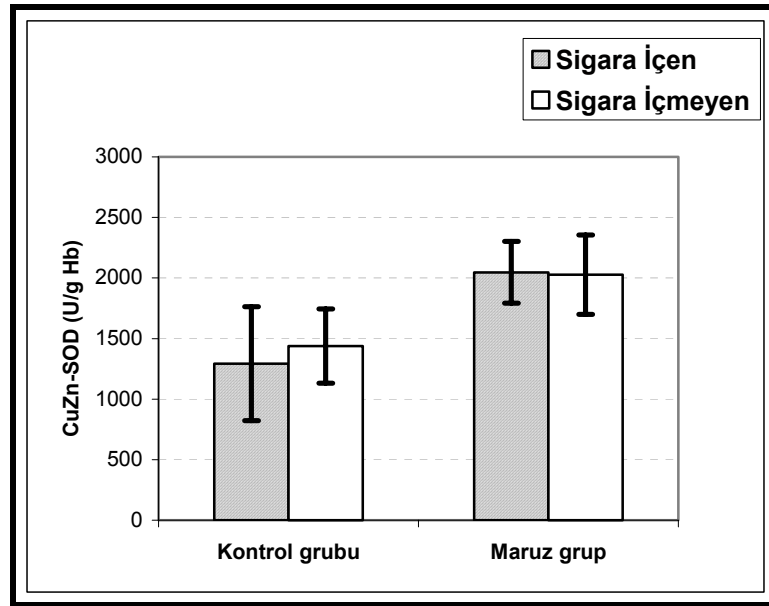
4.4.1. Sigara İçiminin Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi

Maruz grubun ve kontrol grubunun sigara içen ve içmeyen bireyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.18. Maruz ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.

Gruplar	Sigara içimi	E-CuZn-SOD (U/gHb) (Ort± SS) ^a
Kontrol grubu	içenler (n=10)	1293± 470
	içmeyenler (n=20)	1438± 307
Maruz grup	içenler (n=21)	2047± 255
	içmeyenler (n=19)	2028± 328

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.12. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

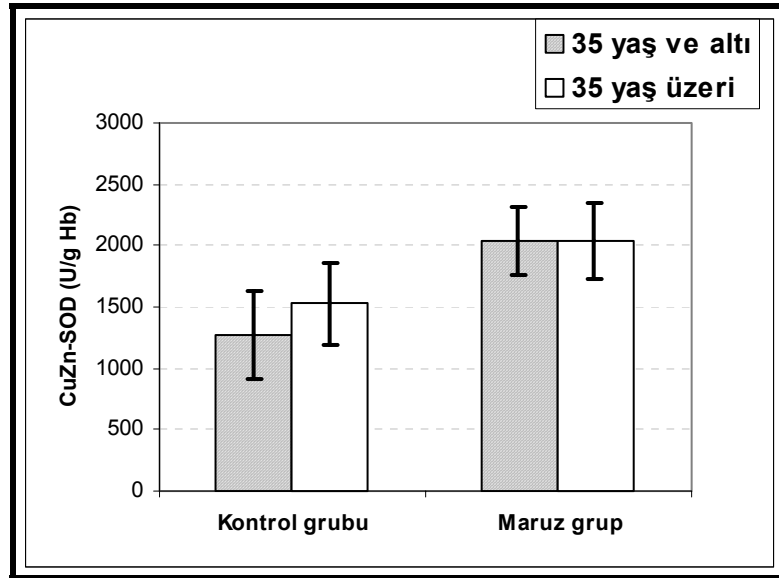
4.4.2. Yaş Farkının Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi

Yaş farkının eritrosit CuZn-SOD aktivite değerine etkisini değerlendirmek için, maruz ve kontrol grubu bireyleri 35 yaş ve altı ($35 \leq$) ile 35 yaş üzeri ($35 >$) şeklinde gruplara ayrıldı. Maruz ve kontrol grubunda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.19. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.

Gruplar	Yaş grupları	E-CuZn-SOD (U/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	$35 \leq$ (n=16)	1270 $\pm$ 363
	$35 >$ (n=14)	1526 $\pm$ 334
Maruz	$35 \leq$ (n=24)	2036 $\pm$ 277
	$35 >$ (n=16)	2040 $\pm$ 313

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.13. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

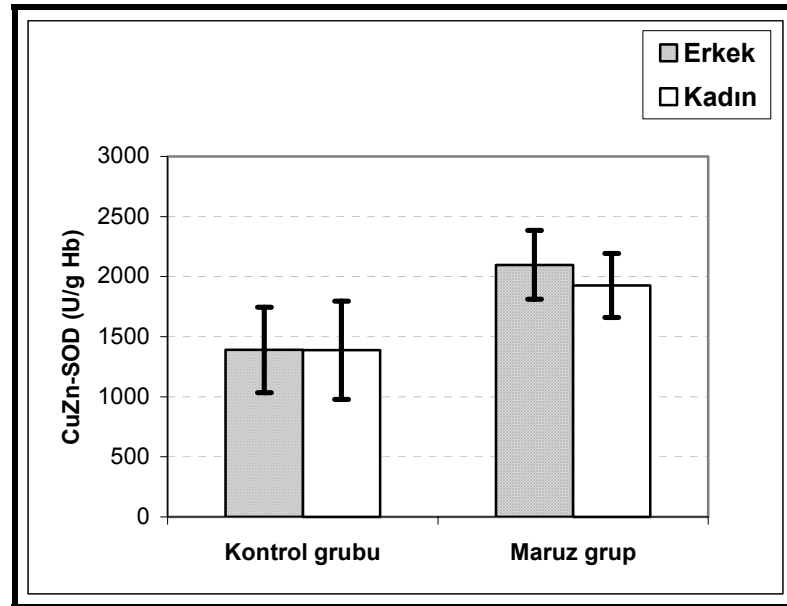
4.4.3. Cinsiyet Farkının Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi

Maruz grup ile kontrol grubundaki erkek ve kadınlar arasında eritrosit CuZn-SOD aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.20. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.

Gruplar	Cinsiyet farkı	E-CuZn-SOD (U/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	Erkek (n=20)	1390 $\pm$ 356
	Kadın (n=10)	1387 $\pm$ 410
Maruz	Erkek (n=26)	2098 $\pm$ 287
	Kadın (n=14)	1927 $\pm$ 266

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.14. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

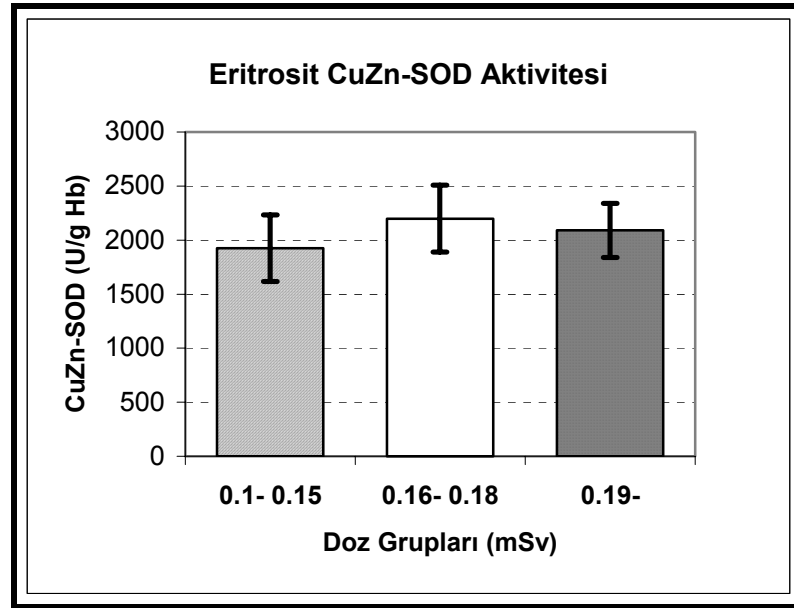
4.4.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Eritrosit CuZn-SOD Aktivitesine Etkisi

Maruz grubun eritrosit CuZn-SOD aktivitesinde, doz grupları (0.1-0.15, 0.16-0.18, 0.19 mSv ve üzeri) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$).

Tablo 4.21. Dozlara göre elde edilen eritrosit CuZn-SOD aktivite değerleri.

Doz grupları (mSv)	E-CuZn-SOD (U/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
0,10- 0,15 (n=10)	1925 $\pm$ 308
0,16- 0,18 (n=10)	2198 $\pm$ 310
0,19 $\geq$ (n=9)	2090 $\pm$ 249

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.15. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit CuZn-SOD aktivite değerlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.5. Eritrosit ve Plazma Se-GPx Aktivitesinin İncelenmesi

Maruz grubun eritrosit Se-GPx aktivitesi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.001$). plazma Se-GPx aktivitesinde, maruz ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

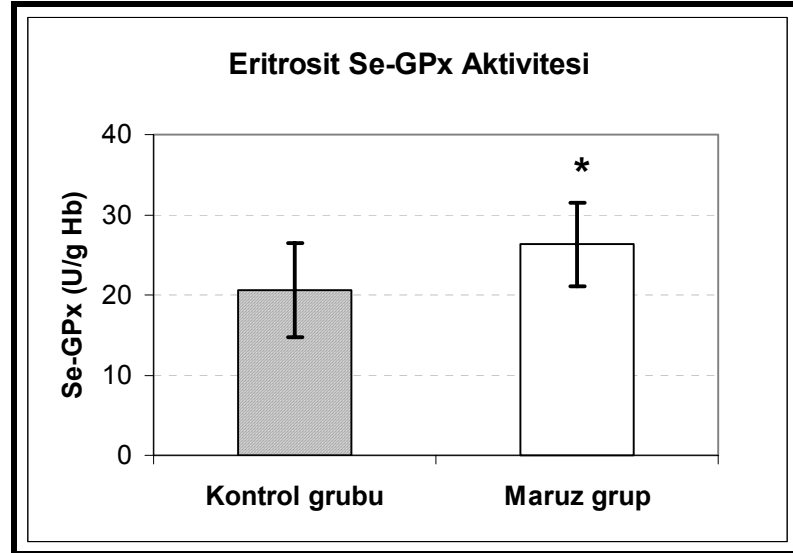
Tablo 4.22. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit ve plazma Se-GPx aktivite değerleri.

Gruplar	E- Se-GPx (U/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a	P- Se-GPx (U/ml) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol (n=30)	20.61 $\pm$ 5.82 (10.00- 32.23) ^b	0.14 $\pm$ 0.04 (0.06- 0.21) ^b
Maruz (n=40)	26.31 $\pm$ 5.20 ^c (20.17- 43.04) ^b	0.13 $\pm$ 0.03 (0.06- 0.19) ^b

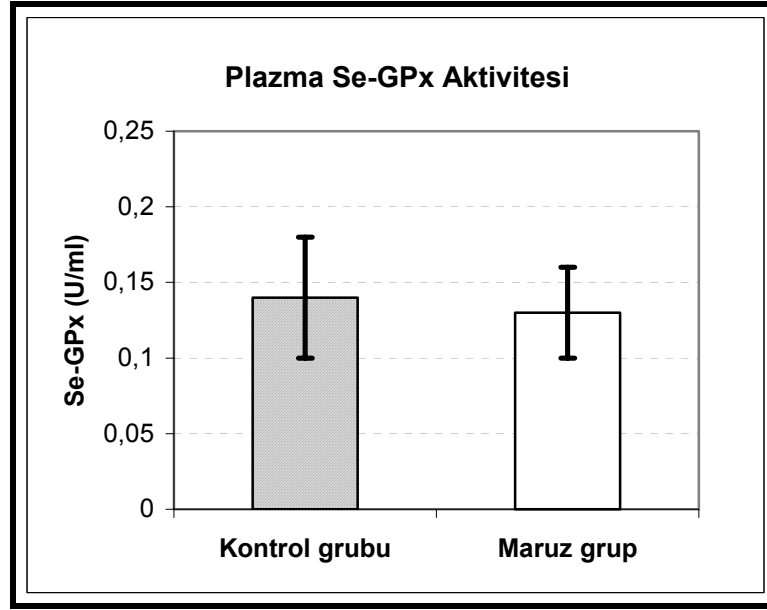
^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir,

^b En düşük ve en yüksek değer aralığını göstermektedir.

^c $p<0.001$ Kontrol grubuna göre.



Şekil 4.16. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması (* $p<0.001$). Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.17. Maruz ve kontrol grubunun plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

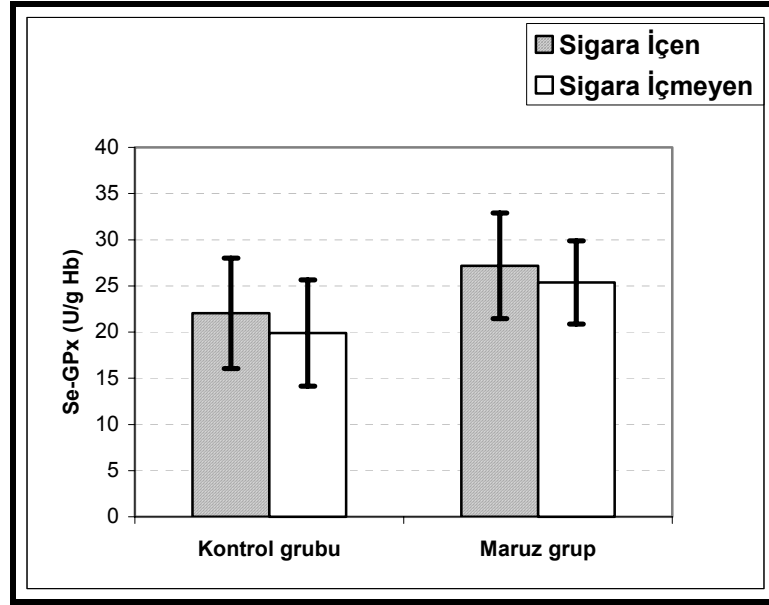
4.5.1. Sigara İçiminin Se-GPx Aktivitesine Etkisi

Maruz grup ve kontrol grubunun, sigara içen ve içmeyen bireyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

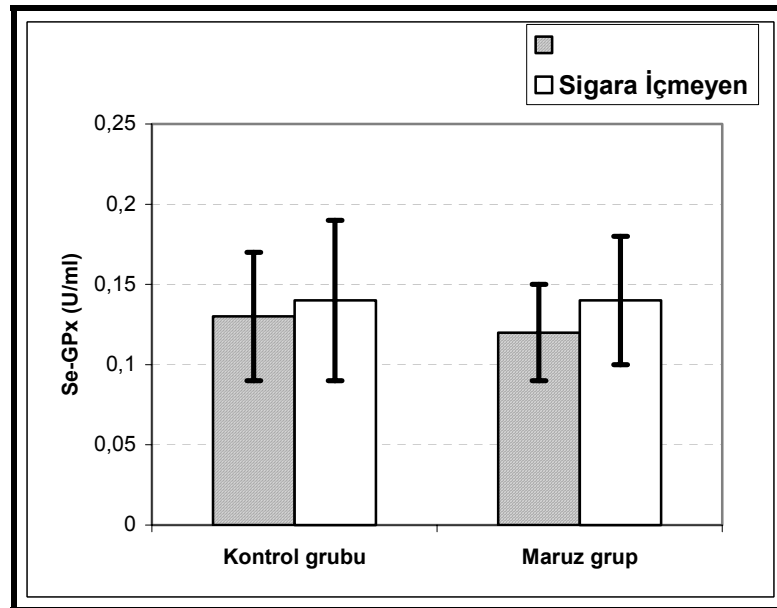
Tablo 4.23. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit ve plazma Se-GPx aktivite değerleri.

