



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**ZEBRA BALIĞI EMBRİYOLARINDA
NÖROTOKSİN MARUZİYETİNE KARŞI OLUŞAN YANITA
DÜŞÜK DOZ İYONİZE RADYASYONUN ETKİLERİ**

EZGİ CAHİDE AYDAŞ BAYRAMOV
UZMANLIK TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. ŞEBNEM ERÇALIK YALÇINKAYA

EŞ-DANIŞMAN
PROF. DR. EBRU IŞIK ALTURFAN

2024-İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**ZEBRA BALIĞI EMBRİYOLARINDA
NÖROTOKSİN MARUZİYETİNE KARŞI OLUŞAN YANITA
DÜŞÜK DOZ İYONİZE RADYASYONUN ETKİLERİ**

EZGİ CAHİDE AYDAŞ BAYRAMOV
UZMANLIK TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. ŞEBNEM ERÇALIK YALÇINKAYA

EŞ-DANIŞMAN
PROF. DR. EBRU IŞIK ALTURFAN

2024-İSTANBUL

BEYAN

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

Ezgi Cahide AYDAŞ BAYRAMOV



TEŞEKKÜR

Lisan ve uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tüm zarafeti ve iyiliği her zaman örnek aldığım, ne kadar zaman geçerse geçsin öğrencisi olmaktan gurur duyacağım, bir tez danışmanından çok daha fazlası olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA'ya

Tez sürecimin her aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, laboratuvarında çalışma fırsatı sağlayan, güler yüzü ile desteğini her zaman hissettiren çok değerli eş danışmanım sayın Prof. Dr. Ebru Işık ALTURFAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, akademik ve klinik alanlardakiengin bilgi birikimiyle beni aydınlatan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Birsay GÜMRÜ TARÇIN'a

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi anabilim dalı tüm öğretim üyelerine,

Dozimetre temininde yardımları ve çalışmalarımıza olan katkıları için kıymetli Dr. Hüseyin GÜNDÜZ'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tecrübeleri ve disiplinli çalışma etiği ile tüm tez sürecinde bana destek olan kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Derya CANSIZ'a ve kıymetli çalışma arkadaşlarım Merih BELER, Dr. Öğr. Üyesi İsmail ÜNAL, Gizem EĞİLMEZLER, Semanur IŞIKOĞLU, Zülal MIZRAK, Efruz İrem AKKUŞ, Begüm ÖZEL KORLU ve Dt. Atakan KARAGÖZ'e

Marmara Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi'nin bana en güzel hediyesi olan, uzmanlık eğitimimizde ve hayatta her daim yanyana olmaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü günlerimizi beraber paylaştığımız Uzm. Dt. Tuğba CEBECİ'ye,

Varlığı, sıcaklık dostluğu ve yardımları ile tüm uzmanlık sürecimde bana destek olan sevgili arkadaşım Uzm. Dt. Yeliz GÜNEŞ'e,

Tanıştığımız günden bu yana tüm içtenliği ve sevgisi ile, iyi ve kötü günümde yanımda olan, her türlü nazımı çeken, arkadaştan öte Arş. Gör. Dt. Selma YALTKAYA'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım mezun ve yeni tüm asistan arkadaşlarıma, Marmara Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A. D'nin teknisyenlerine ve personeline,

Çocukları olmaktan gurur duyduğum, koşulsuz sevgileri ve her anlamdaki destekleriyle bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman bana inanan, iyi bir insan olmayı öğreten canım annem Emine AYDAŞ'a ve canım babam Ali AYDAŞ'a,

Hayatımın yarısından çoğunda en yakın arkadaşım olan, zorluklarla karşılaştığımda ilgisi, sabrı ve sevgisiyle üstesinden gelmemi sağlayan, kardeşim olduğu için dünyanın en şanslı ablası hissettiğim canım kardeşim Melek Nur AYDAŞ'a,

Tanıştığımız ilk günden bu yana bana şans getiren, hayatımın her yönünde beni destekleyen, sevgisini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşim Nuran BAYRAMOV'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu Başkanlığı tarafından **'Zebra Balığı Embriyolarında Nörotoksin Maruziyetine Karşı Oluşan Yanıtı Düşük Doz İyonize Radyasyonun Etkileri'** başlıklı ve TDH-2023-10981 numaralı proje ile desteklenmektedir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Radyasyon	4
4.1.1. Radyasyonun sınıflandırılması	4
4.1.1.1. Radyasyonun enerjisine göre sınıflandırılması.....	4
4.1.1.2. Radyasyon kaynağına göre sınıflandırılması.....	4
4.1.1.3. Radyasyonun türüne göre sınıflandırılması.....	4
4.1.1.3.1. İyonize olmayan radyasyon	5
4.1.1.3.2. İyonize radyasyon.....	5
4.1.1.3.2.1. X ışınları.....	5
4.2. Radyasyonun Biyolojik Etkileri	6
4.2.1. Radyasyonun hücrel etkileri.....	7
4.2.1.1. İyonize radyasyonun hücrede oluşturduğu etki evreleri.....	7
4.2.1.1.1. Fiziksel evre.....	7
4.2.2.1. İyonize radyasyonun hücrelere etki mekanizması.....	8
4.2.2.1.1. Radyasyonun direkt etkisi	8
4.2.2.1.2. Radyasyonun indirekt etkisi	9
4.3. Serbest Radikaller.....	10
4.3.1. Serbest radikallerin moleküler hedefleri.....	11
4.3.1.1. Lipitler... ..	11
4.3.1.1.1. Lipit peroksidasyonu (LPO)	12
4.3.1.2. Proteinler	12
4.3.1.3. Karbonhidratlar.....	13
4.3.1.4. DNA.....	13
4.3.1.5. RNA.....	13
4.3.1.6. Serbest radikallerin patolojik ve fizyolojik etkileri	13
4.4. Oksidatif Stres	14

4.4.1. Radyasyona bağı oksidatif stres	15
4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	15
4.5.1. Enzim yapısında olan antioksidanlar	16
4.5.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	16
4.5.1.2. Katalaz (CAT).....	16
4.5.1.3. Glutasyon-s-transferaz (GST)	17
4.5.2. Enzim yapısında olmayan antioksidanlar	17
4.5.2.1. Glutasyon (GSH).....	17
4.6. Asetilkolin esterase aktivitesi (AChE)	18
4.7. Radyosensitivite.....	18
4.8. Radyasyonun Somatik ve Genetik Etkileri.....	18
4.8.1. Deterministik etki	19
4.8.2. Stokastik etki	19
4.9. Radyasyon ve Gebelik.....	19
4.9.1. Embriyonel ve fetal gelişim evreleri	20
4.9.1.1. Preimplantasyon evresi.....	20
4.9.1.2. Organogenez evresi	20
4.9.1.3. Fetal dönem	21
4.10. Radyasyondan Korunma.....	21
4.10.1. Dozimetre	21
4.10.1.1. Optik luminesans dozimetre (OSL)	22
4.10.2. Embriyo ve fetüsün radyasyondan korunması.....	22
4.11. Parkinson Hastalığı (PH)	22
4.11.1. Parkinson hastalığının etiyolojisi.....	23
4.11.1.1. Çevresel faktörler.....	23
4.11.1.1.1. 1-Metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropidin (MPTP) ve Parkinson hastalığı.....	23
4.11.1.1.2. İyonize radyasyon ve Parkinson hastalığı.....	23
4.11.1.2. Parkinson hastalığı gelişmesinde etkili genler.....	24
4.11.1.2.1. Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz (PRKN) (PARK2).....	24
4.11.1.2.2. PTEN kaynaklı indüklenen kinaz 1 (PINK 1) (PARK6)	24
4.11.1.2.3. Lösence zengin tekrarlayan kinaz 2 (LRRK2) (PARK8)	25
4.11.1.2.4. Parkinsonizm ilişkili deglukaz (DJ-1) (PARK7)	26
4.12. Model Organizma Olarak Zebra Balığı	26
4.12.1. Zebra balığı gelişim aşamaları.....	27
5. GEREÇ ve YÖNTEM	29

5.1. Zebra Balıkları Bakım ve Beslenme Prosedürü	29
5.2. Zebra Balığı Emriyo Eldesi	30
5.3. Zebra Balığı ile Oluşturulan Deney Grupları ve Maruziyet Uygulanması.....	31
5.3.1. Kontrol grubu çözeltisi ve uygulama.....	32
5.3.2. MPTP grubu maruziyet dozu ve uygulama	32
5.3.3. DDİR maruziyet dozu ve uygulama	32
5.3.4. DDİR+MPTP grubu maruziyet dozu ve uygulama	33
6. BULGULAR.....	49
6.1. Radyasyon Maruziyetine Ait Bulgular	49
6.2. Gelişimsel Parametrelere Ait Bulgular	49
6.3. Grupların Davranış Analizi Sonuçları	50
6.4. Biyokimyasal Parametrelere Ait Sonuçlar.....	51
6.4.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini	51
6.4.2. Lipit peroksidasyon analizi sonuçları.....	51
6.4.3. Nitrik oksit analizi sonuçları.....	52
6.4.4. Katalaz analizi sonuçları.....	53
6.4.5. Glutasyon-s-transferaz analizi sonuçları	54
6.4.6. Asetilkolin esterase analizi sonuçları	55
6.4.7. Glutasyon analizi sonuçları.....	56
6.5. Gen İfadesi Analiz (RT-PCR) Sonuçları.....	57
6.5.1. <i>pink1</i> mRNA ifade analizi sonuçları.....	57
6.5.2. <i>parkin</i> mRNA ifade analizi sonuçları	58
6.5.3. <i>djl</i> mRNA ifade analizi sonuçları	59
6.5.4. <i>lrrk2</i> mRNA ifade analizi sonuçları.....	60
6. TARTIŞMA	62
7. SONUÇ	80
8. KAYNAKLAR	81
9. ÖZGEÇMİŞ	103
10. BİLİMSEL FAALİYETLER	104

KISALTMALAR LİSTESİ

%: yüzde

°C: Santigrat derece

ACh: Asetilkolin

AChE: Asetilkolinesteraz

ALADA: As low as diagnostically acceptable

CAT: Katalaz

cDNA: Kopya DNA

DDİR: düşük doz iyonize radyasyon

DNA: Deoksiribonükleik asit

GPO: Glutasyon peroksidasyon

GST: Glutasyon S-Transferaz

Gy: Gray

H₂O₂: Hidrojen peroksit

İR: İyonize radyasyon

İOR: İyonize olmayan radyasyon

K: Kontrol grubu

l: Litre

LET: Lineer enerji transferi

LPO: Lipit peroksidasyon

MA: Molekül ağırlığı

MDA: Malondialdehit

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

mg: Miligram

mGy: Miligray

MgSO₄: Magnezyum sülfat

mL: Mililitre

mSv: milisievert

Na₂CO₃: Sodyum karbonat

Na₂HPO₄: Sodyum dihidrojen fosfat

NaCl: Sodyum klorür

NO: Nitrik oksit

OSL: optik luminesans

PH: Parkinson hastalığı

RBE: Rölatif biyolojik etki

RNA: Ribonükleik asit

RNT: Reaktif nitrojen türleri

ROT: Reaktif oksijen türleri

RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

s: saniye

SOD: Süperoksit dismutaz

Sv: Sievert

ZnSO₄: Çinko sülfat

 : Alfa

 : Beta

 l: Mikrolitre

 Sv: mikrosievert

IAEA: International Atomic Energy Agency

ICRP: International Comission on Radiological Protection

USNRC: United States Nuclear Regulatory Commission

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. ZEBTEC Mini Akvaryum sistemi.....	30
Şekil 2. Yetişkin zebra balıkları seçimi ve eşleştirme tankı	31
Şekil 3. Embriyo elde etme yöntemi (Bhasin ve ark., 2016'dan yararlanılarak hazırlanmıştır.)	31
Şekil 4. Lokomotor aktivite testinin uygulanışı	36
Şekil 5. Kinovea programında embriyoların izlenmesi.....	37
Şekil 6. ToxTrac programında embriyoların lokomotor aktivite analizlerinin yapılması	37
Şekil 7. Kontrol ve maruziyet gruplarında zebra balığı embriyolarında izlenen malformasyonlar	49
Şekil 8. Kontrol ve maruziyet gruplarında ortalama hız (A), katedilen mesafe (B) ve keşif oranlarının (C) karşılaştırılması.....	50
Şekil 9. Kontrol ve maruziyet gruplarında SOD aktivitelerinin karşılaştırılması	51
Şekil 10. Kontrol ve maruziyet gruplarında LPO sonuçlarının karşılaştırılması	52
Şekil 11. Kontrol ve maruziyet gruplarında NO sonuçlarının karşılaştırılması	53
Şekil 12. Kontrol ve maruziyet gruplarında CAT aktivitelerinin karşılaştırılması.....	54
Şekil 13. Kontrol ve maruziyet gruplarında GST aktivitelerinin karşılaştırılması.....	55
Şekil 14. Kontrol ve maruziyet gruplarında AChE aktivitelerinin karşılaştırılması	56
Şekil 15. Kontrol ve maruziyet gruplarında GSH sonuçlarının karşılaştırılması.....	57
Şekil 16. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen <i>pink1</i> ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.	58
Şekil 17. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen <i>parkin</i> ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.	59
Şekil 18. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen <i>djl</i> ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.	60
Şekil 19. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen <i>lrrk2</i> ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.	61

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	10
Tablo 2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT).....	10
Tablo 3. PH'de etkili olduğu düşünülen bazı önemli genler ve zebra balığı.....	24
Tablo 4. Kontrol grubu ve maruziyet grupları	33
Tablo 5. Deneylerde kullanılan cihazlar	34
Tablo 6. Deneylerde kullanılan kimyasallar	35
Tablo 7. Total protein tayin yöntemi	39
Tablo 8. SOD aktivitesi tayini.....	40
Tablo 9. LPO aktivitesi tayini	41
Tablo 10. NO tayini.....	43
Tablo 11. Katalaz (CAT) aktivitesi tayini.....	44
Tablo 12. GST tayin yöntemi	45
Tablo 13. AChE aktivitesi tayini	46
Tablo 14. Glutatyon (GSH) Tayini.....	47

1. ÖZET

Tezin Başlığı: Zebra Balığı Embriyolarında Nörotoksin Maruziyetine Karşı Oluşan Yanıtta Düşük Doz İyonize Radyasyonun Etkileri

Öğrenci Adı: Ezgi Cahide AYDAŞ BAYRAMOV

Danışman Adı: Prof. Dr. Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA

Eş-Danışman Adı: Prof. Dr. Ebru Işık ALTURFAN

Programın Adı: Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Uzmanlık Programı

Amaç: Bu çalışmada düşük doz iyonize radyasyon (DDİR) ve Parkinson hastalığının (PH) deneysel modelinde kullanılan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) maruziyetinin gelişmekte olan zebra balığı embriyoları üzerindeki etkilerini oksidan-antioksidan sistem ve PH ile ilişkili mitokondriyal hasar belirteçlerine odaklanarak değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Döllenme sonrası zebra balığı embriyoları; kontrol (DDİR veya MPTP uygulanmayan), MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. DDİR kaynağı olarak dental x ışını ünitesi (70 kV, 7 mA) 0,08 saniye sürede kullanılmıştır. Tüm maruziyetler 24. saatte uygulanmıştır. Doz ölçümünde optik luminesens (OSL) dozimetreler (Epsilon Landaurer, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Embriyoların 24, 48 ve 72 saat saatteki gelişimi izlenmiştir. Oksidan-antioksidan parametreler ve asetilkolin esterase aktivitesi (AChE) biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. RT-PCR ile mitokondriyal hasar belirteci olarak PH ile ilişkili seçilen gen ifadeleri incelenmiştir.

Bulgular: Tüm maruziyet gruplarında perikardiyal ödem, yolk kesesi ödemi ve omurga eğriliği gözlenmiştir. OSL dozimetrede absorbe edilen vücut dozu değeri 7,17 mSv olarak ölçülmüştür. Tüm maruziyet gruplarında kontrol grubuna oranla lokomotor aktivitede azalma; lipid peroksidasyon ve nitrik oksit seviyelerinde, süperoksit dismutaz, glutatyon-s-transferaz aktivitelerinde artış; glutatyon seviyesi ve AChE aktivitesinde azalma izlenmiştir. Katalaz aktivitesinde kontrol grubuna oranla MPTP ve DDİR gruplarında azalma; DDİR+MPTP grubunda ise artış görülmüştür. Tüm maruziyet gruplarında *pink1*, *parkin* ve *djl* gen ifadelerinde artış izlenmiştir. *Lrrk2* gen ifadesinde ise kontrol grubuna oranla MPTP ve DDİR gruplarında artış, DDİR+MPTP grubunda azalma gözlenmiştir.