Gruplar	Sigara içimi	E-Se-GPx (Ort ± SS) ^a	P-Se-GPx (Ort ± SS) ^a
Kontrol	İçenler (n=10)	22.03± 5.98	0.13± 0.04
	İçmeyenler (n=20)	19.89± 5.76	0.14± 0.05
Maruz	İçenler (n=21)	27.16± 5.72	0.12± 0.03
	İçmeyenler (n=19)	25.37± 4.52	0.14± 0.04

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.18. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.19. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

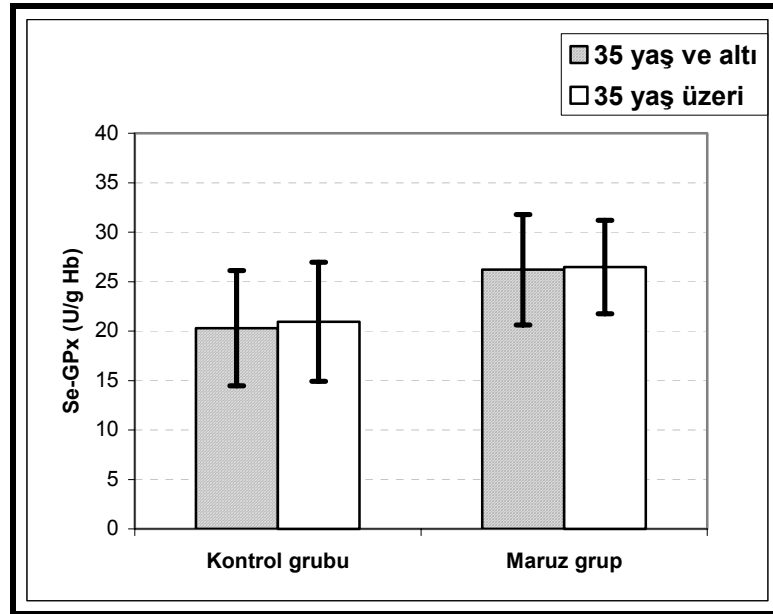
4.5.2. Yaş Farkının Se-GPx Aktivitesine Etkisi

Yaş farkının Se-GPx aktivitesine etkisini değerlendirmek için, maruz grup ve kontrol grubu bireyleri 35 yaş ve altı ($35 \leq$) ile 35 yaş üzeri ($35 >$) şeklinde gruplara ayrıldı. Maruz ve kontrol grubunda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

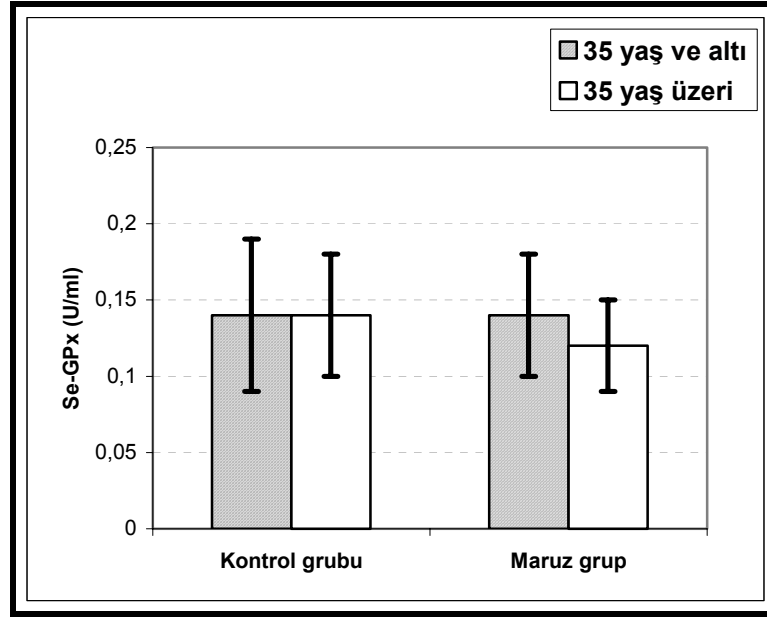
Tablo 4.24. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubuna ait Se-GPx aktivite değerleri.

Gruplar	Yaş grupları	E- Se-GPx (Ort $\pm$ SS) ^a	P- Se-GPx (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	35 $\leq$ (n=16)	20.30 $\pm$ 5.83	0.14 $\pm$ 0.05
	35 > (n=14)	20.95 $\pm$ 6.02	0.14 $\pm$ 0.04
Maruz	35 $\leq$ (n=24)	26.20 $\pm$ 5.59	0.14 $\pm$ 0.04
	35 > (n=16)	26.47 $\pm$ 4.73	0.12 $\pm$ 0.03

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.20. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.21. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.5.3. Cinsiyet Farkının Se-GPx Aktivitesine Etkisi

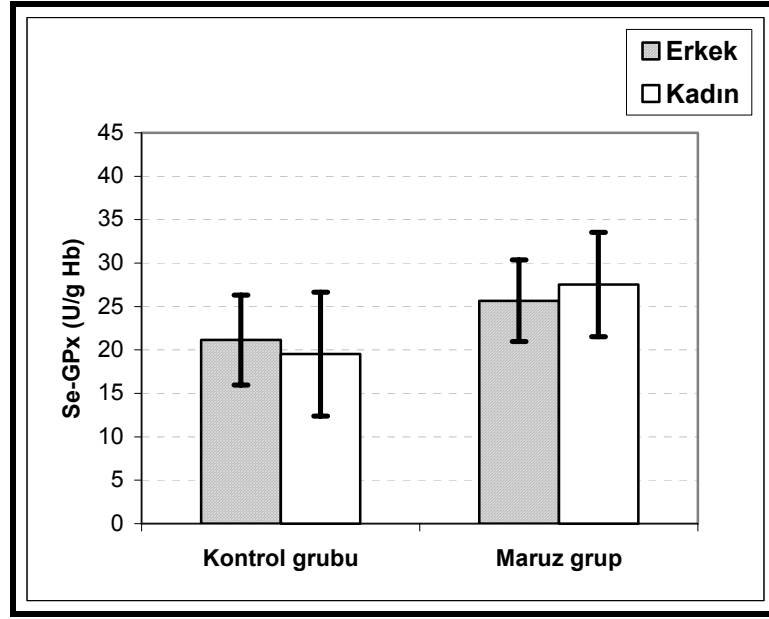
Maruz grup ile kontrol grubundaki erkek ve kadınlar arasında eritrosit Se-GPx aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Plazma Se-GPx aktivitesinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 4.25. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen Se-GPx aktivite değerleri.

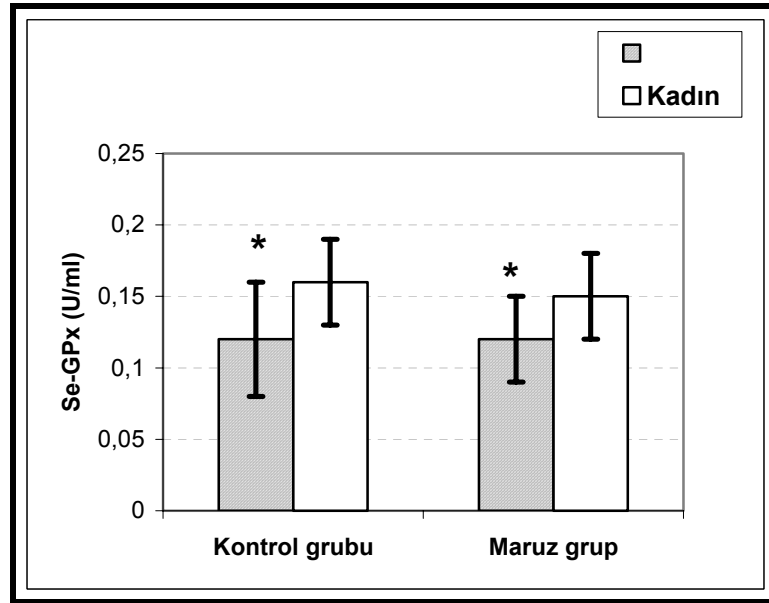
Gruplar	Cinsiyet farkı	E- Se-GPx (Ort ± SS) ^a	P- Se-GPx (Ort ± SS) ^a
Kontrol	Erkek (n=20)	21.15± 5.18	0.12± 0.04 ^c
	Kadın (n=10)	19.52± 7.12	0.16± 0.03
Maruz	Erkek (n=26)	25.66± 4.70	0.12± 0.03 ^b
	Kadın (n=14)	27.52± 6.01	0.15± 0.03

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b $p<0.05$ Kadın cinsiyete göre, ^c $p<0.05$ Kadın cinsiyete göre.



Şekil 4.22. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.23. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması (*p<0.05). Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

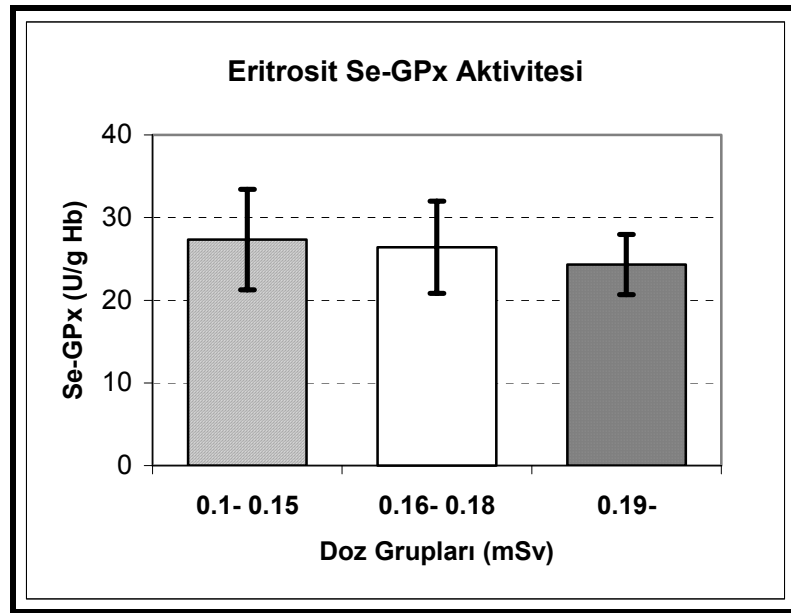
4.5.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Se-GPx Aktivitesine Etkisi

Maruz grubun eritrosit ve plazma Se-GPx aktivitesinde, doz grupları (0.1-0.15, 0.16-0.18, 0.19 mSv ve üzeri) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$).

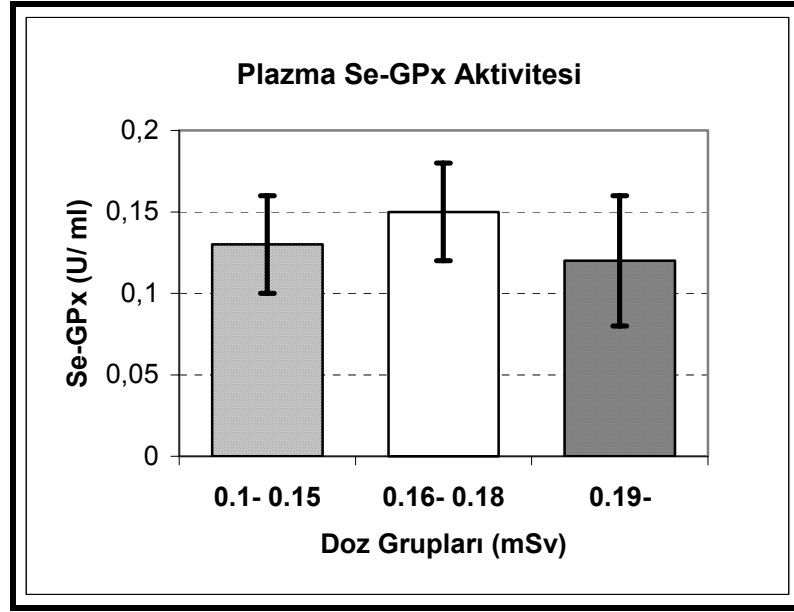
Tablo 4.26. Dozlara göre elde edilen Se-GPx aktivite değerleri.

Doz grupları (mSv)	E- Se-GPx (Ort $\pm$ SS) ^a	P- Se-GPx (Ort $\pm$ SS) ^a
0,10- 0,15 (n=10)	27.34 $\pm$ 6.09	0.13 $\pm$ 0.03
0,16- 0,18 (n=10)	26.42 $\pm$ 5.57	0.15 $\pm$ 0.03
0,19 $\geq$ (n=9)	24.30 $\pm$ 3.64	0.12 $\pm$ 0.04

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.24. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.25. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre plazma Se-GPx aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.6. Eritrosit CAT Aktivitesinin İncelenmesi

Maruz grubun eritrosit CAT aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p<0.05$).

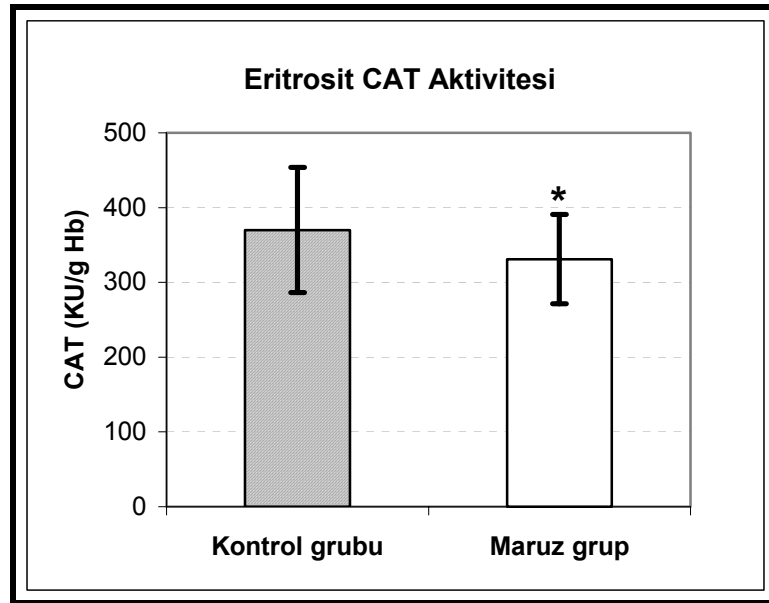
Tablo 4.27. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CAT aktivite değerleri.

Gruplar	E-CAT (KU/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol (n=30)	370.02 $\pm$ 83.63 (184.19- 546.26) ^b
Maruz (n=40)	331.02 $\pm$ 59.72 ^c (217.15- 468.71) ^b

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b En düşük ve en yüksek değer aralığını göstermektedir.

^c $p<0.05$ Kontrol grubuna göre.



Şekil 4.26. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması (* $p<0.05$). Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

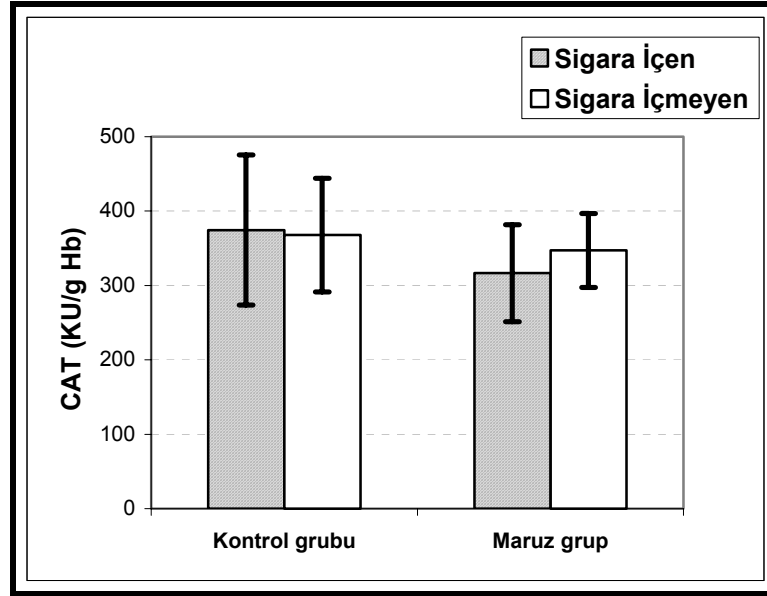
4.6.1. Sigara İçiminin Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi

Maruz grup ve kontrol grubunda, sigara içen ve içmeyen bireyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.28. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit CAT aktivite değerleri.

Gruplar	Sigara içimi	E-CAT (KU/gHb) (Ort± SS) ^a
Kontrol grubu	içenler (n=10)	374.46± 100.94
	içmeyenler (n=20)	367.81± 76.37
Maruz grup	içenler (n=21)	316.51± 65.35
	içmeyenler (n=19)	347.06± 49.64

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.27. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

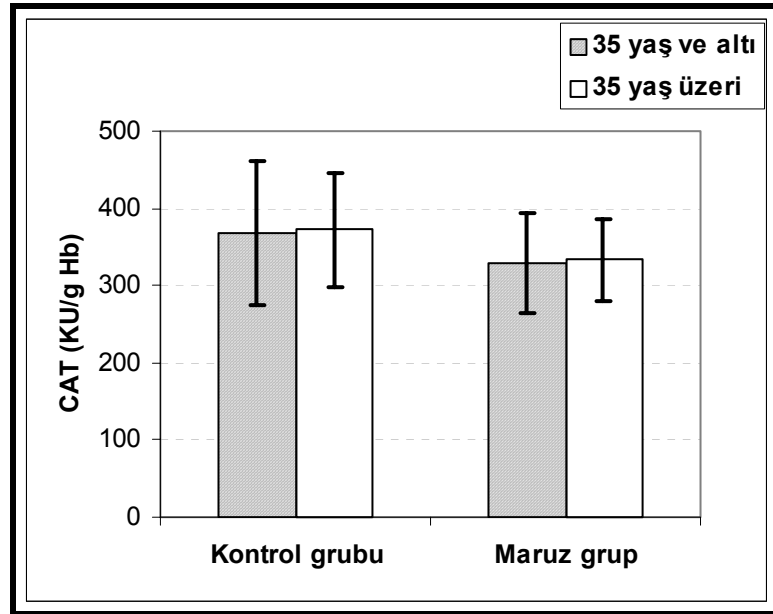
4.6.2. Yaş Farkının Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi

Yaş farkının eritrosit CAT aktivitesine etkisini değerlendirmek için, maruz ve kontrol grubu bireyleri 35 yaş ve altı ($35 \leq$) ile 35 yaş üzeri ($35 >$) şeklinde gruplara ayrıldı. Maruz ve kontrol grubunda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.29. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CAT aktivite değerleri.

Gruplar	Yaş grupları	E-CAT (KU/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	35 $\leq$ (n=16)	368.45 $\pm$ 93.49
	35 > (n=14)	371.82 $\pm$ 74.22
Maruz	35 $\leq$ (n=24)	329.22 $\pm$ 64.63
	35 > (n=16)	333.73 $\pm$ 53.43

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.28. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

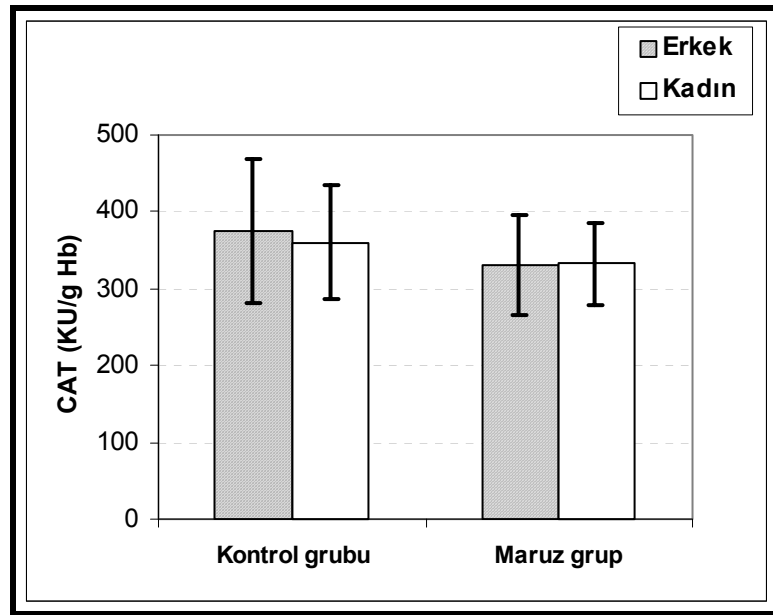
4.6.3. Cinsiyet Farkının Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi

Maruz grup ile kontrol grubundaki erkek ve kadınlar arasında ortalama eritrosit CAT aktivite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.30. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit CAT aktivite değerleri.

Gruplar	Cinsiyet farkı	E-CAT (KU/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	Erkek (n=20)	375.06 $\pm$ 76.93
	Kadın (n=10)	359.96 $\pm$ 99.35
Maruz	Erkek (n=26)	330.12 $\pm$ 60.52
	Kadın (n=14)	332.70 $\pm$ 60.42

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.29. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit CAT aktivite değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

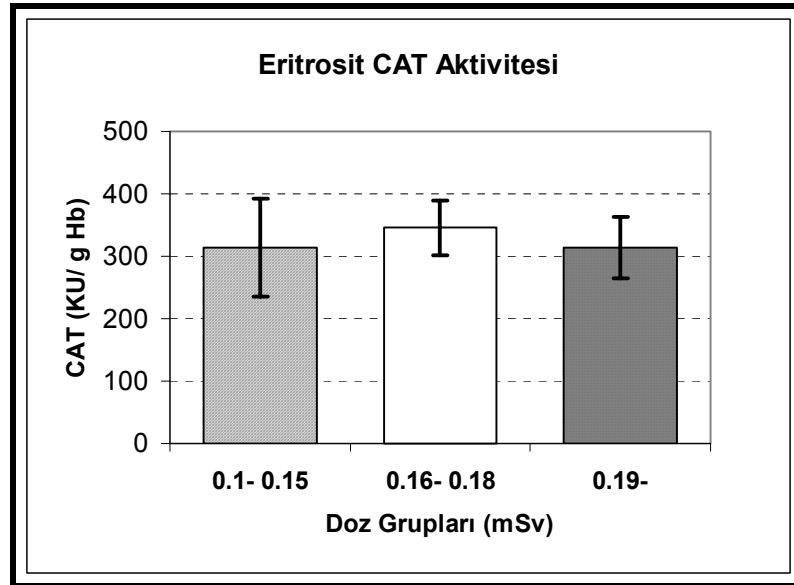
4.6.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Eritrosit CAT Aktivitesine Etkisi

Maruz grubun eritrosit CAT aktivitesinde, doz grupları (0.1-0.15, 0.16-0.18, 0.19 mSv ve üzeri) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$).

Tablo 4.31. Dozlara göre elde edilen eritrosit CAT aktivite değerleri.

Doz grupları (mSv)	E-CAT (U/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
0,10- 0,15 (n=10)	314.19 $\pm$ 78.66
0,16- 0,18 (n=10)	345.52 $\pm$ 43.70
0,19 $\geq$ (n=9)	314.00 $\pm$ 48.94

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.30. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit CAT değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.7. Eritrosit MDA Düzeylerinin İncelenmesi

Maruz grubun eritrosit MDA düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük tespit edildi ($p<0.001$).

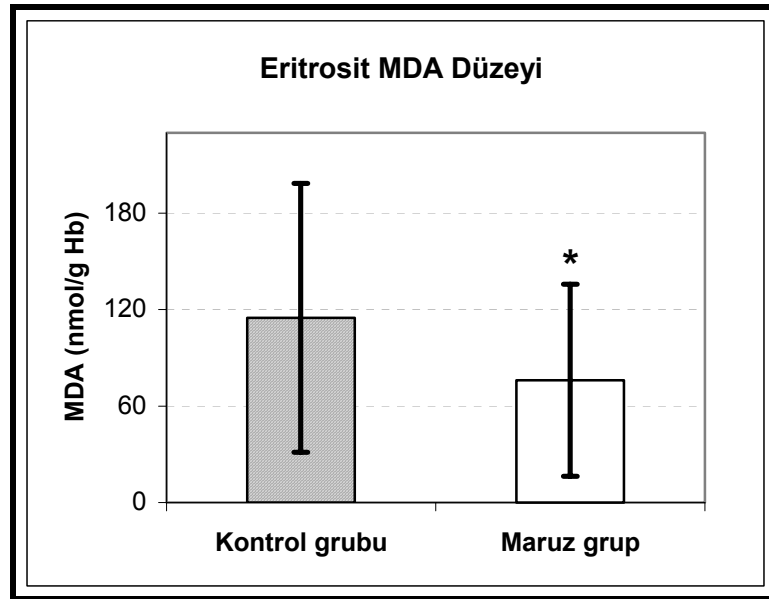
Tablo 4.32. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit MDA Değerleri.

Gruplar	E-MDA (nmol/ gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol (n=30)	114.87 $\pm$ 26.27 (22.47- 162.70) ^b
Maruz (n=40)	76.13 $\pm$ 21.83 ^c (18.00- 129.85) ^b

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir,

^b En düşük ve en yüksek değer aralığını göstermektedir,

^c $p<0.001$ Kontrol grubuna göre.



Şekil 4.31. Maruz ve kontrol grubunun eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması (* $p<0.001$). Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

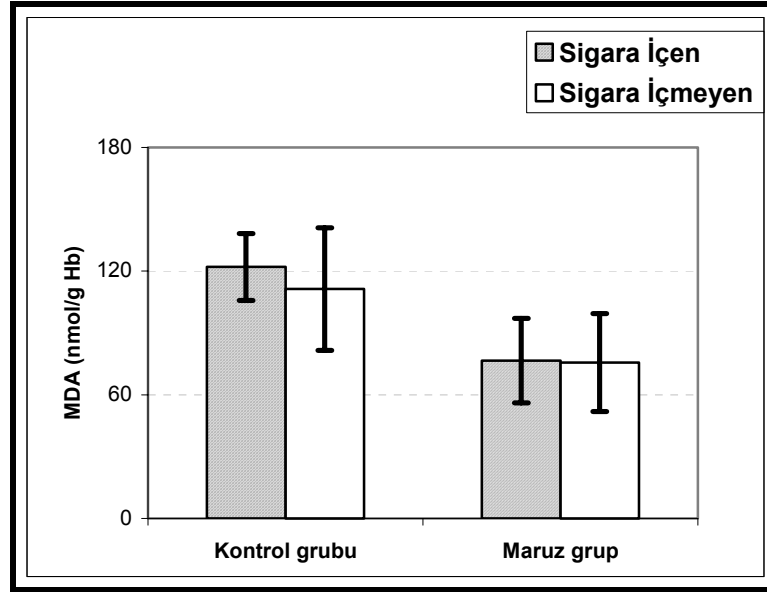
4.7.1. Sigara İçiminin Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi

Maruz grup ve kontrol grubunda, sigara içen ve içmeyen bireyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.33. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen bireylerin eritrosit MDA değerleri.

Gruplar	Sigara içimi	E- MDA (nmol/gHb) (Ort± SS) ^a
Kontrol grubu	içenler (n=10)	122.02± 16.25
	içmeyenler (n=20)	111.30± 29.79
Maruz grup	içenler (n=21)	76.55± 20.49
	içmeyenler (n=19)	75.67± 23.78

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.32. Maruz ve kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyenlerin eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

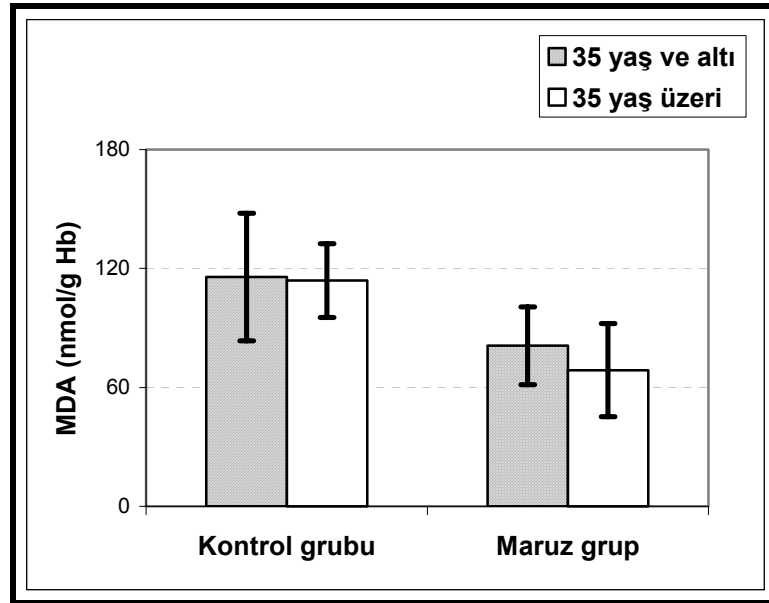
4.7.2. Yaş Farkının Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi

Yaş farkının eritrosit MDA düzeyine etkisini değerlendirmek için, maruz ve kontrol grubu bireyleri 35 yaş ve altı ($35 \leq$) ile 35 yaş üzeri ($35 >$) şeklinde gruplara ayrıldı. Maruz ve kontrol grubunda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.34. Yaş farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit MDA değerleri.

Gruplar	Yaş grupları	E- MDA (nmol/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	35 $\leq$ (n=16)	115,67 $\pm$ 32,16
	35 > (n=14)	113,96 $\pm$ 18,55
Maruz	35 $\leq$ (n=24)	81,07 $\pm$ 19,62
	35 > (n=16)	68,72 $\pm$ 23,47

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.33. Maruz ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.7.3. Cinsiyet Farkının Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi

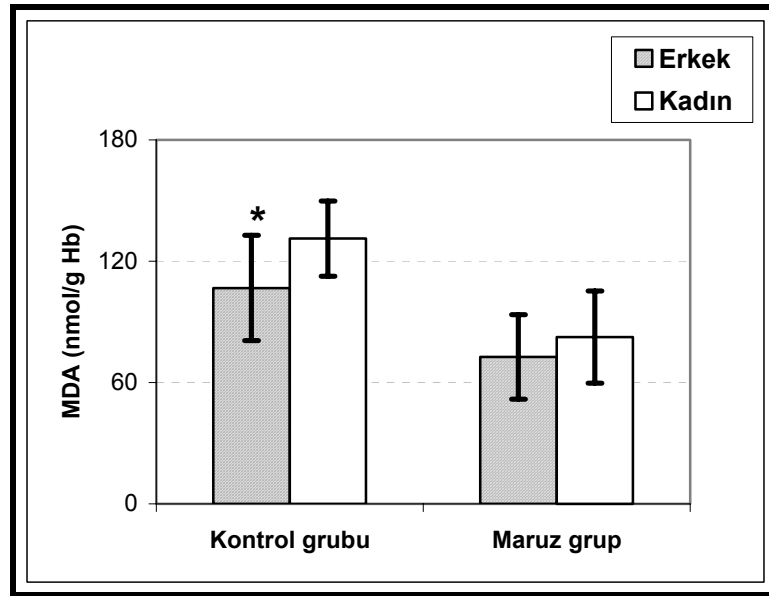
Maruz grubun erkek ve kadınları arasında eritrosit MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 4.35. Cinsiyet farkına göre maruz ve kontrol grubu için elde edilen eritrosit MDA değerleri.

Gruplar	Cinsiyet farkı	E- MDA (nmol/gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
Kontrol	Erkek (n=20)	106.72 $\pm$ 26.05 ^b
	Kadın (n=10)	131.18 $\pm$ 18.62
Maruz	Erkek (n=26)	72.69 $\pm$ 20.92
	Kadın (n=14)	82.52 $\pm$ 22.80

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b $p<0.05$ Kadın cinsiyete göre.



Şekil 4.34. Maruz ve kontrol grubunun cinsiyet farkına göre eritrosit MDA değerlerinin Student t testi ile karşılaştırılması (* $p<0.05$). Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

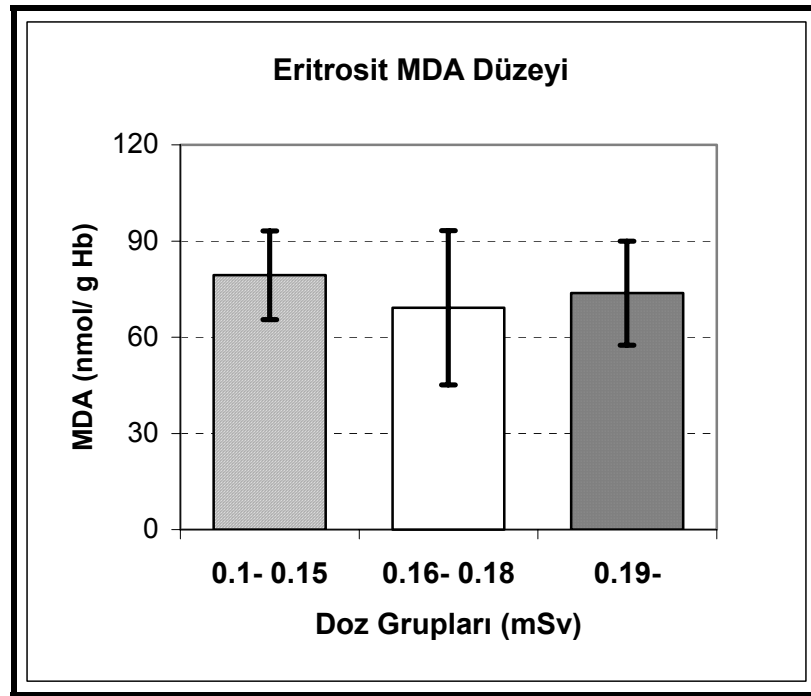
4.7.4. Bireylerin Aldıkları Dozun Eritrosit MDA Düzeyine Etkisi

Maruz grubun eritrosit MDA düzeyinde, doz grupları (0.1-0.15, 0.16-0.18, 0.19 mSv ve üzeri) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$).