Sonuç: Zebra balığı embriyolarında, MPTP ve DDİR maruziyetinde oksidan-antioksidan dengede bozulma görülmüştür. MPTP maruziyeti öncesinde uygulanan DDİR'nin oksidatif stresi arttırdığı ve mitokondriyal hasarla ilişkili gen ifadelerinde değişikliğe neden olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızın bulguları MPTP maruziyetine karşı oluşan yanıtta DDİR'nin etkilerinin daha ileri araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: İyonize radyasyon, nörotoksin, oksidan-antioksidan denge, oksidatif stres, zebra balığı embriyosu

2. SUMMARY

Title of Thesis: Effects of Low-dose Ionizing Radiation on the Response to Neurotoxin Exposure in Zebrafish Embryos

Student Name, Surname: Ezgi Cahide AYDAŞ BAYRAMOV

Supervisor Name: Prof. Dr. Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA

Co-Supervisor Name: Prof. Dr. Ebru Işık ALTURFAN

Program Name: Oral and Maxillofacial Radiology Speciality Program

Objective: Our aim was to assess the effects of exposure to low dose ionizing radiation (LDIR) and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), used as a neurotoxic model of Parkinson's disease (PD), on developing zebrafish embryos, focusing on the oxidant-antioxidant system and markers of mitochondrial damage associated with PD.

Material and methods: Following fertilization, zebrafish embryos were divided into four groups: control group (no MPTP or LDIR exposure), MPTP, LDIR and MPTP+LDIR group. The dental x-ray unit for periapical imaging (0.08 s, 70 kV, 7 mA) was used for LDIR exposure. MPTP and LDIR exposures were applied at 24 hour post-fertilization (hpf). For dose measurements in each group, optical stimulated luminescence (OSL) dosimeters (Epsilon Landauer, Istanbul, Turkey) were used. Embryo development was monitored under a stereomicroscope at 24, 48 and 72 hpf. Markers of the oxidant-antioxidant system and acetylcholine esterase activity (AChE) were assessed. Expressions of genes responsible for the regulation of mitochondrial stress were observed by RT-PCR.

Results: Pericardial edema, yolk sac edema, and spinal curvature were observed in all exposure groups. Mean radiation doses for the LDIR and the LDIR+MPTP group were 7,17 mSv using OSL dosimeters. Decreased locomotor activity, glutathione levels and AChE activity; increased lipid peroxidation and nitric oxide levels, superoxide dismutase and glutathione-s-transferase activity were observed. Catalase activity increased in the LDIR+MPTP group but decreased in the MPTP and LDIR groups compared to the control group. Exposure groups showed increased expression of *pink1*, *parkin* and *dj1* genes. *Lrrk2* gene expression decreased in the LDIR+MPTP group compared to the MPTP and LDIR groups.

Conclusion: MPTP and LDIR exposure disturbed the oxidant-antioxidant balance in zebrafish embryos. LDIR exposure before MPTP treatment led to increased oxidative stress and changes in gene expressions with mitochondrial stress. The results of this study indicate the need for further studies on the effects of altered oxidant-antioxidant responses in the presence of LDIR and neurotoxins during critical periods of embryonic development.

Keywords: Ionizing radiation, neurotoxin, oxidant-antioxidant balance, oxidative stress, zebrafish embryo.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan yaşamı boyu düşük doz iyonize radyasyona maruz kalmaktadır. İyonize radyasyonun hücreler ve dokular tarafından absorpsiyonu birtakım biyolojik değişikliklere neden olmaktadır (Saada ve ark., 2023; Fetterly ve ark., 2024). Diş hekimliği radyolojisinde de düşük doz iyonize radyasyon grubunda yer alan x ışınları (tanı amacıyla) sıklıkla kullanılmaktadır.

1-Metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropridin (MPTP), seçici dopaminerjik nöron hasarı ile Parkinson hastalığı (PH) model organizmalarının oluşturulmasında kullanılan bir nörotoksindir (Langston ve ark., 1984). Zebra balığı embriyolarında MPTP maruziyetinin dopaminerjik nöronlara zarar verdiği ve diensefalondaki dopaminerjik hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir (Lam ve ark., 2005). Zebra balığında, dopaminerjik sistem hem embriyonik hem de yetişkinlikte iyi karakterize edilmiştir. Bu nedenle, zebra balığı nörogelişim ve nörotoksikolojideki moleküler yolları incelemek ve ayrıca potansiyel terapötik ajan araştırmaları için uygun bir model organizmadır (Ünal ve Emekli Alturfan, 2019).

Embriyonel ve fetal dönemde yüksek mitotik aktivite seviyelerine sahip hücrelerin çevresel faktörlere (örneğin düşük doz iyonize radyasyon veya toksinler) karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu dönemde düşük doz iyonize radyasyon veya toksin maruziyeti oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına ve sağlık üzerinde kalıcı etkilere sahip olabilir (Breton ve ark., 2021). Literatür incelendiğinde zebra balığı embriyolarında düşük doz iyonize radyasyon maruziyetiyle ilgili çalışmaların oldukça az sayıda olduğu görülmüştür (Williams ve Fletcher, 2010).

Gelişmekte olan zebra balığı embriyolarında düşük doz iyonize radyasyona maruz kalmanın, MPTP'ye benzer şekilde oksidatif ve mitokondriyal strese neden olacağı düşünülmektedir. Literatürde zebra balığı embriyolarında düşük doz iyonize radyasyon maruziyetinin, MPTP nörotoksin maruziyetine etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu tez çalışmasında model organizma olarak kullanılan zebra balığı embriyolarında düşük doz iyonize radyasyonun nörotoksin maruziyetine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.Radyasyon

Bir atom çekirdeğinin kararsız durumdan daha kararlı bir duruma geçerken elektromanyetik dalga veya parçacık şeklinde yaydığı enerjiye radyasyon denir (Peterson ve ark., 2007; Ocaktan, 2014). Hızla hareket eden, belli bir enerjiye ve kütleye sahip parçacıkların ortaya çıkardıkları radyasyon, parçacık (partiküller) radyasyon olarak tanımlanır. Elektromanyetik (dalga tipi) radyasyon ise, belli bir enerjiye sahip kütlesi olmayan fotonların dalgalar halinde yayılması şeklinde tanımlanır (USNRC, 2023).

4.1.1. Radyasyonun sınıflandırılması

Radyasyon genel olarak enerjisine göre (düşük-yüksek), kaynağına göre (doğal-yapay) ve türüne göre (iyonize-iyonize olmayan) olmak üzere üç başlıkta sınıflandırılabilir (Çimen, 2018; Ersever, 2018)

4.1.1.1.Radyasyonun enerjisine göre sınıflandırılması

Radyasyon sahip olduğu enerjiye göre düşük ve yüksek enerjili radyasyon olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Yüksek enerjiye sahip radyasyon iyonize radyasyon olarak da tanımlanır. Düşük enerjiye sahip radyasyon ise yeterli enerjiye sahip olmadığı için etki ettiği maddede iyonizasyona neden olmaz (UNSCEAR, 2008; Ersever, 2018).

4.1.1.2. Radyasyon kaynağına göre sınıflandırılması

Radyasyon kaynaklarını doğal ve yapay radyasyon kaynakları olarak sınıflandırabiliriz (TENMAK, 2023). Maruziyetin %80'i doğal kaynaklar, %20'si yapay kaynaklardır. Yapay kaynakların büyük çoğunluğunu (%97-99) tanı ve tedavi amacıyla tıpta kullanılan radyasyon oluşturur (UNEP, 2016).

4.1.1.3. Radyasyonun türüne göre sınıflandırılması

Maddelerin yapısında meydana getirdiği değişikliğe göre radyasyon, iyonize (iyonlaştırıcı) radyasyon (İR) ve iyonize olmayan radyasyon (İOR) olarak iki grupta incelenmektedir (Gökharman ve ark., 2016; TAEK, 2018; Doğan, 2019). İR atomdan elektron koparabilen, çarptığı maddede yüklü parçacıklar yani iyonlar oluşturabilen elektromanyetik dalga veya parçacık şeklindeki radyasyon türüdür (Çimen ve ark., 2017). İOR ise atomları uyarabilen ancak elektronları koparmaya yetecek enerjisi olmayan, yani atomları iyonize edemeyen radyasyon türüdür. (Yaren ve Karayıllanoğlu, 2005). X ve gama ışınları iyonize elektromanyetik

dalga tipi; alfa ve beta parçacıkları, nötronlar, protonlar ve elektronlar ise parçacık tipi iyonize radyasyon türüne örnek olarak verilebilir (Ersever, 2018; Tulchinsky, 2019). Maksillofasiyal radyolojide sıklıkla kullanılan radyasyon türü elektromanyetik iyonize radyasyondur.

4.1.1.3.1. İyonize olmayan radyasyon

Uzun dalga boyu ve düşük foton enerjisine sahip elektromanyetik radyasyon, iyonize olmayan radyasyon özelliği taşımaktadır. Düşük enerjiye sahip olduğundan moleküllerin iyonlaşmasına veya elektronların koparılmasına neden olacak kadar güçlü değildir (Stell ve ark., 1983; Tubiana ve Dutreix, 1990; Gorman ve ark., 2013). Görünür ışık, morötesi ışınlar, kızıl ötesi ışınlar, mikrodalgalar ve radyo dalgaları iyonize olmayan radyasyon örneklerindendir (Stell ve ark., 1983; Tubiana ve Dutreix, 1990).

4.1.1.3.2. İyonize radyasyon

İyonize radyasyonun iki çeşidi vardır. Bunlar;

- 1- İyonize elektromanyetik radyasyon (Dalga türü): Elektromanyetik spektrumda dalga boyu kısa ve frekansı yüksek, x ışınları ve γ ışınlarından oluşan, uzayda foton olarak nitelendirilen ve ışık hızında hareket eden dalga türüdür (Acharya, 2014; Ersever 2018; Tulchinsky 2019).
- 2- İyonize partiküler radyasyon: Çok yüksek hızda hareket edebilen ve belirli bir enerjisi ve kütlesi olan parçacıklara partiküler radyasyon ismi verilmektedir. Proton, elektron, nötron, α ve β parçacıklarından oluşmaktadır (Ersever 2018; Tulchinsky 2019).

4.1.1.3.2.1. X ışınları

1895 yılında Fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen'in keşfettiği x ışınları 0.01 nm ve 10 nm dalga boyu aralığında, kimyasal bağları kırabilecek yüksek enerjiye sahip bir ışınım türüdür. x ışınları hem dalga hem de tanecik özelliğine sahiptir. Tanecik özellikleri arasında fotoelektrik soğurulma, Compton saçılması (inkoherent saçılma), gaz iyonizasyonu ve sintilasyon; dalga özellikleri arasında ise hız, polarizasyon ve Rayleigh saçılması (koherent saçılma) gibi özellikler sayılabilmektedir. Foton, tanecik özelliği gösteren x ışınları olarak tanımlanmaktadır.

x ışınının bazı özellikleri:

- x ışınları maddelerin kalınlığı, yoğunluğu ve atom numarası ile doğru orantılı olarak absorbe edilirler ya da saçılırlar.
- x ışınlarının penetrasyon özelliği vardır. Enerjileri arttıkça, penetrasyon kabiliyetleri de artar.
- x ışınları geçtikleri ortamda iyonizasyona neden oldukları için havayı da iyonlaştırırlar.

- Kimyasal etkileri vardır. İnsan vücudunun büyük kısmı sudan oluştuğu için, x-ışınları su moleküllerini iyonlaştırabilir ve canlılar için tehdit oluşturabilecek serbest radikaller oluşur.
- Biyolojik etkileri vardır. İyonizasyon ve kimyasal etkiler sonucunda hücrede DNA yapısının bozulmasına ve mutasyona yol açarlar. Bu yıkıcı etkiyi kullanarak, radyoterapide tümör tedavisinde x-ışınları kullanılır.
- X ışınlarının vücuda çarptığı doğrultunun dışına saçılma özelliği vardır. Bu şekilde oluşan ışınlara sekonder ışınlar denilir (Demir, 2014; White & Pharoah, 2018).

4.2. Radyasyonun Biyolojik Etkileri

X ışınlarının 1895 yılında keşfinin ardından radyasyon hızla günlük hayatta kullanıma girmiştir. X ışınlarının kullanılmaya başlamasından kısa bir süre sonra ise olumsuz etkileri ortaya çıkmıştır. Ocak 1896'da ellerde dermatit vakaları bildirilmiştir (Hamada ve Fujimichi, 2014). Henri Becquerel'de cebinde Curie'ler tarafından saflaştırılmış radyum taşıması sebebiyle doğrudan radyasyona bağlı cilt yanığı izlendiği bildirilmiştir. Radyumun biyolojik etkisinin lupus, sinir hastalıkları ve kanserlerde tümör hücrelerini baskılamak için kullanılabileceğini öne sürülmüştür (Reed, 2011). 1902 yılına gelindiğinde ise radyasyona bağlı ilk kanser, ülserli cilt bölgesinde rapor edilmiştir. 1911 yılında radyasyon çalışanlarında lösemi bildirilmeye başlanmıştır (March, 1944). Hem Pierre hem de Marie Curie akut radyasyon sendromu kaynaklı sürekli hastanmış ve Marie Curie'nin 1934'te 66 yaşında aplastik anemi kaynaklı ölümü rapor edilmiştir (Dobrzynska, 2017). 1920 yıllarında Amerika'da radyum aydınlatmalı saatleri boyama işinde çalışan yüzlerce kadın radyasyon zehirlenmesine maruz kalmış; çene nekrozu (radyum çenesi), kemik kırıkları, anemi, infertilite gibi hastalıklara yakalanmış ve onlarcası da ölmüştür (Gunderman ve Gonda, 2015). 1928 yılında radyasyondan korunma sorununu ele almak için Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP) oluşturulmuştur. Hermann Joseph Muller, 1946 yılında meyve sineklerinin maruz kaldığı x ışınları ve diğer iyonlaştırıcı radyasyon dozu ne kadar yüksek olursa, meydana gelen mutasyon sayısının o kadar fazla olduğunu ve genlerde değişikliğe sebep olduğunu keşfederek Nobel ödülü kazanmıştır (Shampo ve ark., 1999). Radyasyonun etkileriyle ilgili yapılan en önemli çalışmalar, 1945'te İkinci Dünya Savaşı'nın sonunda Hiroşima ve Nagazaki'deki atom bombardımanlarından sağ kalan yaklaşık yüz bin kişiyi kapsayan kohort çalışmalarıdır. Bu çalışmalar ile iyonize radyasyondan kaynaklanan kanser riskini anlamada ve tahmin etmede önemli veriler elde edilmiştir (Ozasa ve ark., 2012).

İyonize radyasyon, atomik veya moleküler düzeyde hasara yol açarak insan vücudundaki hücreleri etkilemektedir. Radyasyonun biyolojik etkileri radyasyon türüne, dozun büyüklüğüne,

maruziyet süresine ve ışınlanan bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Radyasyonun etkilerinin bilinmesi, korunma noktasında alınacak önlemlerin farkındalığı açısından önem arz etmektedir.

4.2.1. Radyasyonun hücresel etkileri

Radyasyon enerjisinin bir canlı hücresinde hasar yaratabilmesi için o hücre tarafından absorbe edilmesi gerekmektedir. Bu absorpsiyon sonucunda hedef hücrelerde bir dizi reaksiyon başlar. Bunlar fiziksel, kimyasal ve metabolik (biyolojik) olarak sıralanmaktadır (Steel, 1997; Özalpan, 2001; Joiner ve Kogel, 2009).

Radyasyonun hücre üzerine etkileri doza bağlıdır ve Gray (Gy) olarak ifade edilir. Gy bir madde üzerine içe hapsedilen edilen enerji olarak tanımlanır. Ancak bu ifadede ışınlanan volümün uzaysal dağılımı göz önüne alınmamaktadır. Radyobiyojide lineer enerji transferi (LET) kavramı daha önemlidir. LET bir volüme bırakılan enerji miktarıdır ve düşük LET ile homojen dağılım sağlanabilirken, yüksek LET ile (partiküler enerji) heterojen dağılım meydana gelebilmektedir. Buna bağlı olarak hücre üzerinde farklı hasarlar oluşmaktadır. Radyasyonun temel hedefi hücre içerisindeki DNA'dır. Normal şartlarda DNA kırıkları dakikalar ve saatler içerisinde tamir edilebilir ve hücre ölümü gerçekleşmezken çift sarmal kırıklarından sonra hücre ölümü gerçekleşebilir. Radyasyonun DNA üzerine etkisi, direkt etki ve indirekt etki olarak iki şekilde gerçekleşebilmektedir (Yeyin, 2015).

4.2.1.1. İyonize radyasyonun hücrede oluşturduğu etki evreleri

İyonize radyasyonların hücrede oluşturduğu etkileri sırasıyla fiziksel, kimyasal ve biyolojik evre olarak üç basamakta sıralamak mümkündür (Steel, 1997; Özalpan, 2001; Joiner ve Kogel, 2009).

4.2.1.1.1. Fiziksel evre

İyonize radyasyon enerjisinin canlı dokuya transferi ile 10^{-16} saniye (s) gibi kısa bir sürede hücre uyarılır ve iyonlaşma reaksiyonlarını başlar. Bu reaksiyonlar ile serbest elektronlar oluşarak komşu atom ve moleküllerde iyonizasyon meydana gelmektedir. Fiziksel olaylar 10^{-18} ile 10^{-12} s arasında gerçekleşmektedir ve soğurulan her 1 Gy radyasyon dozu için, hücrede yüz binden fazla iyonlaşma meydana gelmektedir (Joiner ve Kogel, 2009). Bu şekilde meydana gelen zincirleme reaksiyonlar sonucu kararsız ürünlerin oluşması ile radyasyonun diğer evresi başlamaktadır (Hall & Giaccia, 2006; Coşkun, 2011).