Tablo 4.36. Dozlara göre elde edilen eritrosit MDA değerleri.

Doz grupları (mSv)	E- MDA (nmol/ gHb) (Ort $\pm$ SS) ^a
0,10- 0,15 (n=10)	79.33 $\pm$ 13.82
0,16- 0,18 (n=10)	69.17 $\pm$ 24.07
0,19 $\geq$ (n=9)	73,74 $\pm$ 16.19

^a Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.35. Maruz ve kontrol grubunun dozlara göre eritrosit MDA değerlerinin Student t test ile karşılaştırılması. Değerler ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

5. TARTIŞMA

İyonlaşabilen elektromanyetik radyasyonlar, hücrenin genetik materyali olan DNA'yı parçalayabilecek kadar enerji taşımaktadır. DNA'nın zarar görmesi ise hücreleri öldürmektedir. DNA'daki bir zedelenme, kansere yol açabilecek kalıcı değişikliklere sebep olmaktadır (2).

Radyasyonun kronik toksik etkileri, hücrenin ölümüne yol açmayan ancak genetik materyallerinde onarılamayan bozukluklara neden olan toksikolojik olaylar sonucunda ortaya çıkarlar. Kanseri yapıcı etkisi, genetik etkisi ve ömür kısaltıcı etkisi bu toksik etkilere örnektir. Canlıların somatik ve genetik özellikleri kromozomlarda taşındığı için radyasyonun kromozomlarda meydana getirdiği toksik etkiler günümüzde ve gelecekte toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir (6).

İyonlaştırıcı radyasyonun hücrede moleküler düzeydeki toksik etkileri doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki şekilde olmaktadır (7). Radyasyon doğrudan DNA ve proteinler gibi biyolojik olarak önemli moleküller ile etkileşime girer. Radyasyon vücudumuzdaki bazı kimyasal maddelerle de dolaylı olarak etkileşime girerek toksik serbest radikaller oluşturmak suretiyle önemli biyolojik moleküllere zarar verebilir. DNA üzerindeki etkisi kanser riskini artırır. Eğer kromozomlarda hasar meydana gelecek olursa ortaya çıkan mutasyonun gelecek nesillere aktarılma riski ortaya çıkar (3).

Yaptığımız bu çalışmada, GATA Radyoloji Ünitesi çalışanlarının özellikle devamlı düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona mesleki olarak maruz kalmalarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi için genetik toksisite ve oksidatif stres parametreleri bakımından incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, radyoloji ünitesi çalışanlarında, iyonlaştırıcı radyasyon kaynaklı genotoksik hasarın tespiti için sitogenetik yöntemlerden CBMÇ ve SCE test tekniği kullanılarak bu personellerin absorbe ettiği biyolojik doz ile bu dozun neden olabileceği erken genotoksik etkiler belirlenmiştir.

Ayrıca bu personellerde, canlı için son derece toksik olan serbest radikallere karşı enzimatik antioksidan sistemlerden olan eritrosit CuZn-SOD, eritrosit-plazma Se-GPx ve eritrosit CAT enzim aktiviteleri ölçülmüştür. Ayrıca serbest radikal hasar göstergesi olan MDA düzeyleri de ölçülmüştür.

CBMÇ Sıklığı

Lenfositlerde radyasyonun neden olduğu kromozom hatalarını belirlemek için kullanılan sitogenetik yöntemlerden en çok kullanılanlarından biri de çift çekirdekli hücrelerde CBMÇ analizidir. MÇ yöntemi, insan lenfositlerinde hem bütün kromozom kaybı hem de kromozom kırıklarını göstermektedir. Mitoz bölünmenin anafaz safhasında sentrik kromozomlar kutuplara çekilirken, radyasyon ve / veya kimyasal mutajenlerin neden olduğu genotoksik etkiler sonucu oluşan asentrik kromozomlar, kromozom parçaları veya tam kromozomlar kutuplara çekilmeyerek geride kalırlar. Bu kromozomlar hücre bölünmesi sonunda sitoplazmada yoğunlaşarak, hücre çekirdeğinden ayrı olarak zarla çevrili bir yapı oluştururlar. oluşan bu küçük küresel yapılara MÇ denir (8, 44).

DNA hasarı ve kanser arasındaki yakın ilişki göz önünde bulundurulacak olursa, DNA hasarının biyolojik göstergesi, bu hasarın tespiti açısından oldukça kullanışlı olmaktadır. DNA hasarının biyolojik göstergelerinden biri olan MÇ testi, günümüzde bu amaçla en sık kullanılan testlerin başında gelmektedir (40, 148). DNA tamiri ise, genomun bütünlüğünü korumak amacıyla tasarlanmış savunma sistemleridir. Bu sistemlerde oluşabilecek aksaklıkların kanserin gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (149). MÇ testi, gerek DNA hasarının, gerekse DNA tamirinin biyolojik göstergeleri olarak kullanılabilmesi açısından değer kazanmaktadır. MÇ sıklığının cinsiyet, sigara, alkol tüketimi ve beslenme gibi faktörlerle etkilendiği belirtilmektedir (45, 150).

Yaptığımız çalışmada, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun 1000 çift çekirdekli hücrede periferik lenfosit MÇ sıklığı (6.88 ± 2.54), kontrol grubu (5.50 ± 2.00) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). Maffei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (11), düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan 37 hastane çalışanı ve 37 kontrol grubundan aldıkları kan örneklerinde periferik lenfositlerde kromozom hasarlarını araştırmışlar, genetik hasarın biyolojik göstergesi olarak CBMÇ testi kullanmışlardır. Maruz grubun 1000 çift çekirdekli hücrede lenfosit MÇ sıklığı (6.78 ± 4.92) kontrol grubunun MÇ sıklığına (5.54 ± 2.99) göre %22

artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir. Maluf ve arkadaşları (151), düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan 22 hastane çalışanı ve 22 kontrol grubundan aldıkları kan örneklerinde 2000 çift çekirdekli hücrede lenfosit MÇ sıklığını çalışmışlar ve sonuçta maruz grubun MÇ sıklığını (17.68 ± 4.69) kontrol grubuna (14.36 ± 5.18) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit etmişlerdir ($p=0.008$). Joseph ve arkadaşları (150), düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona mesleki maruz kalan grup (9.8 ± 6.2 , $n=46$) ile kontrol grubunun (7.0 ± 3.8 , $n=27$) 1000 çift çekirdekli hücrede lenfosit MÇ sıklığını karşılaştırdıklarında, maruz grupta anlamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir ($p=0.037$). Diğer bir çalışmada Mrdjanovic ve arkadaşları (12), düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona kronik olarak maruz kalan hastane çalışanları ($n=30$) ile kontrol grubunun ($n=15$) periferik lenfositlerinde MÇ sıklığı arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir.

Sigara içiminin MÇ sıklığına etkisinin olup olmadığını incelediğimizde, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun MÇ sıklığında, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Maruz grubun sigara içen bireylerinde, kontrol grubunun sigara içen bireylerine göre MÇ sıklığında yaklaşık %10 kadar bir artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Maruz grubun sigara içmeyen bireylerinde MÇ sıklığının (6.58 ± 2.91) kontrol grubuna (5.00 ± 1.95) göre yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Bu sonuçlar bize, düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona mesleki olarak maruz kalmanın sigara içiminden bağımsız olarak MÇ sıklığına olan etkisini göstermektedir. Maffei ve arkadaşları (11), maruz grubun sigara içen bireylerin MÇ sıklığını (8.83 ± 5.94), sigara içmeyenlere (4.84 ± 2.61) göre önemli derecede yüksek bulmuşlardır ($p=0.011$). Maruz grubun sigara içenlerinde MÇ sıklığının (8.83 ± 5.94) kontrol grubuna (6.00 ± 1.94) göre yüksek olduğunu tespit etmişler fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Bu sonuç bizim tespit ettiğimiz ile uyumludur.

Sigara içiminin MÇ sıklığına etkisi ile ilgili olarak, biyoizleme çalışmalarında bildirilen veriler tartışmalıdır (11). Maffei ve arkadaşları (11),

sigara içmeyenlerde gözlenen MÇ sıklığının, maruz grup ile kontrol grubu arasında bir benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Maruz ve kontrol grubunda sigara içiminin genetik hasarı etkilediğini gözlemlemiş, fakat önemli bir ilişkinin sadece maruz grup bireyleri arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Maluf ve arkadaşları (151), maruz ve kontrol grubu arasında sigara içimi ile MÇ sıklığı arasında bir korelasyon tespit etmemişlerdir. Benzer şekilde diğer bir çalışmada, Joseph ve arkadaşları da (150) sigara içimi ile MÇ sıklığı arasında anlamlı bir farklılık bulmamışlardır. Çalışmamızda, kontrol grubunda sigara içen (6.50 ± 1.78) ve içmeyen bireyleri (5.00 ± 1.95) arasında MÇ sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p < 0.05$) gözlenmesi, sigara içiminin MÇ sıklığına olan etkisini göstermektedir.

Sigara içerisindeki çok iyi bilinen kanserojen maddelerin varlığına rağmen, sigara içme alışkanlığı ve MÇ sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bilimsel çalışmalar oldukça çelişkilidir. Bazı çalışmalarda sigara içiminin MÇ sıklığını arttırdığı yönünde bulgular belirtilmişken, yapılan çalışmaların bir kısmında da sigara içimi ile MÇ sıklıkları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bonassi ve arkadaşları, 5710 kişide yapılan bir çalışmanın verilerinden yola çıkarak yaptıkları değerlendirmede, günde 40 sigara ve üstünde içenlerin MÇ sıklıklarında bir artma eğilimi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, aynı çalışmada, mesleki maruz kalmayla birlikte, yoğun sigara tüketimi gözlenen bireyler için anlamlı bir farklılıktan söz edilebileceğini de bildirmişlerdir (152).

Yaş farkının lenfosit MÇ sıklığı üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla, maruz ve kontrol grubunu oluşturan bireyler 35 yaş ve altı ($35 \leq$) ile 35 yaş üzeri ($35 >$) şeklinde gruplara ayrıldı. Maruz grup ve kontrol grubunda bu yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Yaş ile MÇ sıklığı arasında, hem kontrol hem de maruz grupta herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r = 0.250$, $p = 0.183$; $r = -0.225$, $p = 0.163$). Maffei ve arkadaşları (11), maruz grupta yaş ile MÇ arasında belirsiz bir ilişki tespit etmişlerdir. Elde ettiğimiz yaş ile MÇ sıklığı arasındaki ilişkinin aksine başka bir çalışmada, Joseph ve arkadaşları (150), yaş ile MÇ sıklığı arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak incelemek için çalışma grubunu

30 yaş altındakiler, 31-40 yaş arasındakiler, 41-50 yaş ve 51-60 yaş arasındakiler olmak üzere 4 alt gruba ayırmışlardır. Sonuçta 30 yaş altındakiler (5.8 ± 1.5) ile 41-50 yaş arasındaki bireyler (11.0 ± 3) arasında 1000 çift çekirdekli hücrede lenfosit MÇ sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmişlerdir ($p=0.007$). Dolayısı ile yaş artışı ile birlikte MÇ sıklığında da artış gözlemlemişlerdir.

Cinsiyet farkının MÇ sıklığına etkisini değerlendirdiğimizde, iyonlaştırıcı radyasyona maruz grup ile kontrol grubundaki erkek ve kadınlar arasında lenfosit MÇ sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Maluf ve arkadaşları (151), maruz ve kontrol grubu arasında cinsiyet ile MÇ sıklığı arasında bir korelasyon tespit etmemişlerdir. Yine Joseph ve arkadaşları da (150) benzer bir sonuç elde etmişlerdir. Bu literatürlerdeki (150, 151) verilerin sonuçları bizim bulgularımız ile uyumludur. Maffei ve arkadaşları (11), maruz grupta kadın cinsiyetinin MÇ sıklığındaki artışı etkilediğini gözlemlemişlerdir. Bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, kadın bireylerin sayısının az olmasından kaynaklandığını ifade etmişlerdir.

Düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan bireylerin aldıkları dozlar ile MÇ sıklığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, maruz bireylerin aldıkları dozlarla (0.1 ile 3.86 mSv) MÇ sıklığı arasında bir korelasyon gözlenmedi ($r=0.243$, $p=0.204$). Bireylerin dozimetre ile kaydedilen doz değerleri gruplara ayrıldı ($0.1-0.15$, $0.16-0.18$, 0.19 mSv ve üzeri) ve bu grupların MÇ sıklığında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$). Bazı çalışmalarda belirlenen doz aralıkları 0 ile 500 mSv aralığında olup düşük dozlarda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan bireylerde kromozom anormalliklerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (151). Ancak yapılan birçok çalışma sonuçlarına göre bu duruma ters düşmektedir. Maluf ve arkadaşları (151), sadece X-ışınına mesleki olarak maruz kalanlarda birikmiş doz aralığı $0.2 - 121.8$ mSv olup dozimetre ile kaydedilen bu dozlarla genotoksik etkiler arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir. Bu bulgu, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç ile uyumludur. Joseph ve arkadaşları (150), yaptıkları bir çalışmada, radyasyona mesleki olarak maruz grupta 1 ile

30 yıl süresince 0.25 - 62.9 mSv maruz kalma dozlarında MÇ sıklığında önemli bir artış tespit etmemişlerdir. Joseph (150)'in belirttiğine göre Cigarran ve arkadaşları, 2.5 - 116.15 mSv düşük doz aralığında mesleki olarak maruz kalan hastane çalışanlarında sitogenetik hasarı FISH yöntemi ile çalışmışlar ama anlamlı bir farklılık bulmamışlardır. Maluf ve arkadaşları (153), MÇ sıklığının dozimetre ile kaydedilen radyasyon dozları (1.4 - 23.6 mSv) ile bir korelasyon tespit etmemişlerdir. Maluf ve ark. (153)'nın belirttiğine göre Barquinero ve arkadaşları, iyonlaştırıcı radyasyona mesleki olarak maruz kalan 26 bireyin absorpladıkları dozlar 2.3 - 131.7 mSv olarak belirlemişler ve MÇ sıklığı ile bir korelasyon bulmamışlardır. Düşük doz radyasyon için doz-etki ilişkisinin belirlenmesinin zor olduğunu ifade etmişlerdir. Bütün bu bulgular çalışmamızda elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Maruz grubun bireylerinin çalışma süreleri ile MÇ sıklıkları arasında bir değerlendirme yaptığımızda, bir korelasyon tespit edilmedi. ($r = -0.173$, $p = 0.287$). Bu konu ile ilgili veriler de yetersizdir.

SCE Sıklığı

SCE, bir kromozomun iki kardeş kromatidinin özdeş lokusları arasında karşılıklı olarak genetik materyalin değişimi esasına dayanan duyarlı bir genotoksisite yöntemidir. SCE yöntemi, biyoizleme çalışmalarında bir başka genotoksisite testleriyle (MÇ, kromozomal kırılma testleri gibi) kombine olarak da kullanılabilir. Bu sayede hem düşük dozlardaki maruz kalmanın etkileri incelenebilir hem de beraberinde kullanılan testten elde edilen sonuçlardan faydalanılarak kişilerin bu maruz kalma sonrasında karşılaşılabilecekleri risklerle ilgili bir yorum da yapılabilir (10).