4.2.1.1.2. Kimyasal evre

Fiziksel evreyi izleyen kimyasal evrede, hasar gören ve kararlılığı bozulan atom veya moleküller diğer hücresel yapılar ile reaksiyona girerek serbest radikalleri oluşturur. Radyasyonun dokulara absorpsiyonu sonrası çok kısa bir sürede serbest radikaller aracılığıyla oluşan reaksiyonlar meydana gelmektedir. Canlıda radyasyonun etkisi ile oluşan bu tür moleküler değişiklikler, son basamak olan biyolojik evreyi başlatır (Hall & Giaccia, 2006; Coşkun, 2011).

4.2.1.1.3. Biyolojik veya metabolik evre

Biyolojik veya metabolik evre dakikalar, saatler, günler, aylar, yıllar, hatta gelecek nesillerde ortaya çıkabilen aşamadır. Gün veya aylar içinde oluşan doku hasarları (merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kemik iliği sendromları gibi) ile yıllar sonra ortaya çıkan geç somatik etkiler (yaşam süresinin kısalması, kanser, katarakt gibi) son aşamadır. Tüm biyolojik olaylar, hücre ölümleri, mutasyonlar, kanserler, doğumsal defektler, genetik etkiler de bu basamakta yer almaktadır (Joiner ve Kogel, 2009).

Bu basamakta oluşan çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucu hasar meydana gelmektedir. Oluşan enzimatik reaksiyonlar hücre çekirdeği ve sitoplazmada morfolojik değişikliklerin yanı sıra mitoz hızında farklılaşma ve hücreler arası sinyal iletiminde bozukluklara neden olmaktadır. Onarılamayan DNA hasarları sonrasında ise hücre ölümü gerçekleşebilmektedir (Steel, 1997; Özalkan, 2001; Hall & Giaccia, 2006; Coşkun, 2011).

4.2.2.1. İyonize radyasyonun hücrelere etki mekanizması

İyonize radyasyon, hücrelerde direkt ve indirekt olmak üzere iki farklı türde etki göstermektedir.

4.2.2.1.1. Radyasyonun direkt etkisi

Radyasyonun direkt etkisiyle doğrudan atom veya moleküllerde iyonizasyon sonucu pürin halkalarında açılmalar, fosfodiester bağlarında ve DNA zincirinde kırıklar oluşmakta ve DNA'nın sarmal yapısında bozulmalar meydana gelmektedir. Yüksek LET'e sahip ışınımarda direkt etki daha sık gözlenmektedir. Nötron, alfa partikülleri ve ağır iyonlar yüksek; X ışınları, gama ışınları, fotonlar ve elektronlar düşük LET'e sahiptirler. Düşük LET'e sahip ışınların penetrasyonu daha yüksektir. Bu ışınlar daha uzun yol kat ederler fakat daha az enerji aktardıkları için DNA zincirinde tek zincir kırıkları ya da nokta mutasyonları gibi çoğunlukla tamiri mümkün hasarlara neden olurlar. Yüksek LET'e sahip ışınların ise penetrasyonu daha yüzeyseldir, kısa mesafede daha hızlı enerji salınımına yol açarak daha çok hasar verirler. DNA

zincirinde onarılması daha zor olan çift zincir kırıklarına ve çerçeve kayması türünde mutasyonlara sebep olurlar. Radyasyonun hücrel etkilerinde rölatif biyolojik etkinlik (RBE) kavramı da önemlidir. Belli bir cins radyasyonun RBE'si aynı etkiyi yaratan x veya gama ışını dozunun, radyasyon dozuna oranına eşittir. 250 kVp enerjili x ışınının ya da ^{60}Co gama ışınının hücrede yaptığı etki standart olarak alınır. Hücrenin tipine, radyasyon dozuna, doz hızına ve dokunun oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak RBE değişmektedir. Ayrıca LET arttıkça RBE de artmaktadır (Arslan, 2017).

4.2.2.1.2. Radyasyonun indirekt etkisi

İyonize radyasyonun hücre içindeki moleküller ile etkileşime girerek bu molekülleri iyonize etmesi sonucu oluşan serbest radikaller aracılığı ile oluşan hasar radyasyonun indirekt etkisi olarak tanımlanmaktadır. “İndirekt etkinin görülme sıklığı direkt etkiye oranla daha yüksektir (Bushong, 2012). Bunun nedeni olarak da her hücrede farklı oranlarda olmakla birlikte %70 ila 85 oranında su bulunması ve hedef moleküllerin etrafının su molekülleri ile çevrili olması gösterilebilir (NRC, 2006). Suyun radyasyon ile parçalanması (radyolizisi) sonucu pozitif yüklü bir iyon ve bir serbest elektron oluşur (H_2O^+ ve e^-). Oluşan serbest elektron su içerisinde başka bir su molekülü tarafından yakalanana kadar serbest halde kalmaktadır. Başka bir su molekülü ile birleşmesi sonucunda negatif yüklü bir su molekülü meydana gelmekte (H_2O^-) ve var olan pozitif ve negatif yüklü su molekülleri parçalanarak bir iyon ve serbest radikal oluşumuna sebep olmaktadır ($\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}$), ($\text{H}_2\text{O}^- \rightarrow \text{H} + \text{OH}^-$). Bu reaksiyonlar neticesinde hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi toksik ürünler oluşur. Oluşan bu toksik ürünler biyolojik moleküllerin bozulmasına ve hücre hasarına neden olmaktadır. Ayrıca suyun radyolizisi sonucu oluşan serbest radikaller biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek biyoradikallerin oluşmasına ve bu yolla hücre hasarı, DNA, RNA ve enzim gibi makromoleküllerde bozulmasına sebep olmaktadır.

Suyun radyasyon ile parçalanmasında (Suyun radyolizisi):

1. $\text{H}_2\text{O} + \text{İR} \rightarrow e^- + \text{H}_2\text{O}^+$
2. $\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}$
3. $\text{H}_2\text{O} + e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}^-$
4. $\text{H}_2\text{O}^- \rightarrow \text{H} + \text{OH}^-$
5. $\text{OH} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ (Hidrojen peroksit)
6. $\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2$ (Hidro peroksil)

4.3.Serbest Radikaller

Dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır (Bast ve ark., 1991; Nawar, 1996; Halliwell ve Gutteridge, 2015). Serbest radikaller yüksek reaktiviteleri nedeniyle stabiliteye ulaşmak için diğer bileşiklerden elektronları ayırarak yine bir serbest radikal oluşumuna neden olurlar ve sonuçta canlı hücrelere zarar veren zincir bir reaksiyonu başlatırlar (Phaniendra ve ark., 2015). Serbest radikaller hücrelerin normal biyolojik döngüsü sırasında yan ürün olarak veya toksinler, radyasyon gibi oksidatif stres yapıcı durumlarda oluşmakta ve oksijen kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROT) (Tablo 1) ile nitrojen kaynaklı reaktif nitrojen türleri (RNT) (Tablo 2) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Phaniendra ve ark., 2015). Her iki grup da gerçek radikaller ile birlikte kendisi radikal olmayan ancak radikal oluşumuna yol açan türler içermektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve ark., 2007; López-Jaén ve ark., 2013).

Tablo 1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Radikaller	Non-radikaller
Süperoksit, $O_2^{\cdot-}$	Hidrojen Peroksit, H_2O_2
Hidroksil, $OH^{\cdot}$	Singlet Oksijen, 1O_2
Alkoksil, $RO^{\cdot}$	Ozon, O_3
Peroksil, $ROO^{\cdot}$	Hipokloröz asit, $HOCl$
	Hipobromöz asit, $HOBr$

Tablo 2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Radikaller	Nonradikaller
Nitrik Oksit, $NO^{\cdot}$	Peroksinitrit, $ONOO$
Nitrojen dioksit, $NO_2^{\cdot}$	Nitrosil katyon, NO^+
	Nitroksil anyon, NO
	Dinitrojen trioksit, N_2O_3
	Dinitrojen tetraoksit, N_2O_4
	Nitröz asit, HNO_2
	Peroksinitröz asit, $ONOOH$
	Nitril klorid, NO_2Cl

Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($OH^{\cdot}$), peroksil ($ROO^{\cdot}$), lipid peroksil ($LOO^{\cdot}$), ve alkoksil ($RO^{\cdot}$) radikalleri sayılabilir. Reaktif nitrojen türlerini ise nitrik oksit ($NO^{\cdot}$) ve nitrojen dioksit ($NO_2^{\cdot}$) oluşturur. ROT ve RNS diğer nonradikal reaktif türlere kolay bir şekilde dönüşebilir. Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen (1O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit ($ONOO^-$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit ($LOOH$) ise serbest radikaller arasında gösterilmezler. Bu oksidan türleri patolojik ve fizyolojik durumlar altında canlılar tarafından üretilir ve canlı organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler (Fang ve ark., 2002; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Pham-Huy ve ark., 2008; Valko ve ark., 2007).

Nitrik Oksit ($NO^{\cdot}$)

Hücre içi ve hücreler arası biyolojik haberci olarak işlev gören, kısa yarılanma ömrüne sahip küçük bir gaz molekülü olan $NO^{\cdot}$ hem lipofilik hem de suda çözünabilir yapısı ile plazma membranına ve sitoplazmaya kolayca difüze olur. NADPH ve oksijene bağımlı reaksiyon sonucunda, L-argininin L-sitrüline oksidasyonunu katalize eden nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından birçok hücrede yan ürün olarak meydana gelir (Andrew ve Mayer, 1999; Budani ve Tiboni, 2021). Yüksek konsantrasyonlarda oksijen ve süperoksit radikaliyle reaksiyona girebilir ve peroksinitril gibi güçlü bir oksidan ajan oluşturarak hücre hasarına neden olabilir (Beckman ve Koppenol, 1996). Nitrik oksit; nörotransmisyon, gen transkripsiyonu ve mRNA translasyonu, ikincil mesajcı olarak guanilat siklaz ve protein kinazı uyatarak vasküler tonusun düzenlenmesi, immün regulasyon, hücrel redoks regulasyonu gibi birçok biyolojik fonksiyona sahiptir (Förstermann ve Sessa, 2012). Ayrıca NO vasküler sistemde endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak da tanımlanmıştır (Ignarro ve ark., 1987).

4.3.1. Serbest radikallerin moleküler hedefleri

Organizmada serbest radikal oluşumundaki artışa veya vücudun antioksidan savunma sistemindeki yetersizliğe bağlı olarak oksidatif veya nitrozatif stres durumu meydana gelebilir. Bu da bazı hücrel bileşenlerde (lipit, protein, karbonhidrat, DNA) hasara neden olarak birçok hücrel fonksiyonu bozabilir (Valko ve ark., 2006).

4.3.1.1. Lipitler

Hücre zarı ve hücre içi organellerin membranlarında bulunan lipitler, serbest radikal hasarına karşı son derece hassas olup kolayca reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu meydana getirir (Aslankoç ve ark., 2019).

4.3.1.1.1. Lipit peroksidasyonu (LPO)

Serbest radikaller, lipitler ile reaksiyona girdiğinde şekillenen lipit peroksidasyonu yüksek derecede zararlı etkilerine yol açabilir. Lipit peroksidasyonu sonucu çok miktarda toksik yan ürün oluşur ve bu yan ürünler ikinci haberciler gibi davranarak üretildiği alandan uzak bölgelere taşınarak etkilerini gösterebilir (Devasagayam ve ark., 2003). Lipit peroksidasyonu hücre membranının akışkanlığını ve geçirgenliğini bozulması, membrana bağlı enzimlerin ve reseptörlerin inaktivasyonu gibi fonksiyon kayıplarına neden olarak hücre membranına zarar verebilir (Cheesman & Slater, 1993; Catalá, 2006).

Serbest radikallerin etkisi ile yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarının koparılması sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipit radikali (L[•]) özelliği kazanması ile lipit peroksidasyonu başlar. Lipit radikali daha sonra bir dizi değişikliğe uğrar. Lipit radikallerinin moleküler oksijenle reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksit radikalleri (LOO[•]) oluşur. Lipit peroksit radikalleri membran yapısındaki diğer yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikalleri oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonda açığa çıkan hidrojeni, lipit peroksit bağlayarak lipit peroksitlerine (LOOH) dönüştürür. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Lipit peroksitler yıkıldığında açığa çıkan malonaldehit (MDA) gibi yıkım ürünleri biyolojik olarak aktiftir. Bunlar ya hücrede metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayar (Devasagayam ve ark., 2003; Devasagayam ve ark., 2004; Fang ve ark., 2002; Sarma ve ark., 2010; Valko ve ark. 2007; Aslankoç ve ark., 2019).

4.3.1.2. Proteinler

İçerdikleri amino asit çeşitlerine göre proteinlerin serbest radikaller etkilenme derecesi değişebilmektedir. Doymamış bağ ve kükürt içeren amino asitlerden oluşan proteinler serbest radikaller ile daha kolay reaksiyona girer (Devasagayam ve ark., 2003). Serbest radikaller, yapısal proteinlerin fonksiyonunu ve enzim aktivitesini engelleyerek birçok proteinin hasarına neden olabilir. ROT ve RNT'nin neden olduğu protein oksidasyonu neticesinde, protein hidroperoksitler gibi kararlı ve yüksek derecede reaktif ürünler meydana gelir. Bu ürünler ile geçiş metal iyonlarının etkileşimi sonucunda da radikaller oluşabilir. Bununla beraber oksitlenmiş proteinlerin birçoğu, fonksiyonel olarak doğada inaktiftir ve hızlı bir şekilde uzaklaştırılır. Fakat zaman içinde kademeli olarak oksitlenmiş proteinlerin birikmesi ile çeşitli hastalıkların yanı sıra yaşlılık ile ilişkili hasarlar meydana gelmektedir (Devasagayam ve ark., 2004; Sarma ve ark., 2010)

4.3.1.3.Karbonhidratlar

Serbest radikallerin karbonhidratlar ile reaksiyona girmesi sonucu karbon atomlarının birinden rastgele bir hidrojen atomu çıkararak karbon merkezli peroksit radikalleri veya okzoaldehit oluşabilmektedir. Oluşan bu radikaller hiyalüronik asit gibi önemli yapısal moleküllerde zincir kırılmalarına ve fonksiyon kaybına yol açabilir (Hollán, 1995). Ayrıca okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanma, aralarında çapraz bağ oluşturma yeteneklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu antimitotik etkiler yaşlanma ve kanser oluşumuna neden olabilmektedir (Evelson ve ark., 1997). Monosakkaritler ve disakkaritler reaktif oksijen türlerinin etkisine polisakkaritlere kıyasla daha dirençlidir. Karbonhidratlarda meydana gelen oksidatif hasar özellikle yapısal fonksiyonlara sahip polisakkaritler için önem arz etmektedir (Duan, & Kasper, 2011).

4.3.1.4. DNA

Mitokondriyal DNA, nükleer DNA'ya oranla serbest radikallerin saldırısına daha duyarlıdır. DNA'da meydana gelebilecek oksidatif hasar, hücre döngüsünü etkileyerek mutasyona ve kansere yol açabilir (Hollán, 1995). Hidroksil radikali; purin ve pirimidin bazları, deoksiriboz şeker omurgası gibi DNA bileşenleri ile doğrudan reaksiyona girebilir ve DNA'da tek ve çift sarmallı kırılmalar dahil baz modifikasyonuna ve protein-DNA çapraz bağlarının oluşumu gibi bir dizi değişime neden olabilir.

Serbest radikallerin DNA'nın bir zinciri üzerinde hasara sebep olması ile kontrol mekanizması devreye girer ve baz dizisine uygun zincirin hasarlı bölgesi yeniden sentez edilmektedir. Karşılıklı zincirlerde hasar meydana gelirse hücre bunu düzeltemez ve hücre ölümü ya da kanserli hücre oluşumu ile sonuçlanır (Cheesman & Slater, 1993).

4.3.1.5. RNA

RNA; tek sarmallı yapıda olması, oksitlenmiş RNA için aktif bir onarım mekanizmasının olmaması, proteinler tarafından DNA'ya kıyasla daha az korunması ve özellikle sitoplazmik RNA'ların mitokondriye daha yakın olması nedeniyle DNA'ya kıyasla oksidatif hasara daha duyarlıdır. Alzheimer, Parkinson, ateroskleroz gibi çeşitli patolojik durumlarda artan 7,8-dihidro-8- okso- guanosin (8-oxoG) en çok bilinen RNA hasar ürünüdür (Phaniendra ve ark., 2015).

4.3.1.6. Serbest radikallerin patolojik ve fizyolojik etkileri

Normal fizyolojik koşullarda, hücrelerde sürekli olarak ROT ve RNT oluşmakta ve bunlar ile etkileşime geçen antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır (Aslankoç ve ark., 2019).

Düşük yoğunluklarda olduklarında ROT ve RNT'nin yararlı etkilerinden söz etmek mümkündür. Birçok hücresel yanıtı karşı normal fizyolojik bir fonksiyon olarak birçok hücrede O_2^- , H_2O_2 ve $NO\cdot$ üretiminden söz edilebilir. Ayrıca bazı hücreler etkilerini ROT ve RNT salınım sistemini uyararak gösterirler. ROT ve RNT'nin bazı yararlı faaliyetleri arasında fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunma, sitotoksik lenfositler ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerini öldürme, sitokrom p450 tarafından ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride ATP üretimi, hücre büyümesi ve düşük konsantrasyonda mitojenik yanıtlara neden olma sayılabilir. Ayrıca düşük yoğunluklarda bulunduklarında ROT ve RNT'nin nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, intraselüler depolardan kalsiyumun salınımı, tirozin amino asidinin fosfatlanma aktivasyonu, nonreseptör tirozin kinaz aktivasyonu, bazı sitokinler ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücresel sinyaller üzerine önemli rolleri olduğundan bahsedilebilir. Bunların dışında ROT; prostaglandin ve tiroksin gibi moleküllerin biyosentezine katılıp bu işlemlerin gelişimini uyarır. ROT hücrede çözünerek guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesinde ve gen transkripsiyonu gibi yaşamsal faaliyetlerde kullanılır. Endotel hücreleri tarafından kullanılan $NO\cdot$ lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, angiogenesis, trombozis ve damar düz kaslarının kan basıncını düzenlemesi için gereklidir. Bunlara ek olarak, nöronlar tarafından üretilen $NO\cdot$ önemli bir transmitter maddedir ve nöral plastisite için kilit role sahiptir. Makrofajlar tarafından üretilen $NO\cdot$ ise immun yanıt oluşturmak için önemli bir mediatördür. O_2^- ve H_2O_2 ikinci haberciler gibi hareket edebilir. Fakat bu serbest radikallerin birikimi arttıkça zararlı etkileri ortaya çıkabilir (Devasagayam ve ark., 2004; Dröge, 2002; Fang ve ark., 2002; Lander, 1997; Schreck ve Baeuerle, 1991; Valko ve ark. 2007).

Serbest radikallerin birçok diyabet türü, nörodejeneratif hastalıklar (alzheimer, parkinson, multipl skleroz, ALS), kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, hipertansiyon), kanser (kolorektal, prostat, meme, akciğer, mesane kanserleri), katarakt, solunum rahatsızlıkları (astım), romatoid artrit, inflamasyon, yanık, iskemi, yaşlanma gibi birçok patolojik durumlarda ve süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir (Barber, & Harris, 1994).

4.4. Oksidatif Stres

Organizmada oluşan serbest radikallerin ortamda birikmelerini önleyen antioksidanların bunları ortamdaki kaldırma ya da etkisiz hale getirme mekanizması belli bir dengeyi gerektirmektedir. Bu dengenin serbest radikal oluşumunda artış meydana gelmesi ile antioksidanların vereceği yanıtın gecikmesi ya da hızındaki bir düşme bu mekanizmadaki dengenin bozulması anlamına gelir. Bu durum oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres mekanizmasında oluşan dengesizlik organizmanın yapı taşları olan protein, lipid, karbonhidrat,

nükleik asitler ve yararlı enzimlerin bozularak doku hasarına sebep olması anlamına gelmektedir (Halliwell, 1991; Serafini ve Del Rio, 2004).

4.4.1. Radyasyona bağlı oksidatif stres

Oksidatif stres, serbest radikallerin ve reaktif metabolitlerin oluşum hızı ile antioksidan savunma sistem mekanizmalarının arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir. İyonize radyasyon maruziyetinin canlı hücrelere indirekt etkisi ile su molekülünün radyolizisi yoluyla DNA, proteinler veya lipidler gibi makromoleküllere zarar veren reaktif oksijen ve nitrojen türleri oluşur. Oluşan bu serbest radikallerin aşırı ve kontrolsüz üretimi; nörodejeneratif bozukluklar, kanser, kardiyovasküler anormallikler, diabetes mellitus ve karaciğer hasarı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinde katkıda bulunan oksidatif strese yol açar. (Azzam, 2012; Tokaç, 2018; Chen, 2019; Sebastià, 2020).

4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek /detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (Şener ve Yeğen Berrak, 2009). Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir (Aydemir ve Karadağ, 2009; Sen ve Chakraborty, 2011). Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlayarak hücreleri serbest radikallerden koruyucu etki gösterir (Sen ve Chakraborty, 2011).

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu ve bunların neden olduğu hasarı önlemek için 4 (dört) farklı şekilde etki ederler;

- 1) Toplayıcı etki; Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirebilirler. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.
- 2) Bastırıcı etki; Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürmede etkiye sahiptirler. Vitaminler, flavonoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- 3) Zincir Kırıcı etki; Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki gösterirler. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- 4)Onarıcı etki; Reaktif türlerin meydana getirdiği hasarın onarılması (Yellon, 1995; Johns ve Latts, 2014; Dusak, 2015; Çağan, 2021).

Antioksidanları yapılarına (enzim yapısında olan ve enzim yapısında olmayan), kaynaklarına (endojen ve eksojen), çözünürlüklerine (suda ve lipitte çözünen) ve yerleşim yerlerine göre (hücre içinde, plazma ve diğer ekstraselüler sıvılarda bulunanlar) farklı sınıflandırmalar mevcuttur (Yalçın, 1998).

4.5.1. Enzim yapısında olan antioksidanlar

Superoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutatyon-S-transferaz (GST) enzimsel antioksidanlardır (Valko ve ark., 2007; Pham-Huy ve ark., 2008; Sen ve ark., 2010; Sen ve Chakraborty, 2011).

4.5.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD, ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. Süperoksit radikalini (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) katalizleyen enzimatik bir antioksidan olup reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur (Sen ve ark., 2010; Sen ve Chakraborty, 2011). Hidrojen peroksit daha sonra, CAT ya da GPO ile ortamdan uzaklaştırılır.

SOD tipleri;

1. Mangan içeren SOD: Mitokondride bulunan solunum zinciri ve oksijen radikalinin majör kaynağı olarak bilinmektedir. Bu SOD tipi süperoksit radikallerini uzaklaştıran primer antioksidandır. Homo-tetramer yapıdadır.
2. Bakır ve çinko içeren SOD: Sitoplazmada ve dimerik yapı bulunmaktadır.
3. Ekstraselüler SOD: İnterstisyel alanda ve plazmada var olan tetramerik yapıdaki tipidir.
4. Nikel içeren SOD: Aminoasit kompozisyonu diğer SOD'lardan farklı olan ve siyanid ile inhibe edilebilen tipidir (Matés & Sanchez-Jimenez, 1999).

4.5.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz, hidrojen peroksitin, H_2O ve O_2 'ye dönüşümünü katalize eden bir antioksidan enzimdir. Büyük miktarı peroksisomlar gibi hücre içi organellerde olacak şekilde mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunur (Limon-Pacheco ve Gonshebbat, 2009). Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi esnasında, potansiyel olarak toplam oksijen tüketiminin %1-2'si, O_2^- ve H_2O_2 gibi sitotoksik türlerin oluşmasına neden olur. ROS'nin oluşturabileceği hasara karşı antioksidan savunma sistemleri devreye girer. Mitokondride oluşan O_2^- ilk olarak SOD ve GPx enzimleri tarafından etkisizleştirilir. Fakat önemli bir miktar H_2O_2 mitokondriden sitozole geçer. CAT hidrojen peroksitin suya dönüşmesini kataliz eder. Sitoplazmaya geçen

H₂O₂'in detoksifikasyonu CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. GPx'a göre daha yüksek kararlı durumdaki H₂O₂ konsantrasyonlarını, peroksidazlardan sentezlenen CAT enzimi temizler. GPx'ın H₂O₂'e karşı Km'si (Michaelis-Menten Sabiti) CAT'a kıyasla daha düşüktür. Dolayısıyla GPx, daha düşük konsantrasyonlarda H₂O₂'yi metabolize eder (Radi ve ark., 1991; Aslankoç ve ark., 2019).

4.5.1.3. Glutasyon-s-transferaz (GST)

Ksenobiyotiklerin (metabolitler, zehirli maddeler vb.) zararlı etkilerinin çeşitli enzim ve moleküller aracılığıyla zararsız hale getirilerek organizma dışına atıldığı metabolizma mekanizmalarına “detoksifikasyon tepkimeleri” adı verilir. Detoksifikasyon tepkimeleri 3 aşamada gerçekleşir. Bunlar faz 1, faz 2 ve faz 3 şeklinde adlandırılmaktadır. Faz 1 reaksiyonlarında yükseltgenme, indirgenme ve hidroliz gibi olayları içerirken; Faz 2 reaksiyonlarında konjugasyon reaksiyonlarına substratı hazırlar. Faz 3'te ise faz 2'de oluşan ve daha az toksik olan metabolitler elde edilerek eliminasyon sağlanır (Kartal, 2023). Ksenobiyotik metabolizmasında GSH'nin rolü; faz I reaksiyonu ile oluşturulan reaktif türlerin faz 2 reaksiyonunda glutasyon ile konjugasyona girmesi ve sonuçta hücre makromolekülleri (DNA, RNA, protein) ile bağlanmasını engelleyerek hücre hasarını önlemesi şeklinde gerçekleşmektedir (Hayes ve ark., 2005; Aksoy, 2016). Ayrıca lipid peroksidasyonuna karşı savunma mekanizması GST'ler tarafından oluşturulur (Duran, 2024).

4.5.2. Enzim yapısında olmayan antioksidanlar

4.5.2.1. Glutasyon (GSH)

Glutasyon, tripeptid formunda olup, glutamik asit (Glu), sistein (Cys) ve glisin (Gly) aminoasitlerinden meydana gelen; sitozol, çekirdek ve mitokondride bol miktarda bulunan temel antioksidanlardanır (Herschbach ve Rennenberg 1994). Hücrede indirgenmiş (GSH) ve yükseltgenmiş olmak üzere (GSSG) iki formu vardır. Glutasyonun canlılardaki temel işlevleri arasında aminoasit taşınımı, hidroksil radikalini ve tekli oksijeni doğrudan temizlemesi, C ve E vitaminlerinin aktif formlarına dönüştürülmesi, eikosanoidlerin sentezlenmesi, gen ekspresyonu ve apoptoziste rol alması sayılabilir (Liebman ve Greenberg, 1988). GSH/GSSG oranının yüksek olması hücrenin oksidatif hasardan korunması açısından önemli olup, GSSG içeriği, GSH içeriğinin %1'inden az olmalıdır (Lu, 2009). Oksidatif stres sırasında, GSH seviyeleri düşer (Onat ve ark., 2006; Rahman, 2007).

4.6. Asetilkolin esteraz aktivitesi (AChE):

Asetilkolin (ACh), asetil KoA ve lipit metabolizması ürünü kolinden oluşan bir nörotransmitterdir. Asetilkolin esteraz, asetilkolini hidrolize ederek kolin ve asetat oluşumuna sebep olur. Nöronlardan sinaptik boşluğa yayılan ACh, postsinaptik nörondaki reseptörlere bağlanarak sinyal oluşmasını sağlar. Bu sinyal AChE'nin ACh'yi hidroliz ederek kolin ve asetata dönüşmesine neden olur (Whittaker, 1990).

4.7. Radyosensitivite

Canlıların radyasyondan etkilenme durumları çeşitli etkenlere bağlıdır. İyonize radyasyonun cinsi, dozun büyüklüğü ve maruziyet süresi, ışınlanan canlının yaşı (sırasıyla embriyo, fetüs ve çocuklar yetişkinlere göre radyasyona daha duyarlıdır), cinsiyet, canlının biyolojik ve metabolik farklılıkları, ışınlanan dokudaki oksijen miktarı ve hedef dokunun duyarlılığı bu etkenler arasında sayılabilmektedir (Bushong, 2012; Horarlı, 2014; IAEA, 2014; Yeyin, 2015). Bergonié ve Tribondeau 1906'da oluşturdukları kanuna göre; bir dokunun radyasyon duyarlılığı (radyosensitivitesi) çoğalma kabiliyeti ile doğru, farklılaşma derecesi ile ters orantılıdır (Coşkun, 2011; Bushong, 2012). Bu kanuna göre:

- Kök hücreler yüksek radyosensitiviteye sahipken, olgunlaşmış hücreler düşük radyosensitiviteye sahiptir.
- Genç doku ve organların radyosensitiviteleri yüksektir.
- Yüksek metabolik aktivite gösteren hücrelerin radyosensitivitesi yüksek, düşük metabolik aktivite gösterenlerin ise radyosensitivitesi düşüktür.
- Üreme ve büyüme hızının artışı hücreyi daha radyosensitif duruma getirir (Özcan, 2017).
- Çocuklar, dokulardaki mitotik aktivite artışı ve organ gelişimleri nedeniyle erişkinlere göre radyasyona daha duyarlıdır (Ludlow ve ark., 2015).

4.8. Radyasyonun Somatik ve Genetik Etkileri

Radyasyona bağlı etkiler canlının maruz kaldığı dokuya göre somatik veya genetik (kalıtsal) etkiler olarak ortaya çıkabilmektedir. Somatik etkiler, canlının kendisinde yaşamı boyunca ortaya çıkan etkilerdir. Genetik etkiler ise canlının üreme hücrelerinin etkilenmesi sonucu diğer nesillerde ortaya çıkan etkilerdir. Somatik etkiler, deterministik etkiler ve stokastik etkiler olarak ikiye ayrılırken genetik etkiler stokastik etki sonucu gelişir (IAEA, 2014).

4.8.1. Deterministik Etki

Radyasyon hasarının belli bir eşik dozun üzerinde meydana geldiği etkiler deterministik etki olarak tanımlanabilmektedir. Eşik doz, belli bir dozun altında etkiye neden olmayan seviyedir. Eşik dozunu geçtikten sonra deterministik etkinin şiddeti radyasyon dozundaki artışla orantılı olarak artmaktadır. Bu etkiler hücre organellerinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana getirebildiği gibi hücrenin ölümüne de neden olabilir (White ve Pharoah, 2018).

Deterministik etkiler; erken/akut (eritem, pulmoner pnömoni vb.) ve geç/kronik dönem etkiler (katarakt, akciğer fibrozisi, keratozis, infertilite vb.) olarak iki ana alt grup şeklinde incelenebilir (IAEA,2014; Arslan, 2017). 5 Gy'e kadar olan ani radyasyon dozuna maruz kalımlarda (akut) uygun müdahale yapılırsa ölüm riski oluşmayabilir. 50 Gy ve üstü radyasyona maruz kalındığında ise ölüm kaçınılmazdır (Yeyin, 2015).

4.8.2. Stokastik Etki

Stokastik etki oluşabilmesi için herhangi bir eşik doza ihtiyaç duyulmaz. Etkiler alınan dozdan bağımsız, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen ne zaman ve ne şekilde olacağı öngörülemeyen etkilerdir (Manisalıgil ve Yurt, 2018). Radyasyon dozu arttıkça radyasyona bağlı hasar oluşma olasılığı da artmaktadır (Yeyin, 2015). Stokastik etkilere, hücrenin canlı kaldığı bir mutasyon veya diğer kalıcı değişiklikler neden olmaktadır. Kanser ve genetik etkiler, stokastik etkinin en önemli örnekleridir (Amis ve ark., 2007). Genetik etkiler sonucu oluşan hasar gelecek nesillere aktarılır (Bushong, 2012; Özcan, 2017).

4.9. Radyasyon ve Gebelik

Radyasyonun organizma üzerine etkileri doğum öncesi veya doğum sonrası ölüm ile sonuçlanabileceği gibi, doğumsal anomaliler, büyüme bozuklukları ve çeşitli yapısal ve fonksiyonel bozukluklar olarak da karşımıza çıkabilir. Embriyonel veya fetal dönemde hücre bölünmesi ve farklılaşması yoğun olarak gerçekleştiği için hücreler radyasyon hasarına daha duyarlı hale gelmektedir (Bıçakçı, 2009). Mevcut verilerin çoğu model organizmalar üzerinde yapılan çalışmalar ile edilmekle birlikte radyasyonun embriyo ve fetüs üzerine etkileri ile ilgili bilgilerin bir kısmına da Hiroşima ve Nagazaki'de, Eylül 1945 ile Mart 1946 tarihleri arasında doğan gebeliğin farklı dönemlerinde 0,01 Gy ile 1 Gy'den fazla doz aralığına maruz kalan 1500'den fazla çocuk üzerinde yapılan incelemeler ile ulaşılmıştır (IAEA, 2010). Ayrıca koruma önlemlerinin alınmadığı dönemlerde tanı ve tedavi amaçlı ışınlamalar sonucu radyasyondan etkilenen hasta verilerinin değerlendirilmesi ile de birçok veri elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda düşük doz radyasyonun insan fetusuna zarar verdiği gösterilmiştir (Bıçakçı, 2009).

Radyasyonla meydana gelen hasar; maruz kalınan toplam doza, dozun uygulanma hızına, lineer enerji transferi (LET) değerine ve embriyonun/fetüsün gelişim evresine bağlıdır. İnsan için gebeliğin 18-38. gün aralığı fetusun embriyo evresinden erişkin evreye geçtiği dönem olup radyasyona en duyarlı olunan fazdır. Bu dönemdeki radyasyon maruziyeti ile doğumsal anomali insidansı artış gösterir (Dunn ve ark, 1990; Kırac ve Yüksel, 2001; Özalpman, 2001 Hall ve Giaccia, 2006; Bıçakçı, 2009).