Araştırmamızda, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun lenfosit SCE sıklığı (6.86 ± 0.4) kontrol grubu (6.70 ± 0.53) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Cardoso ve arkadaşları (154), iyonlaştırıcı radyasyona mesleki olarak maruz kalan hastane personelinden ($n=8$) ve kontrollerden ($n=8$) alınan kan örneklerinde lenfosit SCE sıklığını araştırmışlar ve sonuçta kontrollere göre (5.8 ± 0.1) maruz grupta (6.2 ± 0.1) istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit etmişlerdir ($p = 0.025$). Düşük düzey iyonlaştırıcı radyasyona kronik olarak maruz

kalmanın kümülatif etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada örnek sayısı yetersiz olup radyasyonun SCE sıklığına etkisini tam olarak yansıtmayabilir. Engin ve arkadaşlarının (155) yaptıkları bir çalışmada, X-ışınına maruz kalan 20 bireyin SCE sıklığını ve gama ışınına maruz kalan 33 bireyin SCE sıklığını kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta, X-ışınına maruz kalanların SCE sıklığında (10.5 ± 0.41) ve gama ışınına maruz kalanların SCE sıklığında (11.4 ± 0.68) kontrol grubuna (4.17 ± 0.32) göre anlamlı bir artış bulmuşlardır ($p < 0.05$). Mrdjanovic ve arkadaşları (12), düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona kronik olarak maruz kalan hastane çalışanları ($n=30$) ile kontrol grubunun ($n=15$) lenfositlerinde SCE sıklığını değerlendirmişler ve sonuçta maruz grupta artış tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim bulgularla ters düşmektedir. Normal insan hücrelerinde SCE sayısı, 5 ile 8 SCE/hücre arasında ortalama sıklıkla değişmektedir (155). SCE, birçok normal insan hücrelerinde görülmesine rağmen, kültürlenmiş memeli hücrelerinde SCE sıklığındaki değişimlerin ciddi genotoksik ve klastojenik etkiler olarak düşünülmektedir.

Sardaş ve arkadaşları (88), 50 bireyde sigara içme alışkanlığının SCE üzerine etkisini araştırmışlar ve sigara içen bireylerde SCE sıklığı 6.5 ± 0.3 iken sigara içmeyen bireylerde bu değer 4.6 ± 0.2 olarak tespit etmişlerdir. Carbonell ve arkadaşları (79), sigaranın SCE sıklığına etkisini incelemişler ve aralarındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Yine içilen sigara miktarı ile SCE sıklığı arasında da anlamlı farklılık saptamışlardır ($p < 0.001$).

Sigara içiminin SCE sıklığına olan etkisini incelediğimizde, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grup ve kontrol grubunda lenfosit SCE sıklığı, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında SCE sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Mrdjanovic ve arkadaşları (12), düşük düzey radyasyona mesleki maruz kalan hastane personellerinden sigara içenleri sigara içmeyenlerle karşılaştırdıklarında, sigara içenlerde SCE sıklığını yüksek bulmuşlardır. Düşük düzey radyasyona maruz kalma ile ilişkili risk değerlendirmesinde, genetik izleme çalışmalarında sigara içiminin ve çalışma koşullarının da değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir. Bu çalışmanın sonucu, bizim bulgular ile ters düşmektedir.

Yaş ile SCE sıklığı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, maruz ve kontrol grubunun SCE sıklığı ile yaş arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($r=0.088$, $p=0.590$; $r=0.157$, $p=0.408$).

Cinsiyet farkının SCE sıklığına etkisini incelediğimizde, iyonlaştırıcı radyasyona maruz grup ile kontrol grubundaki erkek ve kadınlar arasında ortalama lenfosit SCE sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Bireylerin aldıkları dozlar ile SCE sıklığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, doz grupları arasında (0.1-0.15, 0.16-0.18, 0.19 mSv ve üzeri) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Kruskal-Wallis Test, $p>0.05$). Cardoso ve arkadaşlarının (154) yaptıkları bir çalışmada, bizim bulgularla benzer olarak, iyonlaştırıcı radyasyona mesleki olarak maruz kalan 8 hastane personelinin ortalama birikmiş doz aralığı 9.5 ile 209.4 olup en yüksek absorblanmış doza sahip bireyler, en düşük absorblanmış doza sahip bireyler ile karşılaştırıldığında SCE sıklığında bir artış tespit etmemişlerdir.

Maruz grubun bireylerinin çalışma süreleri ile SCE sıklıkları arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($r=0.157$, $p=0.335$). Bu konu ile ilgili yeterli bilgi de bulunmamaktadır.

Antioksidan Enzim Aktiviteleri ve Lipit Peroksidasyon

İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik sistemler üzerinde zararlı etkilere yol açtığı bildirilmiştir (142, 156). İyonlaştırıcı radyasyonun oluşturduğu hücrel hasar çoğunlukla ROT üretimi ile olmaktadır (142). DNA, RNA, proteinler ve zarlar gibi hücrel makromoleküllerle etkileşen serbest radikaller, hücrel fonksiyon bozukluğuna ve mortaliteye neden olmaktadır. DNA gibi hücrel genetik materyalin oksidatif hasarı, mutajenez ve karsinojenezde önemli bir rol oynamaktadır (142). İyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu oldukça reaktif oksijen radikalleri DNA'da hücrenin ölümüne ve mutasyonlara neden olan lezyonlara neden olmaktadır. İyonlaştırıcı radyasyonun hem doğrudan hem de dolaylı etkileri hücrel DNA'ya zarar vermektedir (142). Dolaylı etkisi, DNA hasarı, deoksiribozun C'-4 pozisyonundan H atomunun çıkması ile oluşmaktadır. DNA hasarından başka lipit peroksidasyon, iyonlaştırıcı radyasyonun etkisinin en önemli

sonucu olarak düşünülmektedir. Lipit peroksidasyonun, sıçan karaciğerinde mitokondri, mikrozomlar ve dalak lenfositlerinde radyasyon dozundaki artışa bağlı olarak arttığı tespit edilmiştir (142).

Kronik düşük doz iyonlaştırıcı radyasyonun oksidatif strese yol açtığı bildirilmiştir. Ancak radyasyon çalışanlarında oksidatif stres durumunu belirleyen bir çalışma olmadığından bu olgu aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte Malekirad ve arkadaşları (14), bu konuya ışık tutacak bir çalışma yapmışlardır. Düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona mesleki olarak maruz kalan hastane personeline (n=32) ve kontrol grubunda (n=32) total antioksidan kapasitesi, tiyol grupları (antioksidan göstergesi) konsantrasyonu ve lipit peroksidasyon düzeylerini ölçmüşler ve sonuçta maruz grupta önemli derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre de, hücre ve dokuların bazı hasarları telafi edecek hücresel antioksidan kapasitesinin artışından sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, yaş, çalışma süresi, sigara içimi ve oksidatif stres arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu durum ise, oksidatif stres durumunun sadece X-ışınlarına mesleki maruz kalma nedeni ile olduğunu bildirmişlerdir (14).

Deney hayvanı modellerinde de, hayati organlarda birçok zararlı ve geri dönüşümsüz sonuçlara neden olan radyasyona akut ve kronik maruz kalma sonucu reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi gözlenmiştir (14). Robbins ve arkadaşları (15), radyasyon nefropatisinde oksidatif stresin patojenik önemi için kanıt olarak 6 ay boyunca radyasyona maruz bıraktıkları sıçan böbreklerinde oksidatif stresi gözlemlemişlerdir. Fare ve sıçan akciğerlerinde de radyasyon kaynaklı oksidatif stres gözlenmiştir (14). Chi ve arkadaşları (16), 50 Gy dozlarda X-ışınına maruz bıraktıkları farelerin derisinde lipit peroksidasyonun meydana geldiğini ve askorbil radikalının miktarında artış olduğunu gözlemlemişler ve bu değişikliklerin deride oksidatif stres durumunu gösterdiğini bildirmişlerdir. Yamaoka ve arkadaşlarının (157) yaptıkları bir çalışmada, sıçanlara 0.05 ile 0.5 Gy doz aralığında tüm vücut ışınlaması uygulayarak, X-ışınlamasından 4 saat sonra immun organlarda SOD aktivitesinin kontrol gruplarına göre %50 ile %90 arasında önemli derecede

artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Beyin ve karaciğerde ise 0.5 ile 2.5 Gy doz aralığında %30 ile %50 arasında artış gözlenmiştir. Buna karşın TBARS düzeylerinde ise 0.1 ile 1 Gy doz aralığında %20 ile %50 arasında immun organlarda önemli derecede azalmıştır. Beyin ve karaciğerde ise 0.5 Gy dozlarda TBARS düzeyleri %20 ile %30 arasında azalma göstermiştir. Diğer bir çalışmada ise Pathak ve arkadaşları (158), deney hayvanlarının 25 ile 50 cGy aralığındaki dozlarla gama ışınına tüm vücudun maruz kalması sonucu, 4-24 saat sonra böbreklerde antioksidan savunma sistemlerinin indüklendiği tespit edilmiştir. 50 cGy'e kadar olan bütün dozlarda deney hayvanlarının maruz kalmasında 12 saatte SOD aktivitesinde %37'lik bir artış gözlenmiştir. Katalaz aktivitesinin de 10 ile 50 Gy arasında 12 saatte önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. GR aktivitesi ise 25-50 arasındaki dozlarda 12 saatte %10-12 arasında bir artış göstermiştir.

Çalışmamızda, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun ortalama eritrosit CuZn-SOD aktivitesi (2038 ± 288 U/g Hb), kontrol grubu (1389 ± 368 U/g Hb) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun ortalama eritrosit Se-GPx aktivitesi (26.31 ± 5.20 U/g Hb) kontrol grubu (20.61 ± 5.82 U/g Hb) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Maruz grubun ortalama plazma Se-GPx aktivitesi (0.13 ± 0.03 U/ml) kontrol grubu (0.14 ± 0.04 U/ml) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). İyonlaştırıcı radyasyona maruz grubun ortalama eritrosit CAT aktivitesi (331.02 ± 59.72 KU/g Hb) kontrol grubuna (370.02 ± 83.63 KU/g Hb) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p < 0.05$).

Sigara içiminin eritrosit CuZn-SOD, eritrosit ve plazma Se-GPx ve eritrosit CAT aktivitesine bir etkisi görülmedi.

Yaş ile maruz grubun eritrosit CuZn-SOD aktivitesi arasında bir korelasyon bulunmadı ($r = -0.095$, $p = 0.561$). Kontrol grubu ile eritrosit CuZn-SOD arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ($r = 0.426$, $p = 0.019$). Bu sonuca göre, yaşı eritrosit CuZn-SOD aktivitesine bir etkisi olmakla birlikte maruz grupta bu ilişkinin gözlenmemesi bu enzim aktivitesindeki artışın

sadece iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ile olduğunu göstermektedir. Maruz grubun ve kontrol grubunun eritrosit Se-GPx aktivitesi ile bireylerin yaşı arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($r = -0,133$, $p=0.413$; $r=0.160$, $p=0.398$). Plazma Se-GPx aktivitesi ve bireylerin yaşı arasında da bir korelasyon gözlenmedi ($r = -0.135$, $p=0.405$; $r=0.033$, $p=0.862$). Maruz ve kontrol grubunun eritrosit CAT aktivitesi ile yaş arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($r = -0.059$, $p=0.717$; $r=0.215$, $p=0.253$).

Cinsiyet farkının eritrosit CuZn-SOD, Se-GPx ve CAT aktivitelerine etkisi gözlenmedi. Sadece, maruz ve kontrol grubunda plazma Se-GPx aktivite değerleri arasında gözlenmiştir. Erkek cinsiyette bu değerlerin düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bireylerin aldıkları dozlar ile eritrosit CuZn-SOD ve CAT aktiviteleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi (sırası ile $r=0.221$, $p=0.249$; $r = -0.050$, $p=0.796$). Bireylerin aldıkları dozlar ile eritrosit ve plazma Se-GPx aktivitesi arasında bir korelasyon tespit edilmedi (sırası ile $r = -0.250$, $p=0.191$; $r = 0.016$, $p=0.932$).

Maruz grubundaki bireylerin çalışma süreleri ile eritrosit CuZn-SOD ve CAT aktiviteleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi (sırası ile $r=-0.214$, $p=0.184$; $r = -0.072$, $p=0.660$). Maruz grubun bireylerinin çalışma süreleri ile eritrosit ve plazma Se-GPx aktivitesi arasında bir korelasyon tespit edilmedi (sırası ile $r = -0.148$, $p=0.361$; $r = 0.010$, $p=0.951$).

Düşük doz radyasyonun neden olduğu ROS oluşumu ve oksidatif stres, en önemli hasarlara yol açmaktadır (16, 159). DNA ve hücre zarları, oluşan serbest radikallerin asıl hedefidir (159). Radyasyon, serbest radikal oluşumu ile sonuçlanan radyoliz ile dolaylı olarak plazma zarını etkiler (13, 159, 160). Hücre ve hücre organellerinin zarları serbest radikal ataklarının esas hedefidir (159). Lipit peroksidasyonu başlatabilir ve hücre yüzeyine zarar verebilir. Lipit peroksidasyonun son ürünü ise mutajenik ve karsinojenik olan MDA'dır (159).

Durovic ve ark. (159), iyonlaştırıcı radyasyona (X-ışını ve gama ışını) mesleki maruz kalan 44 hastane personeli ile 33 kontrolden oluşan bireylerde MDA düzeyleri ölçülmüş ve sonuçta kontrole göre maruz grupta önemli

derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca MDA üretiminin yaş ve sigara içimi ile ilişkili olduğunu da bildirmişlerdir. Durovic ve ark. (159)'nın belirttiğine göre Petkau, kronik düşük dozların yüksek, kısa süreli dozlardan daha çok zararlı olabileceğini tespit etmiştir. Petkau'nun sonuçlarına göre, hücre zarının peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyleri azalan doz oranları ile artmaktadır. Ayrıca oksijen serbest radikalleri üretiminin doz oranı ile negatif yönde bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. DNA, onarım mekanizmalarıyla hücrenin oldukça iyi korunan molekülü olduğundan Petkau, düşük doz iyonlaştırıcı radyasyonun sağlık etkilerinin, hücre hasarında başlatıcı faktör olarak hücre zarı hasarı ile sonuçlandığını gözlemlemiştir. Bu sonuçların aksine yaptığımız çalışmada, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun eritrosit MDA düzeyi (76.13 ± 21.83 nmol/g Hb) kontrol grubu (114.87 ± 26.27 nmol/g Hb) ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük tespit edildi ($p < 0.001$).

Mertoğlu'nun (161) yaptığı bir çalışmada, kobayların 8 Gy'lik ışınlanmasından 24 saat sonra serum total MDA düzeylerinin kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdiğini, 15 Gy'lik dozlarda ise MDA düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını tespit etmiştir. Bu sonuca göre Mertoğlu, 8 Gy'lik ışınlamadan sonra serum total MDA düzeylerinin düşük görülmesini, bu süre içinde ışınlamanın tetiklediği oksidatif hasarın henüz dokularda yeterli düzeye ulaşmadığından lipid peroksidasyon ürünlerinin kana salınamadığını ifade etmektedir.

Çalışmamızda sigara içiminin eritrosit MDA düzeylerine etkisi, hem maruz hem de kontrol grubunda gözlenmedi. Yaş ile maruz grubun eritrosit MDA düzeyleri arasında negatif bir korelasyon görüldü ($r = -0.355$, $p = 0.025$). Kontrol grupta ise korelasyon tespit edilmedi ($r = 0.136$, $p = 0.475$). Cinsiyet farkının maruz grupta eritrosit MDA değerlerinde etkisi gözlenmedi. Kontrol grubunda ise, eritrosit MDA değerlerinde erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiş olup ($p < 0.05$), erkek cinsiyette MDA düzeylerinin düşük olduğu gözlemlendi. Maruz bireylerin aldıkları dozlar ile eritrosit MDA düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($r = -0.270$, $p = 0.157$). Maruz bireylerin çalışma süreleri ile eritrosit MDA düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($r = -0.290$, $p = 0.069$).