4.9.1. Embriyonel ve fetal gelişim evreleri

4.9.1.1. Preimplantasyon evresi

Yumurtanın döllmesi ile uterus duvarına implantasyon arasındaki dönem preimplantasyon evresi olarak isimlendirilmektedir. İnsan embriyonel hayatının ilk 3 haftasında (preimplantasyon ve erken nöronogenesis dönemi) hücrelerde farklılaşma meydana gelmeden aynı hücre grubunda sürekli ve hızlı bir artış olmaktadır, bu nedenle radyasyona maruz kalan hücreler doza bağlı olarak ya ölür ya da hiçbir anomali olmadan olgun hücreye dönüşür. Bu dönemde radyasyon duyarlılığı lethalite ölçütlerine göre yüksek olmakla birlikte (0,1-0,15 Gy eşik doz değerleri bildirilmiştir) ya hep ya da hiç kuralı geçerlidir. Olgunlaşan hücre radyasyona daha dirençli hale gelerek implante olmakta ve normal gelişim evrelerine devam etmektedir (Wagner ve ark., 1997; ICRP, 2000; Valentine, 2003; Hall ve Giaccia, 2006).

4.9.1.2. Organogenez evresi

Organogenez evresi üçüncü ile yedinci gestasyonel hafta arasındaki dönemdir. Bu evrede radyasyona maruz kalınması sonucunda doğum öncesi ölüm yerine organ anomalileri ve doğum sonrası ölüm oranlarında artış görülür. Bu dönemde 0,05- 0,5 Gy arasında değişen dozlar eşik doz değeri olarak bildirilmiştir (Wagner ve ark., 1997; Valentine, 2003; Hall ve Giaccia, 2006; ICRP, 2007). Erken organogenez döneminde radyasyona maruziyet sonucu embriyoda büyüme geriliği ve doğumsal anomali oranlarında artış gözlenmiştir. Organogenez sırasında ise her organ farklı dönemde geliştiği için, radyasyona maruz kalınan dönemde gelişmekte olan organda spesifik hasar meydana gelebilmektedir. Örnek olarak farelerde 7. gün uygulanan radyasyon nedeniyle çene anomalileri görülmüşken, 8.-11. günde yapılan ışınlamalarda eksensefali, anensefali, hidrosefali ve mikrosefali gibi baş bölgesine ait anomaliler oluşmuştur. Doz artışının anomali oranında da artışa neden olduğu bilinmektedir (Friedberg ve ark., 1987; Kırac ve Yüksel, 2001; Özalpman, 2001).

4.9.1.3. Fetal dönem

Fetal dönem; gebeliğin son dönemi olup yedinci gestasyonel haftadan sonrasını içerir. Bu evre organ oluşumunun tamamlandığı ve organ fonksiyonlarının gelişiminin ön planda olduğu süreçtir. Radyasyon etkilerine karşı en dirençli olunan evredir. Bu evrede radyasyon maruziyeti sonucunda ölüm ve doğumsal anomali yerine organ fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Farelerde yapılan ışınlamalarda fetal dönemde hematopoetik sistem, karaciğer ve böbreklerde bazı bozukluklar gözlemlenmiş olup oluşan hasarı meydana getirecek radyasyon dozlarının ise çok yüksek olduğu saptanmıştır. Zekâ geriliği ve büyüme bozuklukları bu döneme özgü oluşan radyasyon hasarlarına örnektir. Radyasyon hasarı oluşma riski en yüksek dönem 8.-15. gebelik haftaları arasındaki dönemdir ve ilerleyen gebelik haftalarında aynı dozla etkilenen fetusta oluşan hasarın azalarak devam ettiği izlenir. Normal IQ değeri 100 kabul edilirse, 8.-15. gebelik haftaları arasında 1 Gy radyasyon maruziyeti ile 30 puanlık azalma görülürken, 16-25. gebelik haftaları arasında IQ'da gerilemenin daha az olduğu görülmüştür (Mole, 1987; Dunn ve ark., 1990; Mole, 1990; Otake ve ark., 1991; Otake ve Schull, 1998; Miller, 1999; Fattibene ve ark., 1999; Özalpman, 2001).

4.10. Radyasyondan Korunma

Radyasyondan korunmada kullanılan, üç adet doz sınırlama sistemi ilkesi bulunmaktadır:

1. Uygulamaların Gerekliliği: Radyasyonun zararlı etkileri göz önünde bulundurularak net bir yarar sağlamayan hiçbir radyasyon ışınlamasına izin verilmemelidir.
2. Radyasyon Korunmasının Optimizasyonu: Tedavi amaçlı medikal ışınlamalar hariç, ışınlama gerektiren tüm durumlarda ışınlamalar mümkün olan en düşük dozda tutulmalıdır. Bu yaklaşım ALADA prensibi (As Low As Diagnostically Achievable) olarak da bilinmektedir (Berkhout, 2015).
3. Doz Sınırları (Limitasyon): Maksimum müsaade dozu; ekspoz süresini ve uygulanan dozu azaltmaya yönelik bu ilkede klinik muayene sonrası radyografi tekniği ve gerekliği belirlenmelidir. Minimum hasta ve uygulayıcı dozu ile maksimum hasta yararı göz önünde bulundurulmalıdır.

4.10.1. Dozimetre

Radyografik inceleme, diş hekimliğinin ayrılmaz bir parçasıdır ve uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan bir teşhis yöntemidir. Radyografi, yararlı bilgiler sağlasa da radyasyon dozu uzun vadeli zararlı etkilere sahiptir (Asha ve ark., 2015; Tsapaki, 2017).

Radyasyona sürekli maruz kalmak hasta, hekim ve radyoloji teknikerleri için kanser riskinde artışa neden olabildiği için radyasyon maruziyeti mümkün olduğunca düşük olmalıdır. Bu

nedenle, tanı radyolojisinde doz ölçümü önemlidir (White ve ark., 2001; Lipoti, 2008; Hart, 2009; Okano & Sur, 2010; White & Pharoah, 2013; Iannucci & Howeron, 2016). Maruz kalınan radyasyon miktarını belirlemede kullanılan cihazlar dozimetre olarak adlandırılır (CNSC, 2012). Dozimetre seçimi radyasyon tipine, enerji aralığına, ölçüm menziline ve açısına, cevap süresine bağlıdır (Dönmez, 2017). Optik uyarlamalı luminesens dozimetre radyasyon dozunu ölçmede kullanılan dozimetre çeşitlerinden biridir.

4.10.1.1. Optik luminesans dozimetre (OSL)

Optik lüminesans (OSL) dozimetreler, yalıtkan ya da ışınlanmış yarı iletken malzemenin ışığa maruz kalmasıyla açığa çıkardığı lüminesans ile radyasyon doz ölçümü yapan cihazlardır. Yayılan ışığın yoğunluğu, alınan radyasyon dozuyla orantılıdır. Bildirilen minimum doz ölçümü 0,05 mGy'dir (Podgorsak, 2005; Pradhan ve ark., 2008; CNSC, 2012; Garcia-Sanchez ve ark., 2018; Yukihara ve ark., 2022). OSL dozimetreler düşük dozlarda yüksek duyarlılık göstermesi, kümülatif dozun tayinine olanak sağlaması, geniş bir doz aralığında oldukça duyarlı olması ve tekrar okuma gibi avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (TAEK, 2018).

4.10.2. Embriyo ve fetüsün radyasyondan korunması

Embriyo ve fetüsün radyasyondan korunması amacı ile gebelik süresince radyasyon maruziyetinden kaçınılsa da tıbbi gereklilik, bilinmeyen gebelik durumlarında tanı veya tedavi amaçlı ışınlama ya da radyasyon çalışanlarının gebelik sürecinde radyasyon maruziyeti meydana gelebilmektedir (Williams, 2010). 50 mGy (5 rad) fetusa zararlı olabilecek kümülatif iyonize radyasyon dozu için sınır olarak bildirilmiştir. Radyasyonla çalışan kadınların gebelik planlanlama sürecinde yıllık biriken doz sınırı 20-30 mSv'dir. Mesleki radyasyon maruziyetinde, gebelik boyunca izin verilen en yüksek doz ise 5 mSv'dir. (ICRP, 2007). Gebelik öğrenildikten sonra yapılması en uygun olan radyasyon alanlarının dışında çalışmaktır (Wagner ve ark., 1997; Özalpman, 2001; Hall ve Giaccia, 2006).

Gebelik planlaması yapan kadınlarda abdominal ve pelvik bölgesine tanı amaçlı radyasyon uygulaması zorunlu ise uygulama mutlaka ovulasyon öncesi dönemde (menstrüel siklusun ilk 10 günü) yapılmalıdır. Gebelik sırasında tanı veya tedavi amaçlı radyasyona maruz kalacak kadınlara gebelik dönemine göre fetüs ile ilgili gelişebilecek patolojiler hakkında bilgi verilmelidir.

4.11. Parkinson Hastalığı (PH)

Parkinson hastalığı (PH) beyinde nigrostriatal dopaminerjik yolağın nöronlarının sayıca azalmasına bağlı olarak bazal gangliyonlardaki (özellikle corpus striatumdaki) nöromediyatör

olarak görev alan dopaminin fazlaca azalması sonucu gelişen kronik idiopatik bir hastalıktır (Kayaalp, 2005).

4.11.1. Parkinson hastalığının etiyolojisi

Çoğu Parkinson olgusunda hastalık idiyopatiktir ancak yaşlanma ile birlikte çevresel ve genetik faktörler hastalığın etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır (Jenner ve ark, 2013; Xu ve Chan, 2015). PH altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

4.11.1.1. Çevresel faktörler

Diğer pek çok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi, PH da genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de önemli derecede etkisi vardır.

PH'a neden olan çevresel faktörler arasında pestisitler, ağır metaller, antidopaminerjik ajanlar, toksinler ve iyonize radyasyon sayılabilmektedir (Xu ve Chan, 2015; Akbayır ve ark, 2017).

4.11.1.1.1. 1-Metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropridin (MPTP) ve Parkinson hastalığı

MPTP, PH'deki dejeneratif sürecin hücresel mekanizmalarını açığa çıkaracak hayvan modelleri geliştirmek ve yeni terapötik stratejileri test etmek için yaygın olarak kullanılan sentetik bir nörotoksindir (Kin ve ark., 2019). MPTP yüksek lipofilik özelliği ile sistemik uygulama sonrası hızla kan-beyin bariyerini geçerek astrositler ve endotelde metabolize olmaktadır (Ribeiro ve ark, 2013). MPTP önce monoamin oksidaz-B (MAO-B) tarafından 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinyum (MPDP⁺)'a, sonra, aktif nörotoksik 1-metil-4-fenilpridinyum (MPP⁺)'a dönüştürülmektedir (Smeyne ve Jackson-Lewis, 2005; Bove ve Perier, 2012). MPP⁺, ekstraselüler alana salınmakta (Taylor ve ark, 2013) ve burada dopamin taşıyıcısı aracılığıyla dopaminerjik nöronlara alınmaktadır (Yokoyama ve ark, 2011; Hare ve ark, 2013; Taylor ve ark, 2013). Öncelikle mitokondride biriktiği (Duty ve Jenner, 2011; Taylor ve ark, 2013) ve mitokondriyal respiratuar zincirin kompleks I, III ve IV ile etkileştiği belirtilmiştir (Ribeiro ve ark, 2013). Böylece elektron transport zincirinin inhibe edilmesiyle ATP üretiminde azalmaya (Duty ve Jenner, 2011; Yokoyama ve ark, 2011; Ribeiro ve ark, 2013) ve reaktif oksijen türleri (ROT) miktarında artmaya sebep olmakta, ardından da hücre ölüm yollarını aktive etmektedir (Taylor ve ark, 2013).

4.11.1.1.2. İyonize radyasyon ve Parkinson hastalığı

Yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve enflamasyonun PH neden olabileceği bulunmuştur (Wang ve ark., 2013). İyonize radyasyon enflamasyon ve oksidatif stres tetikleyerek nörobiyolojik etkiler ile PH'a neden olabilmektedir (Betlazar ve ark., 2016).

4.11.1.2. Parkinson hastalığı gelişmesinde etkili genler

PH vakalarının yaklaşık %5-10'unda, otozomal dominant genler alfa-sinüklein (SNCA), lösince zengin tekrarlayan kinaz 2 (LRRK2) ve otozomal resesif genler Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz (PARKIN), PTEN kaynaklı kinaz 1 (PINK1), Daisuke Junco 1 (DJ-1) dahil olmak üzere genetik mutasyonlar görülmektedir (Gialluisi ve ark., 2021).

Tablo 3. PH'da etkili olduğu düşünülen bazı önemli genler ve zebra balığı

Sembol	Genin Adı	PARK Kodu	Zebra Balığı Ortoloğu	Kalıtım
PINK1	Pten kaynaklı kinaz 1	PARK6	<i>pink1</i>	OR
PRKN	Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz	PARK2	<i>prkn</i>	OR
DJ-1	Parkinsonizm ilişkili deglizaz	PARK7	<i>dj-1</i>	OR
LRRK2	Lösence zengin tekrarlayan kinaz 2	PARK8	<i>lrrk2</i>	OD

4.11.1.2.1. Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz (PRKN) (PARK2)

PRKN, mitokondriyal yapının ve DNA bütünlüğünün korunmasında rol alır (Day ve Mullin, 2021). Parkin (PRKN), SNCA ve diğer substratların yıkımında görev alan bir E3 tipi ubiquitin ligazdır. PRKN'deki mutasyonlar, E3 aktivitesini bozarak, SNCA'nin birikmesine ve SN'deki nöronların seçici ölümüne yol açar. PRKN genindeki iki allelinden sadece birindeki mutasyon sonucu oluşan fonksiyon kaybının PH yatkınlığını arttırmak için yeterli oluşu ve ayrıca otozomal dominant kalıtımına yol açabileceği gözlenmiştir. Gözlemlenen mutasyonlar, PRKN'nin 12 eksonun her birinde bulunmuştur ve nokta mutasyonları, delesyonlar ve dublikasyonları içermektedir (Paccosi ve Proietti-De-Santis, 2023). PRKN, en yaygın otozomal resesif PH ile ilişkili gendir. PRKN için bileşik heterozigotlar, erken başlangıçlı Parkinson hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturur (Jankovic ve Tan, 2020). PRKN mutasyonları olan hastalar, tipik PH motor semptomları gösterir ve L-DOPA'ya sürekli bir yanıt verir. Hastalık genellikle yavaş ilerler (Paccosi ve Proietti-De-Santis, 2023).

4.11.1.2.2. PTEN kaynaklı indüklenen kinaz 1 (PINK 1) (PARK6)

PRKN'den sonra otozomal resesif PH için görülen en sık ikinci gen PTEN kaynaklı kinaz 1 (PINK1)'dir. PINK1 2004 yılında İtalya Sicilya'daki ailelerin genetik analizlerinde keşfedilen bir PH genidir. Sonraki çalışmalar PH ile ilişkili birçok varyantını ortaya çıkarmıştır. PINK1 ve

PRKN iş birliği yaptığı ve mitokondriyal kalite kontrolünde görev aldığı bilinmektedir (Funayama ve ark., 2023). Gen boyunca nokta mutasyonları, çerçeve kayması mutasyonları ve kesik mutasyonlar rapor edilmiş ve bunların reaktif oksijen türlerine (ROS) ve diğer stres türlerine karşı duyarlılığı artırabilecekleri ve böylece PH'ye yol açabilecekleri varsayılmaktadır (Paccosi ve Proietti-De-Santis, 2023). PINK1 anti-inflamatuar bir role sahip olabilecek mitokondri ile ilişkili bir kinazdır. PRKN, PINK1 ve DJ1 ubiquitin-proteazom sistemi içinde etkileşime girdiğini ve mitokondriyal yapının korunmasında rol aldığı gösterilmiştir (Day ve Mullin, 2021). PINK1, seçici otofajik yoluyla işlevsiz veya gereksiz mitokondrilerin spesifik olarak ortadan kaldırılmasını düzenleyerek mitokondriyal ağı ayarlayarak ve enerji metabolizmasını koruyarak mitokondriyal işlev bozukluğuna ve apoptoza karşı nöroprotektif bir görev üstlenir (Paccosi ve Proietti-De-Santis, 2023). PINK1, hasar ya da fonksiyon bozukluğunun neden olduğu mitokondriyal membran potansiyelindeki azalmaya yanıt olarak mitokondri dış membranında birikir. Buna karşılık, bu, PRKN'i sitozolden mitokondri dış membranına hareket ettirir. E3 aktivitesi mitokondriyal proteinlerin her yerde bulunması sebebiyle mitokondriyal bozulmaya yol açarak mitofaji destekler. Hasarlı mitofaji ve PINK1/PRKN sinyali, Alzheimer hastalığı (AD), PH ve glokom dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda mevcuttur (Quinn ve ark., 2020).

4.11.1.2.3. Lösence zengin tekrarlayan kinaz 2 (LRRK2) (PARK8)

Lösence Zengin Tekrarlayan Kinaz 2 (LRRK2) bir ROC (Kompleks Ras) GTPaz, bir COR (ROC'un C terminali) ve bir kinaz alanının bulunması ile karakterize edilen, ROCO protein ailesine ait büyük bir proteindir (Rivero-Ríos ve ark., 2020). Dardarin olarak da adlandırılan büyük bir protein (2527 amino asitten oluşur.) olan LRRK2, veziküler trafiği, otofajik, protein sentezi ve hücre iskeleti işlevinde rol alır, ayrıca mitokondriyal proteinler ile etkileşir ve bağışıklık sisteminde de yer alabilir. LRRK2, striatuma yüksek oranda eksprese edilir, ayrıca makrofaj ve migroglia, inflammatuar yolları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Jankovic ve Tan, 2020). LRRK2 ilgili çalışmalarda Rab proteinleri ile ilişkisi tanımlanmıştır. Rab GTPaz'lar tüm hücre içi veziküler trafik için kilit oyuncular (Rivero-Ríos ve ark., 2020). LRRK2 en yaygın otozomal dominant PH ile ilişkili genler ve yaşa bağlı penetrasyon ile hem ailesel hem de sporadik PH'de yaygın bir mutasyon (G1019S) tanımlanmıştır. G2019S mutasyonu, çoğu Kafkas popülasyonunda sporadik PH'nin %1-3'ünü ve %3-4'ünü ailesel PH'dan ve Kuzey Afrika Berberileri, İber ve Aşkenaz Yahudileri popülasyonlarında %40'a kadarından sorumludur (Jankovic ve Tan, 2020).

LRRK2'li PH'nin klinik fenotipi L-DOPA'ya iyi yanıt verir. GWAS'ta sporatik PH ve LRRK2 lokuslarının ~%1'inde LRRK2 yanlış anlamlı varyantlarının tanımlanması LRRK2'nin

idiyopatik PH'da önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Day ve Mullin, 2021). Patoloji oldukça heterojendir. LC'leri içerebilir veya içermeyebilir ve sinükleinopati ve tauopatilerle örtüşebilir (Jankovic ve Tan, 2020).

4.11.1.2.4. Parkinsonism ilişkili deglikaz (DJ-1) (PARK7)

Parkinsonism ilişkili deglikaz diğer isimlendirmesi ile Daisuke Junko 1 (DJ-1), fizyolojik koşullar altında her yerde eksprese edilen ve dimerik olan, 189 amino asitlik küçük, yüksek oranda korunmuş bir proteindir. İlk kez 2003 yılında PH'nın erken başlangıçlı, ailesel formlarıyla bağlantılı olan PARK7 geni tarafından kodlanır (Repici ve Giorgini, 2019). DJ-1 için bildirilen mutasyonlar, homozigot veya bileşik heterozigot durumda bulunan yanlış anlamlı mutasyonlar, tam ekson silinmesi, çerçeve kayması mutasyonları ve bir ek yer mutasyonudur (Paccosi ve Proietti-De-Santis, 2023).

DJ-1, iki mitokondri ayırma proteinin (UCP4 ve UCP5) ekspresyonunu artırarak mitokondriyi oksidatif stresten koruyan, böylece mitokondriyal membran potansiyelini azaltan ve ayrıca ROS üretimini baskılanmasını sağlayan bir transkripsiyon düzenleyicisidir. Bu sayede bir takım mitokondriyal işlevi optimize eder ve nöronal hücre sağ kalımını destekler. DJ-1 oksitlendikten sonra, SNCA için bir şaperon görevi görerek fibrilasyonu ve birikimi önler (Paccosi ve ProiettiDe-Santis, 2023). DJ-1 esas olarak mikrogliya, astrositler ve nöronlar tarafından eksprese edilir. Ağırlık olarak sitozolde bulunsa da çekirdek ve mitokondri ile de ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda pestisitlerin bazılarını DJ-1 inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu durum ROS birikmesine ve PH gelişmesine katkıda bulunur. DJ-1 mutasyona uğradığında metal bağlama özelliğini de yitirebilir ve bu durum ağır metallerin toksisitesine karşı nöronları hücreleri savunmasız bırakabilir (Lind-Holm Mogensen ve ark., 2023). Klinik olarak, DJ-1 mutasyonları olan Parkinson hastalarında erken başlangıçlı diskinezi, rijidite ve titreme görülür, bunu daha sonra psikiyatrik belirtiler izler ve genellikle L-DOPA tedavisine iyi yanıt verir (Repici ve Giorgini, 2019).

4.12. Model Organizma Olarak Zebra Balığı

İnsan genomundaki biyolojik veya farmakolojik olayların nedenlerini, mekanizmalarını öğrenmek ve araştırmak için üzerinde çalışmalar yapılan gruplar model organizma olarak tanımlanmaktadır. Prokaryotlar, funguslar, protistalar, bitkiler ve hayvanlar günümüze kadar kullanılan veya hala kullanılmakta olan model organizmalar (Hedges, 2002). Model organizmalar insan genomuna olan benzerliklerden dolayı seçilmekte ve insanlardaki genomik dizilimin araştırılmasında kullanılmaktadır. Bu sebeple tercih edilen model organizmaların insan genleriyle yakından ilişkili olması oldukça önemlidir. Ayrıca model organizmanın in vitro

koşullarda kolaylıkla üretilmesi ve kısa jenerasyon aralığına sahip olması tercih nedenleri arasında sayılmaktadır. Son yıllarda zebra balığı (*Danio reio*) da yukarıda belirtilen özelliklere sahip olması nedeniyle sıklıkla model organizma olarak tercih edilmektedir (Balon, 1975).

Zebra balıkları Güney Asya, Kuzey Hindistan, Pakistan, Bhutan ve Nepal gibi ülkelerin akarsularında yaşayan tropikal bir tatlı su balığıdır. Kemikli balıkların (Teleostei) Actinopterygii sınıfında, Cyprinidae familyasına ait bir türdür (Carpio & Estrada, 2006). Zebra balıkları için optimum sıcaklık 26-28°C'dir. Uygun iletkenlik ve pH değerleri sırasıyla 10 ile 271 μ S ve pH 6,0-8,0 arasındadır (Engeszer ve ark., 2007). Sivrisinek larvaları ve diğer böceklerle beslenmektedirler. Gövdelerinde 7-9 adet gümüş rengi ve mavi çizgiler bulmaktadır. Boyutları maksimum 4-5 cm'dir. Bir dişi haftada ortalama 200 yumurta üretmekte ve yumurta üretimi nedeniyle dişi balıkların karınları erkek balıklara oranla daha şişkin görünmektedirler. Zebra balığı embriyoları; 48. saatin sonunda koryondan çıkar ve sonraki safha 'larval evre' olarak isimlendirilmektedir. 5. gün (120. saat) sonunda larva organizasyonu tamamlanır.

Zebra balığı embriyoları dış ortamda geliştiği için tüm gelişim safhaları kolaylıkla gözlenebilmektedir. Ayrıca gelişme süreleri de oldukça hızlıdır. Haftada yaklaşık 50-200 arasında yumurta üretim sayısı, embriyoların basit ve şeffaf olması çalışmalarda avantaj ve deneysel kolaylık sağlamaktadır. Yapılan araştırmalara göre zebra balığı ve insan gen ortoloğu %73 olarak tespit edilmiştir (Howe ve ark., 2013). Genetik materyal olarak 25 kromozom 1,7 milyar baz çiftine sahiptir. Zebra balığı ile insan hastalık ve gelişim genlerinin benzerlik göstermesi, yapılan genetik analizler için elverişli bir model organizma özelliği sunmaktadır (Vargesson, 2007). Bunun yanı sıra farmakolojik çalışmalarda da sıklıkla kullanılmaktadırlar (Ma ve ark., 2013). Zebra balıklarının üretimi için elverişli koşullar sağlandığında üretmek kolay ve dikkate değer deneysel avantajlar sunmaktadır. Laboratuvar koşullarında yıl boyunca yumurtlayabilir (Brand ve ark., 2002). Zebra balıkları diğer deney hayvanlarına kıyasla 3 ay gibi kısa bir sürede cinsel olgunluğa erişirler (BallyCuif & Vernier, 2010).

4.12.1. Zebra Balığı Gelişim Aşamaları

Çiftleşme tankından toplanan döllenmiş yumurtalar şeffaf görünüme sahiptir. Döllenmemiş yumurtalar ise opak renkleri ile döllenmiş yumurtalardan kolaylıkla ayrılabilir. Dölenen embriyolarda yarım saat içerisinde blastodisk oluşumu gözlenmektedir. Döllenmeden 45 dakika sonra ilk bölünme aşaması gerçekleşmektedir. Bu bölünmenin ardından blastomerler 15 dakikada bir bölünmeye devam etmektedir. Blastomerlerin segmentasyon aşamasından sonra ise gastrulasyon safhası başlamaktadır. Embriyoların gelişimi; zigot (0-45 dakika), yarıklanma (45 dakika-2,15 saat), blastula (2,15-5,20 saat), gastrula (5,20-10 saat), segmentasyon (10-24 saat), faringula (24-48 saat), kuluçka (48-72 saat), larval safha (72 saat sonrası) olmak üzere 8

temel safhadan oluşmaktadı (Kimmel ve ark.,1995). Gelişim aşamalarının 1. gününde embriolar baş ve kuyruk bölgelerinden oluşur, 2. gününde pigmentasyon göstermeye başlarlar (Westerfield, 2000).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

Zebra balıklarında yapılacak çalışmalarda, fertilizasyon (döllenme) sonrası gelişimlerin ilk 120 saatine kadar olan süreçte kullanılacak embriyo ve larvalar için Avrupa Birliği ve Ülkemizdeki yasal mevzuata göre etik kurul iznine gerek yoktur, çalışmamız bu şartları sağladığından etik kurul onayına başvurulmamıştır (EEC, 1986).

Zebra balığından embriyolarının elde edilmesi ve biyokimyasal parametrelerin tayinleri Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Zebra Balığı Araştırma Laboratuvarında, farklı ekspozur sürelerinde düşük doz iyonize radyasyona maruziyet işlemleri ise Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Röntgen Biriminde gerçekleştirilmiştir. Bu tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu tarafından TDH-2023-10981 proje numarası ile desteklenmiştir.

5.1.Zebra Balıkları Bakım ve Beslenme Prosedürü

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Biyokimya Bölümü'ne ait ZEBTEC akvaryum sisteminde bulunan yetişkin yabani tip AB suşu zebra balıkları kullanılmıştır. Zebra balıkları bilgisayar kontrollü inkübasyon tankında (ZEBTEC Mini system) yetiştirilmiştir. Günde 14 saat gün ışığına, 10 saat karanlık olacak şekilde aydınlatma sistemi kurularak sirkadiyen ritimleri oluşturulmuştur. Sıcaklık ve nem sırasıyla 28 ± 1 °C ve %61 olarak ayarlanmış ve otomasyon sistemle sabit tutulmuştur. Sistemin suyunun pH'sı 6,9-7,2 arası ayarlanmış ve sabitlenmiştir. Tanktaki suyun parametreleri günlük ve haftalık olarak kontrol edilmiştir. Fiziksel ve UV sistemlerini içeren filtrasyon sistemi ile balıkların ortam temizliği sağlanmıştır. Yetişkin balıklar litrede 2-5 tane olacak şekilde özel akvaryumlarında barındırılmıştır. Günde iki kez kuru yem ve bir kez de canlı yem ile toplam üç kez beslenmişlerdir.

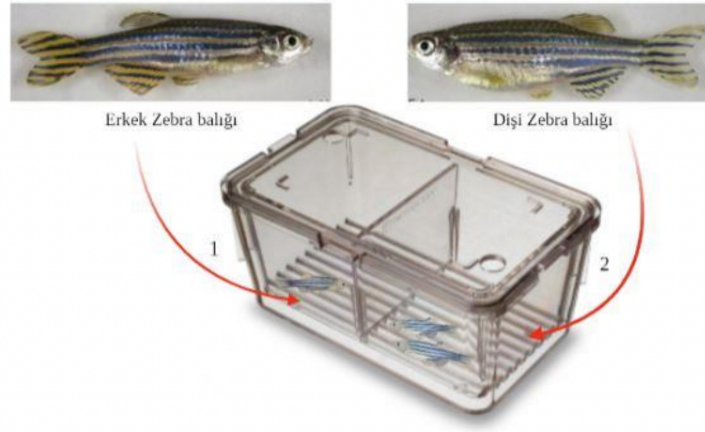


Şekil 1. ZEBTEC Mini Akvaryum sistemi

5.2.Zebra Balığı Emriyo Eldesi

Zebra balıklarının üreme siklusu fotoperiyottan etkilenmektedir ve günün ilk ışıkları ile üreme davranışı başlamaktadır. Dişi ve erkek zebra balıkları, koordineli yumurlama ve sperm salınımına yol açan kur hareketleri gösterirler. Embriyo eldesi için zebra balıkları dişi:erkek oranı 2:1 olacak şekilde altı düz veya kavisli olan çiftleştirme tanklarına bir önceki gece karanlıktan hemen önce alınır, ayrıca dişi ve erkeklerin karışmaması için separatör kullanılır. Erkek zebra balıkları daha ince vücut yapıları, vücutlarındaki gümüşü bantlar ve bu bantların üzerindeki turuncu ve kırmızımsı renk tonları ile dişilerden ayırt edilebiliyorken; dişilerin ürettikleri çok sayıda yumurta nedeniyle daha şişik karın bölgesi ile erkeklerden ayrılabilir. Seçim yapılırken aktif erkek balıklar ve karnı şişkin dişiler tercih edilir. Bu işlem, çalışmada kullanılacak yeterli sayıda embriyo eldesi için dört adet tankta ve birbirlerine paralel olacak şekilde konumlandırılarak altı kez tekrarlanmıştır.

Günün ilk ışıklarından yarım saat sonra çiftleştirme amacıyla aradaki separatör kaldırılmıştır. Döllenmiş embriyolar tankın deliklerinin altından toplanmıştır. Yeterli embriyo elde edilene kadar işlemler tekrarlanmıştır. Döllenmiş ve uygun gelişim dönemindeki embriyolar (OECD TG 236, 2013) stereomikroskopta seçilerek toplanmış ve E3 çözeltisinde 28°C'deki etüvde saklanmıştır (Bhasin ve ark., 2016).



Şekil 2. Yetişkin zebra balıkları seçimi ve eşleştirme tankı



Şekil 3. Embriyo elde etme yöntemi (Bhasin ve ark., 2016'dan yararlanılarak hazırlanmıştır.)

5.3.Zebra Balığı ile Oluşturulan Deney Grupları ve Maruziyet Uygulanması

Zebra balığı embriyoları, fertilizasyondan sonra 0-2 saat aralığında (0-2 hpf), 24 kuyucuklu platelerdeki kuyucuklara 1 ml E3 çözeltisi içerisinde 20'şer adet konulmuştur. Embriyolar kontrol (E3 çözeltisi) grubu, 1-Metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropridin (MPTP) maruziyet grubu, düşük doz iyonize radyasyon (DDİR) maruziyet grubu ve düşük doz iyonize radyasyon ile birlikte 1-Metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropridin (DDİR+MPTP) maruziyet grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Her bir grubun ve kuyucuğun hücre bölünmesinin aynı aşamada olmasına dikkat edilmiştir. MPTP ve DDİR maruziyet gruplarının dozları ve uygulama zamanları, daha önce yapılmış çalışmalar taranarak belirlenmiş olup embriyoların gelişimleri 72 saate kadar Zeiss Sterio Discovery V8 mikroskobu altında incelenirken, her bir grubun görüntüleri, malformasyonları, ölüm kalım ve koryondan çıkış (hatching) oranları fertilizasyondan sonraki

24., 48. ve 72. saatlerde kaydedilmiştir. Plaketeki her bir kuyucuğun çözeltisi günlük olarak yenilenmiş ve her grup için dört tekrar yapılmıştır.

72. saatin sonunda gruplarda sağ kalan embriyolar serum fizyolojik ile homojenize edilerek PCR tayinleri ve biyokimyasal parametrelerin tayini için -20° C’de buzdolabında saklanmıştır.

5.3.1. Kontrol grubu çözeltisi ve uygulama

0-2 hpf bölünme periyodundan seçilen kontrol grubundaki embriyolar 24 kuyucuklu platelerde, her bir kuyucukta 20 adet ve toplam 80 adet olacak şekilde 1 ml E3 çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. E3 çözeltisi; 5 mM NaCl, 0,17 mM KCl, 0,33 mM CaCl₂ ve 0,33 mM MgSO₄ karışımından oluşmaktadır. pH seviyesi 7,2’ye ayarlanmıştır ve tamponlama amacıyla NaHCO₃ kullanılmıştır.

5.3.2. MPTP maruziyet dozu ve uygulama

MPTP maruziyeti için Sigma-Aldrich’den (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) tedarik edilen %98 saflıktaki MPTP nörotoksini kullanılmıştır. MPTP stok çözeltisi 10 mg MPTP ve 2 mL E3 solüsyonu ile hazırlanmıştır. Zebra balığı embriyolarında MPTP grubu için maruziyet dozu daha önce yapılmış çalışmalar taranarak morfolojik anormallik olmaksızın dopaminerjik nöronların maksimum kaybıyla sonuçlandığı 800 µM MPTP, uygulama zamanı da dopaminerjik nöronların ilk kez diensefalonda tespit edildiği fertilizasyondan sonraki 24. saat olarak belirlenmiştir (Guo ve ark., 1999; Lam ve ark., 2005; Cansız ve ark., 2022).