Lapenna ve arkadaşları (162), sigara içiminin serbest radikal reaksiyonlarını tetiklediğini, Bridges ve arkadaşları (163) plazma MDA düzeyinin sürekli sigara kullanan bireylerde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Birçok çalışmada sigaraya bağlı eritrosit lipid peroksidasyonu ve antioksidan denge arasındaki ilişki araştırılmış ve eritrosit lipid peroksidasyonunda belirgin bir artış ve antioksidan enzimlerde azalma olduğu bildirilmiştir (164, 165).

Toth ve arkadaşları (166), sigara içenlerin eritrositlerinin daha fazla antioksidan kapasiteye sahip olduğunu ve daha fazla oksidanlarla karşılaştıklarını ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise sigara içiminin antioksidan aktiviteyi etkilemediği saptanmıştır (166, 167).

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, genel olarak düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan bireylerin antioksidan enzim düzeylerinde artış olmasına rağmen lipid peroksidasyon ürünü olan MDA konsantrasyonlarının baskılanmasından dolayı düşük seviyelerde olması, bu bireylerin radyasyona uyum tepkisini kazandıklarını düşündürmektedir. Düşük doz radyasyonun, faydalı bir uyarıcı etkisi olan hormezisi ve düşük-doz ön ışınlanmayı takiben sonraki yüksek doz uyarıcı ışınlanmaya karşı radyo-koruyucu bir etki olan radyasyon-uyum tepkisini oluşturduğu bildirilmiştir (99). Radyasyon Hormezisi, organizmanın kronik düşük dozlarda uyarılıp olumlu reaksiyon gösterecek şekilde işlevini yapmaya başlatılması anlamında kullanılmaktadır. Uyum Tepkisi ise düşük dozlarda ışınlanma sonrasında yüksek doz radyasyonun genotoksik etkilerine karşı hücrel direncin kazanılmasıdır (23, 102). Düşük-doz ilk ışınlanma, redoks homeostazında dengesizliğe yol açmaktadır ve redoks-duyarlı haberleşme yollarını tetiklemektedir. Bunun sonucunda, DNA onarımı ve antioksidan savunma sistemlerini içeren biyolojik savunma sistemleri uyarılmaktadır. Bu uyarılma ile daha sonraki yüksek-doz ışınlanmaya karşı direnç kazanılmaktadır. Daha sonraki yüksek- doz ışınlanma çeşitli hücrel hasarlara yol açmasına rağmen, ilk düşük- doz ışınlanma ile radyasyona kazanılan direnç sayesinde yüksek dozun neden olduğu genotoksik veya epigenotoksik hasarları azaltmaktadır (99).

Radyasyona uyum tepkisini gösteren bir çalışma da Bravard ve arkadaşları (106) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, insan lenfoblast *AHH-1* hücrelerini 0,02 Gy'lik gama ışınına maruz bırakmışlar ve 6 saat sonra da 3 Gy'lik doz ile ışınlanmışlardır. Kontrol hücreleri ise sadece 0,02 Gy doz ya da 3 Gy dozda veya hiç ışınlanmamıştır. Hücresel antioksidan enzimler olan SOD1, SOD2, CAT, GPx, GST, GSR ve G6PD'nin aktiviteleri doz uygulamasından sonra farklı zamanlarda ölçümleri yapılmıştır. Işınlanmış kontrollerle karşılaştırıldığında ışınlanmadan 20 saat sonra 3 Gy dozdaki etkisinin GPx ve CAT aktivitelerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Işınlanmadan hemen sonra SOD2, GST, GPx ve CAT aktiviteleri adapte olmuş hücrelerde adapte olmamış hücrelere göre önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, yüksek dozdan hemen sonra gözlenen bazı antioksidan enzimlerin aktiviteleri artmış ve bunun sonucu olarak hızlı bir şekilde radikal temizleme aktivitesi görülmüştür. Özetle, adapte olmuş hücrelerde daha az hasar söz konusu olmaktadır. Bu enzimlerin azalmış değişimleri nedeniyle antioksidan savunmanın aktivasyonu, *AHH-1* lenfoblastlarının radyasyona uyumunu gösteren koruyucu mekanizmalara karşı kısmen katkı sağlayabilmektedir.

Diğer bir çalışmada ise, Yukawa ve arkadaşları (168), erkek sıçanlara 5 - 10 cGy dozlarda tüm vücut ışınlaması uygulamışlar ve ışınlamadan 24 saat sonra karaciğer mikrozomlarının radikal temizleme yeteneğinde artış gözlemlemişlerdir. Mikrozomal GPx aktivitesinde de, 5 cGy dozda ışınlanmadan sonra artış görülmüştür. Mikrozomlarda lipid peroksidasyon düzeyi düşüş göstermiş ve 5 cGy dozda maksimum baskılanma tespit edilmiştir. Yüksek doz ışınlanmanın yol açtığı mikrozomal lipid peroksidasyon düşük doz ışınlanmanın indüklediği mikrozomal ve sitozolik antioksidanlar tarafından güçlü bir şekilde baskılanmaktadır. Sonuç olarak, düşük ışınlanma karaciğer mikrozomal ve sitozolik antioksidanları indüklemekte ve bunun sonucu olarak da artan bu antioksidanların aktivitesi sayesinde mikrozomal lipid peroksidasyon önemli derecede baskılanmaktadır (168).

İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik yapıda olumlu etkileri olabileceği konusu, ilgili bilim dallarında tartışılmaktadır. Düşük dozlarda biyolojik yapıyı

olumlu etkileyebileceğiyle ilgili bazı bulgular olmakla birlikte, bunlar henüz bilimsel düzeyde kesinlik kazanmamıştır. İyonlaştırıcı ışınların düşük dozlarda insanda olumlu etkilerinin olup olmadığı ile ilgili bilgiler ancak kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarla kazanılabilir. Benzer biçimde, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde de çelişkili sonuçlar görülmektedir. Çoğunlukla insan vücudu dışında, insan kanındaki alyuvarlar üzerinde ayrıntılı bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Amaç ise, ışınlanma sonucunda hasara uğramış kromozom sayısını belirlemektir. Önceden ışınlanmış grupta, önceden ışınlanmamış gruba oranla belirgin derecede daha az kromozom hasarları görülmüştür (23).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birçok çalışmada, farklı organizmalarda iyonlaştırıcı radyasyon ile yapısal ve sayısal kromozom düzensizlikleri şeklinde kromozom hasarlarının oluşumu gözlenmiştir. İyonlaştırıcı radyasyona mesleki maruz kalan bireylerin bireysel dozimetre ile belirlenen birikmiş dozları, *ICRP* tarafından belirlenen limitlerde olsa bile bu bireylerde kromozom hasar sıklığında artış gözlenmiştir. İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan hastane personelinin rutin biyolojik izlenmesi için, fiziksel dozimetreye paralel olarak sitogenetik analizlerin de yapılması gerektiği literatürlerde bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada, iyonlaştırıcı radyasyona maruz bireylerin SCE sıklığında kontrol bireylerine göre anlamlı bir farklılık tespit edilmezken, MÇ sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. DNA hasarı ve kanser arasındaki yakın ilişki göz önünde bulundurulacak olursa, DNA hasarının biyolojik göstergesi olarak kullanılabilmesi açısından MÇ testi önemli olmaktadır. Bu durumda, mesleki ışınlanmaların kontrolünde, bireysel risk değerlendirmesi için biyolojik maruz kalma göstergesi olarak MÇ analizinin yapılması faydalı olabilir.

İnsanlarda ve deney hayvanı modellerinde, akut ve kronik düşük doz iyonlaştırıcı radyasyonun oksidatif strese yol açtığı bildirilmiştir. Ancak radyasyona mesleki olarak maruz kalan bireylerde oksidatif stres durumunu belirleyen çok az çalışma vardır ve bu nedenle bu olgu yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun eritrosit CuZn-SOD ve Se-GPx aktivitesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek tespit edildi. Eritrosit CAT aktivitesi ise maruz bireylerde düşük gözlemlendi. Maruz grubun eritrosit MDA düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edildi. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, genel olarak düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan bireylerin antioksidan enzim düzeylerinde artış olmasına rağmen lipid peroksidasyon ürünü olan MDA konsantrasyonlarının baskılanmasından dolayı düşük seviyelerde olması, bu bireylerin radyasyona uyum tepkisini (adaptif cevap) kazandıklarını düşündürmektedir. Düşük doz

ilk ışınlanma, oksidatif strese yol açmaktadır ve ilgili haberleşme yollarını tetiklemektedir. Bunun sonucunda, DNA onarımı ve antioksidan savunma sistemlerini içeren biyolojik savunma sistemleri uyarılmaktadır. Radyasyonun bu olumlu uyarıcı etkisi (*radasyon hormesis*) sayesinde daha sonraki yüksek doz ışınlanmaya karşı direnç kazanılmaktadır. Daha sonraki yüksek doz ışınlanma çeşitli hücresel hasarlara yol açmasına rağmen, ilk düşük doz ışınlanma ile radyasyona kazanılan direnç sayesinde yüksek dozun neden olduğu genotoksik ve oksidatif hasarları azaltmaktadır. Bu nedenle, düşük doz radyasyonla uyum tepkisi gelişmiş bu maruz bireyler, sonraki yüksek doz ışınlanmalara karşı direnç kazandıklarından kronik olarak radyasyona maruz kalmamış olan sağlıklı bireylere göre daha avantajlı olmaktadır.

İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik yapıda olumlu etkileri olabileceği konusu, ilgili bilim dallarında tartışılmaktadır. Düşük dozlarda biyolojik yapıyı olumlu etkileyebileceğiyle ilgili bazı bulgular olmakla birlikte, bunlar henüz bilimsel düzeyde kesinlik kazanmamıştır. İyonlaştırıcı ışınların düşük dozlarda insanda olumlu etkilerinin olup olmadığı ile ilgili bilgiler ancak kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarla kazanılabilir. Benzer biçimde, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde de çelişkili sonuçlar görülmektedir.

Yukarıda belirtilen verilerin ışığında, mesleki maruz kalan personeller için önerilerimiz;

- İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan bireylerin belli periyotlarda TLD dozları ile kaydedilen dozlar düzenli olarak takip edilmelidir.
- İnsanlarda halen radyasyona duyarlılığın eşik bir değeri bilinmediğinden mesleki maruz kalan bireylerin çalışma sürelerince düşük düzey kronik maruz kalmanın kümülatif etkisi olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle bu personellerin biyolojik izlenmeleri gereklidir ve fiziksel dozimetreye paralel olarak sitogenetik analizlerin yapılması gerekli olabilir.
- Maruz grubun antioksidan enzim aktiviteleri yüksek tespit edilmesine rağmen koruyucu önlem olarak bu bireylerin düzenli olarak antioksidan takviyesi alması gerekli olabilir.

- Her ne kadar radyolojide çalışan personelin izin süresi diğer personelden fazla ise de, gerekli görüldüğü takdirde personelin izin kullanarak maruz kalma süresi kısaltılabilir.
- Bu personellerin koruyucu önlemleri (dozimetre takması, kurşun önlük ve eldiven giymesi, maruz kalma sırasında kurşun paravan arkasında durması gibi) alıp almadığı kontrol edilmelidir.
- Yılda en az bir kez hematolojik tetkiklerin yapılmasının yanı sıra, bu tetkiklere ilave olarak MÇ ve SCE gibi sitogenetik testler ile antioksidan sistem parametrelerinin ölçümü rutin olarak belirli aralıklarla yapılabilir.
- Gebeliği düşünüen bayan personellerin bu kritik dönemde radyasyon kaynağından uzak tutulmaları ve belirli bir temizlenme süresinden sonra gebe kalmaları önerilmeli, gebe olanların ise mecbur kalmadıkça radyasyona maruz kalmamaları veya maruz kalma dozunun mümkün olduğunca düşük düzeyde tutulması için gerekli önlemlerin alınması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, <http://www.taek.gov.tr> [erişim tarihi 01.01.2007].
2. Radyasyon, Türkiye Cumhuriyeti Çevre ve Orman Bakanlığı, http://www.cevreorman.gov.tr/radyasyon_00.htm [erişim tarihi 27.06.2005].
3. Bozbıyık, A., Özdemir, Ç., Hancı, H., Radyasyon yaralanmaları ve korunma yöntemleri, *Sted*, 11:7, 272-274, 2002.
4. Maffei, F., Angelini, S., Forti, G.C., Violante, S.F., Lodi, V., Mattioli, S., Hrelia, P., Spectrum of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of hospital workers occupationally exposed to low doses of ionizing radiation, *Mut. Res.*, 547, 91-99, 2004.
5. Trosko, J.E., Chang, C.C., Hallmarks of radiation carcinogenesis: ignored concepts, *International Congress Series*, 1258, 31-36, 2003.
6. Coşkun, M., Coşkun, M., Biyolojik dozimetri ve ilgili gelişmeler, *Cerrahpaşa J. Med.*, 34, 207-218, 2003.
7. Dinçer, Y., Akçay, T., DNA hasarı, *Türk Biyokimya Dergisi*, 25:2, 73-79, 2000.
8. Fenech, M., The in vitro micronucleus technique, *Mut.Res.*, 455, 81-95, 2000.
9. Thierens, H., Vral, A., Morthier, R., Aousalah, B., De Ridder, L., Cytogenetic monitoring of hospital workers occupationally exposed to ionizing radiation using the micronucleus centromere assay, *Mutagenesis*, 15:3, 245-249, 2000.
10. Üstündağ, A., Kurşun genotoksitesinde delta-aminolevülinik asitin etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2004.
11. Maffei, F., Angelini, S., Forti, G.C., Lodi, V., Violante, F.S., Mattioli, S., and Hrelia, P., Micronuclei frequencies in hospital workers occupationally

exposed to low levels of ionizing radiation: influence of smoking status and other factors, *Mutagenesis*, 17:5, 405-409, 2002.

12. Mrdjanovic, J., Jakimov, D., Tursijan, S., Bogdanovic, G., Evaluation of sister chromatid exchanges, micronuclei, and proliferating rate index in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation, *J. Buon.*, 10(1), 99-103, 2005.

13. Gonciarz-Wach, M., Szweda-Lewandowska, Z., The influence of X-rays on human erythrocytes, *Primary Radicals, Cellular& Molecular Biology Letters*, 8, 141-146, 2003.

14. Malekirad, A.A., Ranjbar, A., Rahzani, K., et al., Oxidative stress in radiology staff, *Env. Tox. Pharma.*, 20 , 215-218, 2005.

15. Robbins, M.E.C., Zhao, W., Davis, C.S., Toyokuni, S., Bonsib, S.M., Radiation-induced kidney injury: a role for chronic oxidative stress?, *Micron*, 33, 133-141, 2002.

16. Chi, C., Tanaka, R., Okuda, Y., et al., Quantative measurements of oxidative stress in mouse skin induced by x-ray irradiation, *Chem. Pharm. Bull.*, 53:11, 1411-1415, 2005.

17. Çalışma Hayatında Görünmeyen Tehlike Radyasyon, <http://www.meskabulteni.com/oktaytan/RADYASYON.htm> [erişim tarihi 27.06.2005].

18. Demirsoy, A., Yaşamın Temel Kuralları, Genel Biyoloji/Genel Zooloji, Cilt-I/Kısım- I, Ankara, Meteksan Yayınları, 4. baskı, 510- 512, 1992.

19. Vural, N., Toksikoloji, Ankara Eczacılık Fakültesi Yayınları, 190-256, Ankara 1996.

20. Kenar, L., Bir NBC atağı karşısında ülkemiz için “ulusal NBC savunma ve ilk yardım sistemi”nin oluşturulması, Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, 2002.

21. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/radyoloji/anasayfa.htm> [erişim tarihi 25.02.2007]

22. Yaren, H., Karayılanoğlu, T., Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri, TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 4:4, 199-208, 2005.
23. Atakan, Y., iyonlayıcı radyasyon, Aylık popüler bilim dergisi Bilim ve Teknik, 2-19, Nisan 2006.
24. Venkatachalam, P., FD Paul, S., Prabhu, B.K., Mohankumar, M.N., Jeevanram, R.K., Comparison of chronic exposures received by radiation workers using different biological end-points with the doses recorded by TLD, Australasian Radiology, 45, 464-471, 2001.
25. Radyasyon Onkolojisi Temel Bilgiler Kitabı, <http://members.tripod.com/~Radonk/radsag.htm#02> [erişim tarihi 25.02.2007]
26. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/egitim/Radyasyonun%20Biyolojik%20Etkileri-%20Bengul%20Gunalp.pdf> [erişim tarihi 25.02.2007]
27. Müftüoğlu, M., DNA tamiri ve erken yaşlanma sendromları, Türk Biyokimya Dergisi, 28:1, 20-24, 2003
28. Trosko, J.E., Chang, C.C., Upham, B.L., Tai, M.H., Low-dose ionizing radiation: induction of differential intracellular signaling possibly affecting intercellular communication, Radiat. Environ. Biophys., 44, 3-9, 2005.
29. Miyaji, C.K., de Syllos Cólus, I.M., Cytogenetic biomonitoring of Brazilian dentists occupationally exposed to low doses of x-radiation, Pesqui Odontol Bras, 16:3, 196-201, 2002.
30. Akköse, A., Ömer, B., Yiğitbaşı, A., DNA damage and glutathione content in radiology technicians, Clin. Chim. Acta., 336, 13-18, 2003.
31. Kovalchuk, O., Ponton, a., Filkowski, J., Kovalchuk, I., Dissimilar genome response to acute and chronic low-dose radiation in male and female mice, Mut. Res., 550, 59-72, 2004.
32. Little, J.B., Radiation carcinogenesis, Carcinogenesis, 21:3, 397-404, 2000.
33. IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: ionizing radiation, Part I, X- and gamma radiation and neutrons, Lyon,

France, 26 May-2 June 1999., IARC Monogr Eval Carcinog Risks hum., 75, 1-448, 2000.

34. Hornek, G., Biological monitoring of radiation exposure, *Adv. Space. Res.*, 22:12, 1631-1641, 1998.

35. Vera, G.V., Aleksandra, F., Dragan, K., Andrija, H., Assessment of genome damage in occupational exposure to ionizing radiation and ultrasound, *Mut.Res.*, 395, 101-105, 1997.

36. Hagmar, L., Stromberg, U., Tinnerberg, H., Mikoczy, Z., The usefulness of cytogenetic biomarkers as intermediate endpoints in carcinogenesis, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 204, 43-47, 2001.

37. Evans, J.H., Historical perspectives on the development of the in vitro micronucleus test: A personal view, *Mutat. Res.*, 392, 5-10, 1997.

38. Schmid, W., The Micronucleus Test, *Mutat Res.*, 31, 9-15, 1975.

39. Fenech, M., Morley, A.A., Measurement of micronuclei in lymphocytes, *Mutat. Res.*, 147, 29-36, 1985.

40. Fenech, M., Biomarkers of genetic damage for cancer epidemiology, *Toxicology*, 181-182, 411-416, 2002.

41. Bahari, IB, Noor, FM, Daud, NM., Micronucleated erthrocytes as an assay to assess actions by physical and chemical genotoxic agents in *Clarias Gariepinus*, *Mutat Res.*, 313, 1-5, 1994.

42. Richter, P., Kaufmann, F.C., Zaleski, J., Predominance of glucuronidation over sulfation in metabolism of 1-hydroxybenzo(a)pyrene by isolated rat hepatocytes, *Toxicol. Lett.*, 74, 79-90, 1994.

43. Prosser, J.S., Moquet, J.F., Loyd, D.C., Edwards, A.A., Radiation induction of micronuclei in human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 199, 37-45, 1988.

44. Högstedt, B., Micronuclei in lymphocytes with preserved cytoplasm. *Mutat. Res.*, 130, 3-72, 1984.

45. Fenech, M., Holland, N., Chang, W.P., Zeiger, E., Bonassi, S., The Human micronucleus project-an international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans, *Mut.Res.*, 428, 271-283, 1999.
46. Leal-Garza, C.H., Cerda-Flores, R.M., Leal-Elizondo, E., Cortes-Guitierrez, E.I., Micronuclei in cervical smears and peripheral blood lymphocytes from women with and without cervical uterine cancer, *Mutat. Res.*, 515 (1-2), 57-62, 2002.
47. Amdur, M.O., Doull, J., Klassen, C.D., Casarett and Doll's Toxicology fourth ed., Pergamon Press, USA, 1991.
48. Andrews, A.W., Thibault, L.H., Lijinsky, W., The relationship between carcinogenicity and mutagenicity of some polynuclear hydrocarbons, *Mut. Res.*, 51, 311-318, 1978.
49. Kayal, J.J., Trivedi, A.H., Dave, B.J., Nair, J., Bhide, S.V., Goswani, U.C., Adhvaryu, S.G., Incidence of micronuclei in oral mucosa of users of tobacco products singly or in various combinations, *Mutagenesis*, 8, 31-33, 1993.
50. Kirkland, D.J., Hayashi, M., MacGregor, J.T., Müller, L., Schechtman, L., and Sofuni, T., Summary of major conclusions from the international workshop on genotoxicity test procedures, *Env.Mol.Mut.*, 35, 162-166, 2000.
51. Bonassi, S., Fenech, M., Lando, C., Lin, Y.P., Ceppi, M., Chang, W.P., et al., Human micronucleus project: International database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 37, 31-45, 2001.
52. Migliore, L., Nieri, M., Amodio, S., Loprieno, N., The human lymphocyte micronucleus assay: A comparison between whole-blood and separated-lymphocyte cultures. *Mutat Res.* 227(3), 167-72, 1989.
53. Caplan, G.A., Brigham, B.A., Marijuana smoking and carcinoma of the tongue; is there an association? *Cancer* 66, 1005-1006, 1990.

54. Maluf, S.W., Monitoring DNA damage following radiation exposure using cytokinesis-block micronucleus method and alkaline single-cell gel electrophoresis, *Clinica Chimica Acta*, 347, 15-24, 2004.
55. Fenech, M., Morley, A.A., Cytokinesis – block micronucleus method in human lymphocytes: Effect of in vivo ageing and low doses X-irradiation. *Mutat Res.*, 161, 193– 8, 1986.
56. Müller, W.U., Schlusen, I., Streffer, C., Direct evidence that radiation induced micronuclei of early embryos require a mitosis for expression, *Radiat. Environ. Biophys.*, 30, 117-122, 1991.
57. Cheng, T.J., Christiani, D.C., Xu, X., Wain, J.C., Wiencke, J.K., Kelsey, K.T., Increased Micronucleus Frequency in Lymphocytes from Smokers with Lung Cancer, *Mutat. Res.*, 349, 43–50, 1996.
58. Duffaud, F., Orsiere, T., Villani, P., Pelissier, A.L., Volot, F., Favre, R., Botta, A., Comparison between micronucleated lymphocyte rates observed in healthy subjects and cancer patients, *Mutagenesis* 12, 227–231, 1997.
59. Rudd, N.L., Hoar, D.I., Greentree, C.L., Dimnik, L.S., Hennig, U.G., Micronucleus assay in human fibroblasts: a measure of spontaneous chromosomal instability and mutagen hypersensitivity, *Environ. Mol. Mutagen.*, 12, 3–13, 1988.
60. Rosin, M.P., German, J., Evidence for chromosome instability in vivo in bloom syndrome: Increased numbers of micronuclei in exfoliated cells, *Hum. Genet.*, 71, 187–191, 1985.
61. Sorsa, M., Wilbourn, J., Vainio, H., Human cytogenetic damage as a predictor of cancer risk, in: Vainio, H., Magee, P.N., McGregor, D.B., McMichael A.J., Eds., *Mechanisms of carcinogenesis in risk identification*, IARC Scientific Publications, No. 116, 543–554, 1992.
62. Fenech, M., Rinaldi, J., A Comparison of lymphocyte micronuclei and plasma micronutrients in vegetarians and non-vegetarians, *Carcinogenesis*, 16, 223–230, 1995.

63. Fenech, M., Aitken, C., Rinaldi, J., Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults, *Carcinogenesis*, 19, 1163–1171, 1998.
64. Blount, B.C., Mack, M.M., Wehr, C.M., Macgregor, J.T., Hiatt, R.A., Wang, G., Wickramasinghe, S.N., Everson, R.B., Ames, B., Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: Implications for cancer and neuronal damage, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 94, 3290–3295, 1997.
65. Fenech, M., Dreosti, I.E., Rinaldi, J., Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men, *Carcinogenesis*, 18, 1329–1336, 1997.
66. Hagmar, L., Brogger, A., Hansteen, I-L., Heim, S., Hogstedt, B., Knudsen, L., Lambert, B., Linnainmaa, K., Mitelman, F., Nordenson, I., Reuterwall, C., Salomaa, S., Skerfving, S., Sorsa, M., Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosome aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage, *Cancer Res.*, 54, 2919–2922, 1994.
67. Bonassi, S., Abbondandolo, A., Camurri, L., Dal Pra', A., De Ferrari, M., Degrassi, F., Forni, A., Lamberti, L., Lando, C., Padovani, P., Sbrana, I., Vecchio, D., Puntoni, R., Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of a future cancer onset in humans? preliminary results of an Italian cohort study, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 79, 133–135, 1995.
68. Kirsch-Volders, M., Sofuni, T., Aardema, M., Albertini, S., Eastmond, D., Fenech, M., et al., Report from the in vitro micronucleus assay working group, *Mutat Res.*, 540(2), 153-163, 2003.
69. Bender, M.A., Awa, A.A., Brooks, A.L., Evans, H.J., Groer, P.G., Littlefield, L.G., Pereira, C., Preston, R.J., Wachholz, B.W., Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation (review), *Mutat. Res.*, 196, 103-159, 1988.

70. Scott, D., Barber, E.L., Levine, E.L., Burrill, W., Roberts, S.A., Radiation-induced micronucleus induction in lymphocytes identifies a high frequency of radiosensitive cases among breast cancer patients: a test for predisposition?, *Brit. J. Cancer*, 77 (4), 614-620, 1998.
71. Rothfuss, A., Schütz, P., Bochum, S., Volm, T., Eberhardt, E., Kreienberg, R., Vogel, W., Speit, G., Induced micronucleus frequencies in peripheral lymphocytes as a screening test for carriers of a *BRCA1* mutation in breast cancer families, *Cancer Res.*, 15;60(2), 390-394, 2000.
72. Ponzanelli, I., Landi, S., Barale, R., Use of three-way differential staining and liquid holding for the assessment of individual repair capacity, *Mutat Res.*, 346, 93-97, 1995.
73. Hartmann, A., Speit, G., Genotoxic effects of chemicals in the single cell gel (SCG) test with human blood cells in relation to the induction of sister-chromatid exchanges (SCE), *Mut.Res.*, 346, 49-56, 1995.
74. Duydu, Y., Üstündağ, A., Aydın, A., Eken, A., DüNDAR, K., Uzun, G., Increased sensitivity to mitomycin C-induced sister chromatid exchange in lymphocytes from patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Environ. Mol. Mutagen.*, 47, 185-191, 2006.
75. Brenner, B.D., Leffrey, M.A., Latriano, L., Wazneh, L., Warburton, D., Toor, M., Pero, W.R., Andrews, R.L., Walles, S., Parera, P.F., Biomarkers in styrene exposed boatbuilders. *Mut. Res.*, 261, 225-236, 1991.
76. Perry, P.E., Thomson, E.F., The methodology of sister chromatid exchanges. *Handbook of Mutagenicity Test Procedures*, Elsevier Science Publishers, p. 24, 1984.
77. Brusick, D., Principles of genetic toxicology, second edition, plenum press, pp. 162-163, New York, 1987.
78. Hedner, K., Hösstedt, B., Kolnig, A., Mark-Vendel, E., Strömback, B., Mitelman, F., Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in relation to age and sex, *Hum. Genet.*, 62, 305-309, 1982.

79. Carbonel, E., Xamena, N., Creus, A., Marcos, R. Cytogenetic biomonitoring in a Spanish group agricultural workers exposed to pesticide. *Mutagenesis*, 8: 511-517, 1993.
80. Lazutka, J.R., dedonyte, V., Krapavickaite, D., Sister chromatid exchanges and their distribution in human lymphocytes in relation to age, sex and smoking. *Mut. Res.*, 306, 173-180, 1994.
81. Sonoda, E., Sasaki, M., Morrison, C., Iwai, Y.Y., Tokata, M., Takeda, S. Sister chromatid exchanges are mediated by homologous recombination in vertebrate cells. *Mol Cell Biology*. 19(7): 5166-169, 1999.
82. Matsuoka, A., Lundin, C., Johansson, F., Sahlén, M., Fukuhara, K., Sjöberg, B.M., Jenssen, D., Onfelt, A., Correlation of sister chromatid exchange formation through homologous recombination with ribonucleotide reductase inhibition, *Mutation Research*, 547: 101-107, 2004.
83. Uçkun, Z., Bor maruziyetinin insanlar üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırılması, Yüksek lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
84. Baltacı, V., Zeyneloglu, H.B., Increased frequency of sister-chromatid exchange and altered alkaline comet assay in superovulation cycles for unexplained infertility, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 113, 73-77, 2004.
85. Emingil, G., Sapmaz, G., Bıçakçı, N., Ozkınay, F., Sister chromatid exchange (SCE) analysis in periodontitis, *Journal of Clinical Peridontolog*, 29, 811-815, 2002.
86. Wu, D.Q., Wu, Y. (1995). Micronucleus and sister chromatid exchange frequency in endemic fluorosis. Erişim: [<http://www.fluoridealert.org/sce-fluorosis.html>]. Erişim tarihi: 12.03.2007.
87. Wulf, H.C., Monitoring of genotoxic exposure of humans by the sister chromatid exchange test, Methodology and confounding factors, *Danish Medical Bulletin*, 37(2), 132-143, 1990.

88. Sardaş, S., Gok, S., Karakaya, A.E., Increased frequency of sister chromatid exchange in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs, *Toxicology Letters*, 55(3), 311-315, 1991.
89. Lazutka, JR. Sister chromatid exchanges (SCEs) and high frequency cells (HFCs) in human population studies: principles of their analysis. *Mutat Res*, 331: 229-231, 1995.
90. Kelsey, T.K., Smith, J.T., Hammond, K.S., Letz, R., Little, B.J., Sister-chromatid exchanges in lymphocytes from styrene- exposed boat builders. *Mut res.*, 241, 215- 221, 1990.
91. Pitarque, M., Carbonell, E., Lapena, N., Marsa, M., Valbuena, A., Creus, A., Marcos, R. SCE analysis in peripheral blood lymphocytes of a group of filling station attendants. *Mutat Res*, 390: 153-159, 1997.
92. Jongeneelen, F.J., Scheepers, P.T.J., Groenendijk, A., van Aerts, L.A.G.J. M., Anzion, R.B.M., Bos, R.P., Veenstra, S.J., Airborn concentration, skin contamination and urinary metabolite excretion of polycyclic aromatic hydrocarbons among paving workers exposed to coal tar derived road tars, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 49, 600-607, 1988.
93. Ponzanelli, I, Landi, S, Bernacchi, F, Barale, R. The nature of high frequency sister chromatid exchange cells. *Mutagenesis*, 12: 329-333, 1997.
94. Tice, R.R., Agurell, E., Anderson, D., et al., Single cell gel/comet assay:guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing, *Env.Mol.Mut.*, 35, 206-221, 2000.
95. Ostling, O., Johanson, K.J., Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 123 :1, 291-298, 1984.
96. Garaj-Vrhovac, V, Zeljezic D. Evaluation of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides using single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay: pesticide genotoxicity revealed by comet assay. *Mutat Res* 2000; 469: 279-285.