5.3.3. DDİR grubu maruziyet dozu ve uygulama

Düşük doz iyonize radyasyon maruziyeti için x ışını kaynağı olarak, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Röntgen biriminde kullanımı daha kolay, dijital düğmeli 70 kV, 7 mA voltaj ve akıma sahip, 2 mm Al filtrasyon ve 8 inçlik (20,32 cm) kısa konu bulunan dental röntgen cihazı (Belmont AR-33RK5EU, Osaka, Japan) kullanılmıştır. Dental röntgen cihazından uygulanan düşük doz iyonize radyasyon uygulama süresi daha önce yapılmış çalışmalar taranarak 0,08 sn olarak belirlenmiştir. Çalışmamız için iyonlaştırıcı radyasyon tarafından birim kütlede maddeye aktarılan enerji miktarını belirlemek amacıyla dozimetrelerden yararlanılmıştır. Her bir ışınlama için ölçüme hazır, su ve sıvıdan etkilenmeyecek, oldukça düşük dozlarda radyasyona duyarlı optik uyarlamalı luminesans dozimetre (OSL, EPSILON LANDAUER Dozimetri Teknolojileri, Ataşehir, İstanbul) hedef bölgeye (embriyoların embriyo medium içinde bulunduğu petri kutusuna) ölçüme hazır şekilde yerleştirilmiştir. OSL dozimetrenin içinde radyasyona karşı duyarlı olan 0,3 mm kalınlığında iki tabaka polyester arasında sandviç edilmiş bir Al₂O₃:C kristal tabakası bulunmaktadır. OSL

dozimetreler 5keV-20MeV enerji aralığındaki gama, X-ışını ve beta radyasyon tipleri hakkında bilgi verebilmekte ve buna bağlı olarak da radyasyon dozunu ölçebilmekte ve bunun için özel bir doz algoritması kullanmaktadır. OSL dozimetreler yaklaşık 2,5x4 cm boyutlarında olup minimum raporlanan doz seviyesi 0,05 mGy olarak bildirilmiştir. Bu özellikleriyle en düşük olarak yaklaşık 0,10 mGy'e dek ölçüm yapabilen termolüminesens ve film dozimetrelere göre daha duyarlıdır (Jurnisic 2007). OSL dozimetre pencere yapısı/barkodlu kısmı yukarı gelecek şekilde embriyoların bulunduğu petri kutusuna yerleştirilmiş böylelikle farklı ekspozur (ışınlama) süreleriyle elde edilen eşdeğer doz Sievert (Sv), soğurulan doz Gray (Gy) birimleriyle tespit edilmiştir (1mSv=1mGy).

Araştırmada ortalama ve standart sapmanın belirlenebilmesi için 5 ayrı OSL dozimetreden yararlanılmıştır. 0,08 sn ekspozur süresinde DDİR ve DDİR+MPTP gruplarında doz değerlendirmesi için; embriyoların bulunduğu petri kutusu OSL dozimetre içinde olacak şekilde ışılandıktan sonra düzenekte herhangi bir değişiklik yapmadan, projeksiyon geometrisini değiştirmeden embriyo medyumun bulunduğu bir başka petri kutusu iki ayrı seferde iki ayrı dozimetre yerleştirilerek ışılanmıştır. Bir adet OSL dozimetrede ise hiçbir ışınlama yapılmadan, kontrol grubunu oluşturulmuştur. OSL Dozimetrelerin okunması ölçüm için Al_2O_3 detektörlerini kullanan Auto 200 Dozimetre okuyucu (Epsilon Landauer, İstanbul, Turkey) cihazıyla gerçekleştirilmiştir (<http://www.epsilonlandauer.com.tr/>). Ayrıca araştırmanın radyoloji kısmı için bir ön çalışma yapılmış olup, embriyo ortamı sıvısının (E3) bulunduğu 4 cm çaplı petri kutusuna OSL dozimetre yerleştirilerek embriyolar olmaksızın aynı koşullarda (kV, mA) 0.08 sn ekspozür süresinde üç farklı dozimetre ile ışınlamalar yapılmıştır. Dördüncü OSL dozimetre kontrol grubunu oluşturmuştur. DDİR maruziyeti fertilizasyondan sonraki 24. saatte, dental röntgen cihazının konu ile embriyoların içerisinde bulunduğu plate arasında hiç boşluk olmayacak şekilde yapılmıştır.

5.3.4. DDİR+ MPTP grubu maruziyet dozu ve uygulama

MPTP ve DDİR için belirlenen maruziyet dozları bu grupta da kullanılmış, DDİR maruziyet uygulama zamanı fertilizasyondan sonraki 24. Saatte MPTP maruziyetinden hemen önce olacak şekilde belirlenmiştir.

Tablo 4. Kontrol grubu ve maruziyet grupları

1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup
Kontrol (E3)	MPTP 800 μ M	DDİR 0,08 sn	MPTP+DDİR 800 μ M+0,08 sn

Kontrol ve maruziyet gruplarında bulunan embriyoların morfolojik değişimleri deney süresi olan 3 gün (72hpf) boyunca Zeiss Sterio Discovery V8 mikroskobu altında incelenirken, ayrı ayrı her grubun görüntüleri, malformasyonları, mortaliteleri (ölüm oranı) ve koryondan çıkış (hatching) oranları fertilizasyondan sonra 24., 48. ve 72. saatlerde düzenli olarak kayıtları oluşturulmuş ve her grup için altı kez tekrar yapılmıştır. 72. saatin sonunda gruplarda sağ kalan embriyolar serum fizyolojik ile homojenize edilerek PCR tayinleri ve biyokimyasal parametrelerin tayini için -20° C’de buzdolabında saklanmıştır.

5.4. Kullanılan Cihazlar

Deneyde kullanılan cihazlar ve kimyasallar Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Deneylerde kullanılan cihazlar

Cihaz Adı	Marka
RT-PCR	Rotor Gene-Q, Qiagen
DNA-RNA izolasyon cihazı	QIAcube, Qiagen
Spektrofotometre	Shimadzu UV-120-02
Santrifüj	Sigma 1-16K, Sigma
Vorteks	V-1 PLUS, Biosan
pH metre	Hanna HI 2211
Hassas terazi	Shimadzu ATX224
Otomatik pipet	Rainin
Homojenizatör	Tissuelyser LT, Qiagen
Etüv	Nüve EN 400
Manyetik karıştırıcı	Witeg Wisd Hotplate Stirrer MSH
Mikroskop	Zeiss Sterio Discovery V8
Akvaryum	Zebtec mini sistem
Distile su cihazı	Elga Option-Q Ultra saf su sistemi
Buzdolabı	Indesit TAA 12 V
Termostat	EHEIM thermocontrol
Kamera	Canon Zoom Lens 5X IS

5.5.Kullanılan Kimyasallar

Deneyde kullanılan kimyasallar Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Deneylerde kullanılan kimyasallar

Sodyum karbonat (Na_2CO_3)	Merck 1.06392.1000
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck 1.06482.1000
Bakır (III) sülfat	Fisher Chemical C/8600/50
Sodyum potasyum tartarat	Merck 1.08087.1000
Folin çözeltisi	Sigma-Aldrich F9252
Sodyum klorür (NaCl)	Sigma- Aldrich S9888
Albümin	Sigma-Aldrich A3912
Tiyobarbürük asit (TBA)	Sigma-Aldrich T5500-25G
Triklorasetik asit (TCA)	Acros 421451000
Hidroklorik asit (HCl)	Merck 1.00317.2500
n-bütanol ($\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$)	Sigma- Aldrich 4800/17
Çinko sülfat heptahidrat ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	Merck 1.08883.1000
Vanadyum (III) Klorür (VCl_3)	Acros197000250
Sülfanilamid (SULF)	Sigma-Aldrich S9251
N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklorür (NEDD)	Merck 1.06237.0025
Dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4)	Sigma-Aldrich P2222-100G
Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4)	Sigma-Aldrich P5655-100G
Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	Sigma-Aldrich 255793-10G
Sodyum Etilendiamin tetraasedik asit (NaEDTA)	Sigma-Aldrich E4884-100G
Riboflavin (B6 veya $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$)	Fisher Bioreagents SBP167- 50
o-dianisin	Acros 407890050
L-Glutatyon (GSH)	Sigma Aldrich - G4251-5G
1-kloro-2,4-dinitro-benzen (CDNB)	Acros 160511000
Ditiyobisnitro-benzoat (DTNB)	Sigma-Aldrich -D8130
Propil 4-Hidroksibenzoat (propil paraben;PP)	Sigma-Aldrich P4543-10G
2-propilvalerik asid (Valproik asit; VPA)	Sigma-Aldrich P4543-10G
Serum fizyolojik	
Dimetil Sülfoksit (DMSO)	Sigma-Aldrich P 41640-2,5 L
Potasyum klorür (KCl)	Sigma-Aldrich P101575967
Kalsiyum klorür (CaCl_2)	Sigma-Aldrich P101624562
Magnezyum sülfat (MgSO_4)	Sigma-Aldrich P101612225

5.6.Lokomotor Aktivite Testi (Roberts ve ark., 2019)

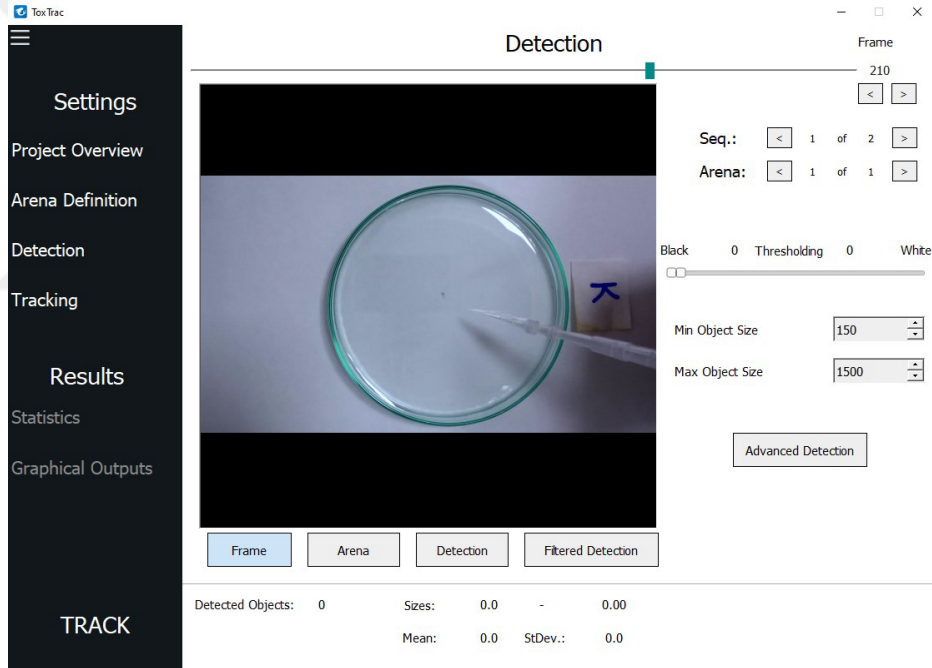
Bu protokol için Roberts ve arkadaşlarının metodu uyarlanmıştır (Roberts ve ark., 2019). 72. saatin sonunda tüm gruplarda hareketlilikte değişiklik olup olmadığını belirlemek için lokomotor aktivite testi uygulanmıştır (embriyolar 48 saatin sonunda koryondan çıktıkları için 72 saatlik embriyo tercih edilmiştir). Bu amaçla, içinde 25 ml E3 bulunan çapı 12 cm petri kullanılmıştır. Embriyolar daha önceden işaretlenmiş petrinin merkezine konumlandırıldıktan sonra sivri uçlu bir cisim yardımıyla dokunularak hareket etmeleri sağlanmıştır (Şekil 4). Embriyoların petri içinde katedilen yol, keşif oranı ve hareket oranı Kinovea veToxtrac programı ile analiz edilerek istatistikleri yapılmıştır (Şekil 5 ve 6).



Şekil 4. Locomotor aktivite testinin uygulanışı



Şekil 5. Kinovea programında embriyoların izlenmesi



Şekil 6. ToxTrac programında embriyoların lokomotor aktivite analizlerinin yapılması

5.7.Homojenat Hazırlama

Maruziyet sonrası embriyolar biyokimyasal, oksidan/antioksidan ve genetik parametre tayini için sakrifiye edilerek demir bilyeler ve homojenizatör yardımıyla homojenize edilmişleridir. 1 ml PBS çözeltisinin içine 100 embriyo olacak şekilde hazırlanan homojenatlar -20 °C’de kullanılacağı güne kadar muhafaza edilmiştir.

Elde edilen homojenatlardan total protein, NO (nitrik oksit, LPO (lipit peroksidasyonu) düzeyleri, GST (glutatyon-s-tranferaz), SOD (süperoksit dismutaz) ve AChE aktiviyeleri

biyokimyasal metodlarla ölçüldü ve protein başına verilerin istatistiksel anlamlılıkları Graph Pad Prism 9 software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

5.8.Biyokimyasal Parametreler

5.8.1. Total Protein Tayini

Bu metotta önce proteinler alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulur. Daha sonra fosfomolibdik- fosfotungstik asit reaktifi (folin reaktifi) ile indirgenir. Oluşan mavi rengin şiddeti spektrofotometrik olarak değerlendirilir. Oluşan mavi rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile orantılıdır (Lowry ve ark., 1951).

Gerekli Çözeltiler

A çözeltisi (Sodyum karbonat çözeltisi (% 2 g, 0,1 N NaOH'teki)): 0.4 g NaOH biraz suda çözülür ve hacmi 100 ml'ye distile su ile tamamlanır. 2 g sodyum karbonat hazırlanan 0,1 N NaOH çözeltisinde çözülür ve hacmi 100 ml'ye 0,1 N NaOH çözeltisi ile tamamlanır.

Bakır sülfat çözeltisi (%1 g): 1 g bakır sülfat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır. **Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (%2 g):** 2 g sodyum potasyum tartarat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

B çözeltisi: %1 g lık Bakır sülfat çözeltisi ile %2 g lık Sodyum potasyum tartarat çözeltisi eşit hacimde (1/1) karıştırılarak kullanılır.

C çözeltisi: 50 ml A çözeltisi ve 1 ml B çözeltisi karıştırılarak kullanılır.

Folin çözeltisi: 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat $\times 2H_2O$, 50 ml %85 g lik fosforik asid, 100 ml derişik HCl ve 700 ml distile su bir balona konularak 10 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulur. Üzerine 150 g Li_2SO_4 ilave edilip, geri soğutucu altında 15 dk daha kaynatılır. Soğuduktan sonra, 5-6 damla brom katılır (Çözelti bozursa renk siyahlaşır, bu durumda çözelti tekrar hazırlanır, bozuk değilse renk sarı yeşil olur). Çözelti distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır ve kullanılır. Koyu renkli şişede saklanır, uzun süre dayanır.

Serum fizyolojik (%0,9 g NaCl): 0,9 g NaCl biraz suda çözülür ve hacmi 100 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Protein stok standart çözeltisi (%100 mg lık albumin çözeltisi): 100 mg albumin biraz serum fizyolojikte çözüldükten sonra hacmi 100 ml'ye serum fizyolojik ile tamamlanır.

Protein çalışma standart çözeltileri: Stok çözeltiden uygun hacimler alınarak %5, 15, 25 mg albumin ihtiva edecek şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek hazırlanır.

Deneyin Yapılışı

5 deney tübü alınarak numune (N), standart 1 (St1), standart 2(St2), standart 3(St3) ve kör (K) olmak üzere işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır. Deney basamakları tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Total protein tayin yöntemi

	Numune (N)	St1 %5 mg Albumin	St2 %10 mg Albumin	St3 %15 mg Albumin	Kör (K)
Albumin (%100mg)	-	25 µl	50 µl	75 µl	-
Doku homojenatı (veya süpernatant)	10 µl	-	-	-	-
Serum fizyolojik	490 µl	475 µl	450 µl	425 µl	0.5 ml
Toplam hacim	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Vortekste karıştırılır.					
C çözeltisi	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Vortekste iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 10 dk bekletilir.					
Folin ayırıcı	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml

Vortekste iyice karıştırılır, oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika bekletilir. 30 dakika sonunda 500 nm’de cam küvette köre karşı absorbanslar kaydedilir. Standart grafiği çizilir. Doku protein miktarı hesaplanır.

5.9. Oksidan ve antioksidan parametrelerin incelenmesi

5.9.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini

SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin foto-oksidasyon hızını arttırma yeteneği olarak ölçülmektedir. Riboflavinin floresans ışığı etkisiyle oluşturduğu süperoksit radikali, ortamdaki SOD’un etkisiyle hidrojen peroksite dönüşmektedir. H₂O₂ ise o-dianisidin ile reaksiyona girerek renkli bir ürün oluşturmaktadır. SOD aktivitesi ne kadar çok ise renkli ürün oluşumu da o kadar fazla olur. Oluşan renkli ürünün absorbansı 460 nm’de spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir (Mylorie ve ark.,1986).

Gerekli Çözeltiler

Fosfat Tamponu (50 mM, pH = 7,8): 0.136 gram KH_2PO_4 ve 0.697 gram KH_2PO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır (hacim 100 ml ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 7,8'e ayarlanır). 2 °C de saklanır.

Fosfat tamponu + 0,1 mM lık Na-EDTA: 0,0037 gram Na-EDTA tartılır biraz 50mM lık fosfat tamponunda çözülür ve hacmi 50 mM lık fosfat tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır.

Potasyum fosfat tamponu (10 mM, pH=7,5): 0,041 gram KH_2PO_4 ve 0,122 gram K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır (hacim 100 ml ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 7,5'a ayarlanır). 2°C de saklanır.