97. Sul, D, Lee, D, Im, H, Oh, E, Kim, J, Lee, E. Single strand breaks in T- and B-lymphocytes and granulocytes in workers exposed to benzene. *Toxicol Lett* 2002; 134: 87-95.
98. Pitarque, M, Vaglenov, A, Nosko, M, Hirvonen, A, Norppa, H, Creus, A, Marcos, R. Evaluation of DNA damage by the comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutat Res* 1999; 441: 115-127.
99. Miura, Y., Oxidative stress, radiation-adaptive responses, and aging, *J. Radiat. Res.*, 45 , 357-372, 2004.
100. Ohyama, H., Wang, B., Yukawa, O., Radiation hormesis: Stimulatory effects of low doses ionizing radiation, *Geriatrics and Gerontology International*, 4, S84-S86, 2004.
101. Prasad, K.N., Cole, W.C., Hasse, G.M., Health risks of low dose ionizing radiation in humans: A review, *exp. Biol. Med.*, 229, 378-382, 2004.
102. Sasaki, M.S., Ejima, Y., Tachibana, A., Yamada, T., Ishizaki, K., Shimizu, T., Nomura, T., DNA damage response pathway in radioadaptive response, *Mutation Res.*, 504, 101-118, 2002.
103. Stoilov, L.M., Mullenders, L.H.F., darroudi, F., Natarajan, A.T., Adaptive response to DNA and chromosomal damage induced by X-rays in human blood lymphocytes, *Mutagenesis*, 22(2), 117-122, 2007.
104. Miura, Y., Abe, K., Suzuki, S., Cellular mechanisms of adaptive response in cultured glial cells, *International Congress Series* 1236, 303-307, 2002.
105. Kleczkowska, H.E., Althaus, F.R., The role of poly(ADP- ribosyl)ation in the adaptive response, *Mutat res.*, 358, 215-221, 1996.
106. Bravard, A., Luccioni, C.; Moustacchi, E., Rigaud, O., Contribution of antioxidant enzymes to the adaptive response to ionizing radiation of human lymphoblasts, *Int. J. Radiat. Biol.*, 75(5), 639- 645, 1999.

107. Gou, G., Yan-Sanders, Y., Iyn-cook, B.D., Wang, T., tamae, D., Ogi, J., et al., Manganese süperoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses, *Mol. Cel. Biology*, 23(7), 2362-2378, 2003.
108. Aydın, A., Sayal, A., Işımer, A., Oksijen radikalleri ve biyolojik sistemlerdeki rolü, *GATA Bülteni*, 39, 270-274, 1997.
109. Halliwell, B., Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease, *Am J. Med.*, 91(3C), 14S-22S, 1991.
110. Pleban, P.A., Munyani, A., Beachum, J.: Determination of selenium concentration and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes. *Clin. Chem.* 28: 311-316, 1982.
111. Mercan, U., Toksikolojide serbest radikallerin önemi, *YYU Vet Fak Derg.*, 15:1-2, 91-96, 2004.
112. Aydın, A., Sayal, A., Işımer, A., Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi, *GATA Basımevi*, Ankara, 2001.
113. Aydın, A., Arsova-Sarafinovska, Z., Sayal, A., Eken, A., Erdem, O., Erten, K., Özgök, Y., Dimovski, A., Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia, *Clin. Biochem.*, 39, 176-179, 2006.
114. Erden, M., Serbest radikaller, *T. Klin. Tıp Bilimleri*, 12, 201-207, 1992.
115. Kayaalp, S.O., *Tıbbi Farmakoloji 8. Baskı*, Hacettepe Taş Yayınevi, Ankara, 1998.
116. Cochrane, C.G., Cellular injury by oxidants, *Am. J. Med.*, 91 (3C), 23S-30S, 1991.
117. Aydın, A., Nitrik oksid ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin incelenmesi, *Doktora Tezi*, Ankara, 1995.
118. Brent, J.A., Rumack, H.H., Role of free radicals in toxic hepatic Injury I. Free radical biochemistry, *Clinical Toxicology*, 31, 139-171, 1993.

119. Reddy, K.K., Ramachandraiah, T., Reddanna, P., Thyagaraju, K., Serum lipid peroxides and lipids in urban and rural Indian Men, *Archives of Environmental Health*, 49, 123-127, 1994.
120. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C., *Free radicals in biology and medicine*, Second edition, Clarendon Press, Oxford, 1989.
121. Kamal, A.A.M., Gomaa, A., El Khafif, M. and Hammad, A.S., Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dusts, *Environmental Research*, 49, 173-180, 1989.
122. Kılınç, K., Oksijen radikalleri: üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri, *Biyokimya Dergisi*, 10 (2), 59-89, 1985.
123. Pekcan, M., Aydın, R., Alpaslan, F., Oksijen serbest radikaller hastalıklarda bir dönüm noktası mı? *GATA Bülteni*, 29, 869-880, 1987.
124. Eken, A., Aydın, A., Sayal, A., Üstündağ, A., Duydu, Y., Dünder, K., The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress and SCE frequencies in humans, *Clin. Biochem.*, 38, 1133-1137, 2005.
125. Buga, G.M., Gold, M.E., Wood, K.S., Chaudhuri, G. and Ignaro, L.J., Endothelium-derived nitric oxide relaxes nonvascular smooth muscle, *European Journal of Pharmacology*, 161, 61-72, 1989.
126. Farber, C.M., Kanganis, D.N., Liebes, L.F., and Silber, R., Antioxidant enzymes in lymphocytes from normal subjects and patients with chronic lymphocytic leukemia: Increased glutathione peroxidase activity in CLL B Lymphocytes, *British Journal of Haematology*, 72, 32-35, 1989.
127. Fridovich, I., Superoxide radical: An endogenous toxicant, *Ann Rev Pharmacol Toxicol.*, 23, 239-257, 1983.
128. Öner, G., Şentürk, Ü.K., İzgüt, N., The effect of manganese on erythrocyte superoxide dismutase. *Doğa-Tr. J. of Medical Sciences*, 19, 283-286, 1993.
129. Akkuş, İ., *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*, Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım A.Ş., Konya, 1995.

130. Balcıoğlu, A., Nitrik Oksid: Yeni biyolojik ikincil haberci, Hacettepe Üniversitesi Ecz Fak Dergisi, 13, 31-45, 1993.
131. Güçlü, A., Benzenin tavşan dokularındaki enzimatik antioksidanlara etkileri, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1996.
132. Goodwin, W.J., Lane, H.W., Bradford, K., Marshall, M.V., Griffin, A.C., Geopfert, H., Jesse, R.H., Selenium and glutathione peroksidase levels in patients with epidermal carcinoma of the oral cavity and oropharynx, Cancer, 51, 110-115, 1983.
133. Sies, H., Oxidative stress: From basic research to clinical application, Am. J. Med., 91(3C), 31S-38S, 1991.
134. Di Ilio, C., Sacchetta, P., Del Boccio, G., La Rovere, G., and Federici, G., Glutathione peroxidase, glutathione S-transferase and glutathione reductase activities in normal and neoplastic human breast tissue, Cancer Letters, 29, 37-42, 1985.
135. Fitzgerald, S.P., Compell, J.J., Lamont, J.V.: The establishment of reference ranges for selenium. The selenoenzyme glutathione peroxidase and the metalloenzyme superoxide dismutase in blood fractions. In: the 5th international symposium on selenium in biology and medicine, Tennessee, USA, July 20-23, 1993.
136. Ulakoğlu, E.Z., Gümüştas, M.K., Belce, A., Altuğ, T., Kökoğlu, E., Strese bağlı mide mukozası hasarında endojen glutatyon tükenişinin enerji metabolizması ile ilişkisi, Cerrahpaşa J Med, 29:3, 127-131, 1998.
137. Vinson, J., Hsu, C., Possanza, C., Drack, A., Pane, D., Davis, R., Klock, C., Graser, K. and Wang, X., Lipid peroxidation and diabetic complications: Effect of antioxidant Vitamins C and E, Advances in Experimental Medicine and Biology, 366, 430-432, 1994.
138. Cameron, E., Pauling, L., and Leibovitz, B., Ascorbic acid and cancer: A review, Cancer Research, 39, 663-681, 1979.

139. Hinds, M.W., Kolonel, L.N., Hankin, J.H., and Lee, J., Dietary Vitamin A, carotene, Vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii, *American Journal of Epidemiology*, 119, 227-236, 1984.
140. Packer, L., Oxygen radicals in biological systems, *Methods in Enzymology*, Volume 105, Academic Press, Inc., Orlando, Florida, 1984.
141. Miura, T., Muraoka, S. and Ogiso, T., Adriamycin-induced lipid peroxidation of erythrocyte membranes in the presence of ferritin and the inhibitory effect of ceruloplasmin, *Biol. Pharm. Bull.*, 16, 664-667, 1993.
142. Srinivasan, M., Ram Sudheer, A., Raveendran Pillai, K., Raghu Kumar, P., Sudhakaran, P.R., Menon, V.P., Influence of ferulic acid on γ -radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes, *Toxicology*, 228, 249-258, 2006.
143. Pleil, JD, Smith, LB, and Zelnick, SD., Personal exposure to JP-8 jet fuel vapors and exhaust at air force bases. *Environ Health Perspect*, 108(3), 183-92, 2000.
144. Fenech, M, Chang, WP, Kirsch-Volders, M, Holland, N, Bonassi, S, Zeiger, HUMN Project: Detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures, *Mutat Res.*, 534, 65-75, 2003.
145. Paglia, D.E., Valentine, W.N., Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase, *J. Lab. Clin. Med.*, 1, 158-169, 1967.
146. Jain, S.K., Hyperglycemia can cause membran lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *The journal of biological chemistry*, 264, 21340-21345, 1989.
147. Aebi, H., Catalase in vitro. *Methods Enzymol.*, 105, 121-6, 1984.
148. Fenech, M. Chromosomal Biomarkers of Genomic Instability Relevant to Cancer. *Drug Discovery Today*, 22: 1128-1137, 2002.

149. Berwick, M., Vlnels, P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: An Epidemiologic Review. *Journal of the National Cancer Institute*, 92 (11): 874-897, 2000.
150. Joseph, L.J., Patwardhan, U.N., Samuel, A.M., Frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes from subjects occupationally exposed to low levels of ionizing radiation, *Mut. Res.*, 564, 83-88, 2004.
151. Maluf, S.W., Passos, D.F., Bacelar, A., Speit, G., and Erdtmann, B., Assessment of DNA damage in lymphocytes of workers exposed to X-radiation using the micronucleus test and the comet assay, *Env. Mol. Mut.*, 38, 311-315, 2001.
152. Bonassi, S., Neri, M., Lando, C., Ceppi, M., Lin, Y., Chang, W.P., Holland, N., Kirsch-Volders, M., Zeiger, E., Fenech, M. Effect of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes: Results from the human micronucleus Project. *Mutat Res*, 543: 155-166, 2003.
153. Maluf, S.W., Erdtmann, B., Evaluation of occupational genotoxic risk in a Brazilian hospital, *Genetics and Molecular Biology*, 23:2, 485-488, 2000.
154. Cardoso, R.S., Takahashi-Hyodo, S., Peitl Jr., P., Ghilardi-Neto, T., Sakamoto-Hojo, E.T., Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei, and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation, *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 21, 431-439, 2001.
155. Engin, A.B., Ergun, M.A., Yurtcu, E., Kan, D., Sahin, G., Effect of ionizing radiation on the pteridine metabolic pathway and evaluation of its cytotoxicity in exposed hospital staff, *Mut. Res.*, 585, 184-192, 2005.
156. Sugisawa, A., Umegaki, K., Detection of oxidant-induced slight chromosomal damage in cells by subsequent exposure to X-rays, *Biol.Pharm.Bull.*, 25:6, 803-805, 2002.
157. Yamaoka, K., Edamatsu, R., Mori, A., Increased SOD activities and decreased lipid peroxide levels induced by low dose X irradiation in rat organs, *Free Radic. Biol. Med.*, 11(3), 299-306, 1991.

158. Pathak, CM., Avti, PK., Kumar, S., Khanduja, KL., Sharma, SC., Whole body exposure to low-dose gamma radiation promotes kidney antioxidant status in Balb/c mice, *J. Radiat. Res.*, 48(2), 113-120, 2007.
159. Durovic, B., Selakovic, V., Spasic- Jokic, V., Does occupational exposure to low-dose ionizing radiation induce cell membrane damage? *Arch. Oncol.*, 12(4), 197-199, 2004.
160. Bryszewska, M., Piasecka, A., Zavodnik, L.B., Distel, L., Schüssler, H., Oxidative damage of Chinese hamster fibroblasts induced by t-butyl hydroperoxide and by X-rays, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1621, 285-291, 2003.
161. Mertoğlu, Ö., İyonize radyasyon uygulanan kobaylarda serum total malondialdehit düzeyleri ve süperoksit dismutaz aktivitesi, Gazi Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002.
162. Lapenna, D., Giogia, S., Mazezetti, A., et al. Cigarette smoke, ferritin and lipid peroxidation. *Am J Crit Care Med*, 151: 431-435, 1995.
163. Bridges, A.B., Scott, N.A., Parry, G.J. Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy human. *Eur J Med*, 2: 205-208, 1993.
164. Codandabany, U. Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in cigarette smokers. *Cell Biochem Funct*, 18: 99-102, 2000.
165. Lapenna, D., Mezzeti, A., de Gioia, S., Pierdomenico, S.D., Daneiele, F., Cuccurullo, F. Plasma copper and lipid peroxidation in cigarette smokers. *Free Rad Biol Med*, 19: 849-852, 1995.
166. Toth, K.M., Berger, E.M., Beehler, C.J. Erythrocytes from cigarette smokers contain more glutathione and catalase and protect endothelial cells from hydrogen peroxide better than do erythrocytes from nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*, 134: 281-284, 1986.
167. McCuster, K., Hoidal, J.R. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophages from cigarette smokers and smoke-exposed hamsters. *AM Rev Respir Dis*, 141: 678-682, 1990.
168. Yukawa, O., Nakajima, T., Miura, Y., Ueda, J., Ozawa, T., Induction of radical scavenging ability and suppression of lipid peroxidation in rat liver microsomes following whole-body, low-dose X-irradiation, *Int. J. Radiat. Biol.*, 81(9), 681-688, 2005.

ANKET FORMU

Tarih:

1. Adı- Soyadı:
2. Adres-Tel No.:
3. Cinsiyeti:
4. Yaşı:
5. Doğum Yeri:
6. Mesleği ve Nekadar Süredir Çalıştığı:
7. Günlük Çalışma Saatleri:
8. Çalışma Esnasında Aldığı Korunma Tedbirleri:
9. Sigara İçme Alışkanlığı:

Hiç içmedim	()	Eskiden içerdim	()
Halen içiyorum	()	1 yıl önce bıraktım	()
1-10 sigara/gün	()	5 yıl önce bıraktım	()
11-20sigara/gün	()	10 yıl önce bıraktım	()
20-... sigara/gün	()		()

10. Sigara İçme Süreniz ?

- a. 1 yıldır içiyorum () b. 2-5 yıl () c. 5 yıl ve daha fazla ()

9. İçilen Sigara Tipi

- a. Filtreli () b. Filtresiz () c. Sarma ()

10. Bulunduğunuz Ortamda Sigara İiliyor mu?

a. Hayır ()

b. Evet ()

11. Ailede ;

a. Kanserden Ölen

()

Yakınlığı.....

b. Kalpten Ölen

()

Yakınlığı.....

c. Şeker Hastası

()

Yakınlığı.....

d. Sıkça Rastlanan Herhangi Bir Hastalık

()

Yakınlığı.....

12. Daha Önce Hiç;

a. Radyoterapi ()

Ne zaman?.....

b. Kemoterapi ()

Ne zaman?.....

13. Son 1 Yıl İçerisinde Röntgen Çektirdiniz mi ?

a. Hayır ()

b. Evet ()

14. Son İki Yılda Bir Viral Enfeksiyon (Sarılık, Kızamık, Kızamıkçık, Su Çiçeği, Kabakulak, Menenjit) Geçirdiniz mi ?

a. Hayır ()

b. Evet ()

15. Alkol Alışkanlığınız Var mı?

a. Hayır ()

b. Evet ()

Sıklığı?

Kaç Yıldır?

16. Kahve İçme Alışkanlığınız Var mı?

- a. Hayır () b. Evet () fincan / gün

17. Son Bir Yıldır Sürekli Kullandığınız İlaç Var mı?

- a. Hayır () b. Evet ()

Nelerdir?

Ne Zamandır?

18. Beslenme Alışkanlığı

- a. Et Ağırlıklı ()
- b. Sebze Meyve Ağırlıklı ()
- c. Kuru Bakliyat Ağırlıklı ()
- d. Balık ve Deniz Ürünleri Ağırlıklı ()
- e. Karışık ()