Riboflavin (0,2 mM): 7,5 mg riboflavin 100 ml potasyum fosfat tamponunda (10mM lık, pH = 7,5) çözülür.

o- dianisin (6 mM): 19 mg o-dianisin 10 ml distile suda çözülür.

Deneyin Yapılışı

%10 gramlık doku homojenatı 10 dk boyunca 4000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Süpernatant alınarak 1/10 oranında serum fizyolojik ile seyreltilerek tablo 8'de gösterildiği gibi çalışılmıştır. Numune, standart ve kör olmak üzere üç deney tüpüne ayrılmıştır.

Tablo 8. SOD aktivitesi tayini

	Numune	Kör
Fosfat tamponu + 0,1 mM lık Na-EDTA	2,6 ml	2,6 ml
o- dianisidin	0,1 ml	0,1 ml
Distile Su	--	--
	--	---
Dilue süpernetant	0,1 ml	--
Her tüpe 30 s ara ile 0,2 ml riboflavin konduktan sonra vorteks ile karıştırılmıştır. Plastik makro küvette 460 nm'de abzorban okunmuştur.		

5.9.2. Lipid Peroksidasyon (LPO) Tayini

LPO ürünü olan malondialdehit (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembemsi rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilir (Ledwozyw ve ark., 1986).

Gerekli Çözeltiler

NaOH (1 M): 4 gram NaOH tartılır, biraz distile suda çözülür, hacmi 100 ml ye distile su ile tamamlanır.

TBA çözeltisi (0.047 M): 500 mg TBA ile 6 ml 1 M lık NaOH ile karıştırılır. Üzerine 69 ml distile su ilave edilir.

Triklorasetik asit (TCA) çözeltisi (1,22 M, 0,6 M HCl deki): 20 ml TCA (%100 g TCA) ile 5 ml HCl (%37 g lık, d=1,19 g/dl lik HCl) karıştırılır ve hacmi distile su ile 100 ml ye tamamlanır.

n-butanol: Orijinal şişesinden kullanılır.

Deneyin Yapılışı

2 tane deney tüpü alınarak numune ve kör olmak üzere işaretlenmiş ve tablo 9’de gösterildiği gibi çalışılmıştır.

Tablo 9. LPO aktivitesi tayini

	Numune	Kör
Doku homojenatı		--
Distile su	--	--
TCA		--
Vortekste karıştırıldıktan sonra 15 dk bekletilmiştir.		
TBA	0,75 ml	--
Vorteks ile karıştırıldıktan sonra 30 dk kaynar su banyosunda inkübe edilmiştir.		
n-butanol	2 ml	1ml

Çözeltilerin ilavesinden sonra deney tüpleri vortekslenmiştir ve 10 dk boyunca 3000 rpm’de santrifüj edilmiştir. 1 ml butanol fazı alınarak 532 nm’de cam küvette köre karşı abzorbanlar not edilmiştir. MDA için saptanmış olan ekstinksiyon kat sayısı ($1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak sonuçlar hesaplanmıştır (Ledwozyw ve ark., 1986).

5.9.3. Total nitrik oksit (NO) tayini

Çalışma prensibi:

Nitrat, vanadyum (III) klorür ile nitrite indirgenir. Nitritle sülfanilamidin asidik ortamda N-(1-Naftil) etilendiamine dihidroklorür ile reaksiyonu sonucu kompleks diazonyum bileşiği oluşur. Oluşan bu renkli kompleks 540 nm’ de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Gerekli Çözeltiler

0,3 M NaOH çözeltisi: 0,6 g NaOH tartılır, bir miktar distile suda çözülür ve üzeri distile su ile 50 ml’ye tamamlanır.

%10’luk ZnSO_4 : 5 g ZnSO_4 ya da 8,9 g $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ tartılır bir miktar distile suda çözülür ve üzeri distile su ile 50 ml’ye tamamlanır.

1 M HCl: 4,20 ml HCl çekilir ve üzeri distile su ile 50 ml’ye tamamlanır.

VCl_3 : 0,4 g VCl_3 bir miktar 1 M HCl de çözülür ve üzeri aynı çözelti ile 50 ml’ye tamamlanır.

%5’ lik HCl: 5,67 ml %37’lik HCl çekilir ve üzeri distile su ile 50 ml’ye tamamlanır.

%2’lik SULF(Sülfanilamid): 0,5 g sülfanilamid tartılır, 25ml %5’lik HCl içerisinde çözülür.

%0,1’lik NEDD(N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklorür): 0,025 g NEDD tartılır. Bir miktar deiyonize suda çözülür ve üzeri deiyonize su ile 25 ml’ye tamamlanır.

Deneyin Yapılışı

Doku homojenatı 4000 rpm’de 10 dk santrifüj edilir. 0,3 ml süpernatant alınır, üzerine 0,3 ml 0,3 M NaOH ilave edilir. Oda sıcaklığında 5 dk beklenir. 0,3 ml %10’luk ZnSO_4 ilave edilir. Vortekste karıştırılır. +4’de 14000 rpm’de 5 dk santrifüj edilir. Üst faz alınır ve +4’de 14000 rpm’de 5 dk santrifüj edilir. İki adet deney tüpü anılır, kör ve numune olarak işaretlenerek tablo 10’da anlatıldığı şekilde çalışılır.

Tablo 10. NO tayini

	Numune	Kör
Deprotenize Sıvı	0,3 ml	--
Distile Su	--	0,3 ml
VCl ₃	0,3 ml	0,3 ml
SULF	0,15 ml	0,15 ml
NEDD	0,15 ml	0,15 ml
30 dk 37 °C’de etüvde inkübe edilmiştir.		

Köre karşı 540 nm’de absorbans kaydedilir. Sonuçlar $53000 \text{ M}^{-1} / \text{cm}^{-1}$ ekstinsiyon katsayısı ile $\mu\text{mol/ L}$ cinsinden hesaplanır (Miranda ve ark., 2001).

5.9.4. Katalaz (CAT) aktivitesi tayini

Çalışma prensibi:

Katalaz enzimi; H_2O_2 ’nin H_2O ’ya dönüşüm reaksiyonunu katalizleyen enzimdir. Bu dönüşüm 240 nm’de abzorbanın azalması ile takip edilebilmektedir. 1 dakikada abzorbanstaki azalma katalaz enzimi aktivitesi ile ilgili olduğu bilinmektedir.

Gerekli Çözeltiler:

Fosfat tamponu (50 mM, pH=7,0): 6,81 g KH_2PO_4 ve 8,90 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ayrı ayrı biraz distile suda çözündürüldükten sonra hacimleri ayrı ayrı distile su ile 1000 ml’ye tamamlanmıştır. KH_2PO_4 ’den 1 hacim $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ’dan 1,5 hacim alınarak ve pH=7’ye ayarlanarak karıştırılmıştır.

H_2O_2 çözeltisi (30 mM) + Fosfat tamponu: Yoğunluğu $d=1,11 \text{ g/ml}$ olan %30 g’lık H_2O_2 çözeltisinden 0,31 ml alınmış ve pH’sı 7 olan 50 mM’lık fosfat tamponu ile 100 ml’ye seyreltilmiştir.

Deneyin Yapılışı:

%10 gramlık doku homojenatı 10 dakika boyunca 4000 rpm’de santrifüj edilmiştir. Süpernatant alınarak 1/10, 1/20 veya 1/40 oranında serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılmıştır.

Numune ve kör olarak işaretlenmiş 2 ayrı deney tüpü alınarak tablo 11’deki gibi çalışılmıştır.

Tablo 11. Katalaz (CAT) aktivitesi tayini

	Numune	Kör
Fosfat tamponu	--	0,2 ml
Dilue süpernatant	0,4 ml	0,4 ml
H ₂ O ₂ çözeltisi + fosfat tamponu	0,2 ml	--

Çözeltiler karıştırıldıktan 1 dk sonra 240 nm’de kuartz küvette abzorbanları okunarak kaydedilmiştir. Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı 0,004 (0,00394) mM⁻¹/ mm⁻¹ göz önüne alınarak hesaplanmıştır (Aebi,1974).

5.9.5. Glutatyon-S-Transferaz (GST) aktivitesi tayini

Çalışma prensibi:

GST aktivitesi tayini, GSH ve 1-kloro-2,4-dinitro-benzenin (CDNB) konjugasyonu ile oluşan ürünün, 340 nm’deki absorbanının spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanır.

Gerekli Çözeltiler:

Sodyum fosfat tamponu (0,2 M, pH= 6,5): 0,534 gram Na₂HPO₄.2H₂O ve 2,3 gram KH₂PO₄ ayrı ayrı biraz distile suda çözülür ve birbirine karıştırılır ve hacim distile su ile 100 ml’ye tamamlanır (hacim 100 ml ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, 1M NaOH ile pH 6,5’e ayarlanır).

Glutatyon (GSH) (60 mM): 1,84 gram glutatyon biraz distile suda çözülür ve hacmi 100 ml’ye tamamlanır.

1-klor-2,4-dinitro-benzen (CDNB) (60 mM): Absolü etanolde taze hazırlanır. 1,22 gram CDNB tartılır ve biraz etanolde çözülür. Sonra hacmi 100 ml’ye tamamlanır.

Deneyin Yapılışı:

%10 gramlık doku homojenti 10 dk boyunca 4000 rpm’de santrifüj edilir. Süpernatant alınır ve 1/40 oranında serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılır. Numune ve kör olarak işaretlenmiş iki tüp alınır ve alınmış ve tablo 12’de anlatıldığı şekilde çalışılır.

Tablo 12. GST tayin yöntemi

	Numune	Kör
Dilue süpernatant	0,05 ml	--
SF veya Distile Su	--	0,05 ml
GSH çözeltisi	0,05 ml	0,05 ml
CDNB çözeltisi	0,05 ml	0,05 ml
Distile su	0,90 ml	0,90 ml
Toplam Hacim	3 ml	3 ml
Fosfat Tamponu	1,5 ml	1,5 ml

Tüm çözeltiler karıştırıldıktan sonra 3 dakika süre (0., 1., 2., 3. dakikalarda) ile karışımın 340 nm’de abzorbanları izlenmiş ve kaydedilmiştir. Abzorbans artışı ile glutatyon ve CDNB’nin konjugasyonu sonucu oluşan ürünü için saptanmış olan ekstraksiyon katsayısı 9,6 mM-1 xcm-1 kullanılarak sonuçlar hesaplanmıştır. Enzimsel konjugasyon sonucundan, enzimsel olmayan konjugasyon değerleri çıkarılmıştır (Habig ve Jacoby, 1981).

5.9.6. Asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi tayini

Çalışma prensibi:

AChE ve butirikolinesteraz, doğal substratları olan asetilkolinin sülfür analogları olan asetil ve butiril-tiyokolinin (AcSch ve BuSch) hidrolizini etkili bir şekilde katalize eder. Hidroliz üzerine, bu substrat analogları asetat (veya butirat) ve tiyokolin üretmektedir. Yüksek reaktif ditiyobisnitro-benzoat (DTNB) iyonu varlığında tiyokolin, 5-tiyo-2 nitrobenzoat anyonunun sarısını oluşturmak için reaksiyona girmektedir.

Gerekli Çözeltiler:

Fosfat tamponu (100 mM pH:7,5): 1070 mg Na₂HPO₄, 295 mg NaH₂PO₄ 80 ml distile suda çözöldürüldükten sonra hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Asetiltiyokolin iyodür (75mM): 41,25 mg asetiltiyokolin iyodür, 1 ml pH=7,5 olan 100 mM Fosfat tamponunda çözödürölmüştür.

DTNB (10mM): 39,6 mg DTNB 10 ml fosfat tamponunda çözdürülmüştür.

Embriyo için homojenat 1/10 oranında seyreltme şeklinde gerçekleştirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. AChE aktivitesi tayini

	Numune
Fosfat Tamponu	0,65 mL
DTNB	0,025 mL
Örnek	0,1 mL
Abzorbanstaki artışın sabitlenmesini beklenir (10 dk)	
Asetiltiyokolin iyodür	0,005 mL

412 nm’de 3 dakika boyunca dakikada bir olarak alınan abzorban değerleri kaydedilmiştir.

Hesaplama: $5,74 \cdot (10^{-4}) \cdot \Delta A / Co$

Co: Dokunun ilk konsantrasyonu(mg/ml)

ΔA : Ortalama abzorban farkı (Ellman ve ark., 1961)

5.9.7. Glutasyon (GSH) Tayini

Çalışma prensibi: Ellman ayracı, 5-5’ ditiyobis 1-2 nitro benzoik asit (DTNB) ile sülfidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli Çözeltiler:

Sodyum sitrat çözeltisi (%1 g): 1 g sodyum sitrat tartılır, biraz distile suda çözülerek hacmi distile su ile 100 ml’ye tamamlanır.

Ellman ayracı (%40 mg DTNB): 40 mg DTNB (5-5’ ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit) tartılır, biraz sodyum sitrat çözeltisinde (%1 g) çözülür. Hacmi % 1 g’lık sodyum sitrat çözeltisi ile 100 ml’ye tamamlanır.

Proteinsizleştirme çözeltisi: 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g etilen diamin tetra asetik asit sodyum tuzu (EDTA-Na), 30 g sodyum klorür ayrı ayrı biraz distile suda çözülür. Hepsi birleştirilir ve hacmi 100 ml’ye distile su ile tamamlanır.

Disodyum fosfat çözeltisi (0.3 M): 4.26 g Na_2HPO_4 veya (5.34 g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$) biraz distile suda çözülür ve hacim distile su ile 100 ml’ye tamamlanır.

Deneyin Yapılışı:

Bir deney tüpüne 0.2 ml doku süpernatantı veya periton sıvısı konur. Vorteks ile karıştırılır. Üzerine 0.3 ml proteinsizleştirme çözeltisinden ilave edilir. Vorteksle karıştırılır. 5 dk oda sıcaklığında bekletilir. 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. Çökelti atılır. Süpernatant alınır. İki tane deney tüpü alınır. Numune ve kör olarak işaretlenerek aşağıdaki gibi çalışılır (Tablo 14).

Tablo 14. Glutasyon (GSH) Tayini

	Numune	Kör
Distile su	--	0,2 ml
Süpernatant	0,2 ml	--
Na ₂ HPO ₄	0,8 ml	0,8 ml
Ellman ayırıcı	0,1 ml	0,1 ml

Tüpler vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dk bekletilir. Köre karşı 412 nm'de absorbanslar kaydedilir. Sonuçlar seyreltme faktörü ve oluşan sarı renkli ürünün 412 nm'de ekstinsiyon katsayısı ($13600/\text{m}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak doku için mg GSH/mg protein cinsinden hesaplanır.

5.10. Gen İfadesi Analizleri

5.10.1. RNA ekstraksiyonu

RNA izolasyonları RNeasy Mini kit ile Qiacube (Qiagen) aleti kullanılarak yapılmıştır. RNA izolasyonu için, embriyolara RLT lizis tamponu eklenerek homojenize edilmiştir. Daha sonra lizata etanol eklenerek RNA'nın RNeasy membranına bağlanabilmesi için gerekli koşullar sağlanmış ve örnekler RNeasy spin kolonuna aktarılmıştır. Total RNA membrana bağlandığında kontaminantların da yıkanması ile RNA elüsyonu RNase-free su içinde gerçekleştirilmiştir. Bağlanma, yıkanma ve elüsyon işlemleri Qiacube (Qiagen) izalasyon cihazı kullanılarak yapılmıştır.

5.10.2. cDNA eldesi

Elde edilen RNA örneklerinden cDNA sentezi, RT2 First Strand Kit (Qiagen) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

5.10.3. RT PCR ile gen ekspresyon analizi

İstenilen genlerin ekspresyonları, 'RT2 SYBR Green master mix' karışımına elde edilen cDNA örneklerinin eklenmesi şeklinde RT-PCR aleti kullanılarak tespit edilmiştir. House keeping gen olarak β -aktin kullanılmıştır. Her bir örnek üçer defa çalışılmıştır.

5.10.4. Delta CT metodu ile veri analizi

Verilerin analizi house keeping gen β -aktin ile normalizasyona dayalı delta delta CT ($\Delta\Delta CT$) metodu kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntem ile PCR'da belirlenen eşik değer döngü sayısı (threshold cycle number=Ct), kontrol ve araştırılan gen için karşılaştırılmıştır. Kontrol (referans) ile incelenecek gen bölgesi arasındaki Ct değer farklılığı housekeeping gen ile normalize edilip $\Delta\Delta Ct$ oranı belirlenerek bulunmuştur. 'Housekeeping' genler tüm çekirdekli hücrelerde aktif olarak bulunan genlerdir ve bunlara spesifik primerlerle amplifiye edilerek belirlenmektedirler. Bu amaçla kullanılan gen bölgeleri arasında β -aktin, albumin, β -globin, 40 hipoksantin fosforibozil transferaz sayılabilir. Bu tez çalışmasında house keeping gen olarak β -aktin kullanılmıştır. Karşılaştırmalı Ct metodu aynı zamanda $2^{-[\Delta\Delta Ct]}$ olarak bilinmektedir.

5.11. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi One-Way Anova sonrası Post Hoc Tukey Çoklu Karşılaştırma Analizi kullanılarak Graph Pad Prism 9 Software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) istatistik programı ile yapılmıştır. Sonuçlar Ortalama $\pm$ Standart Sapma şeklinde verilmiş ve $p<0,05$ anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

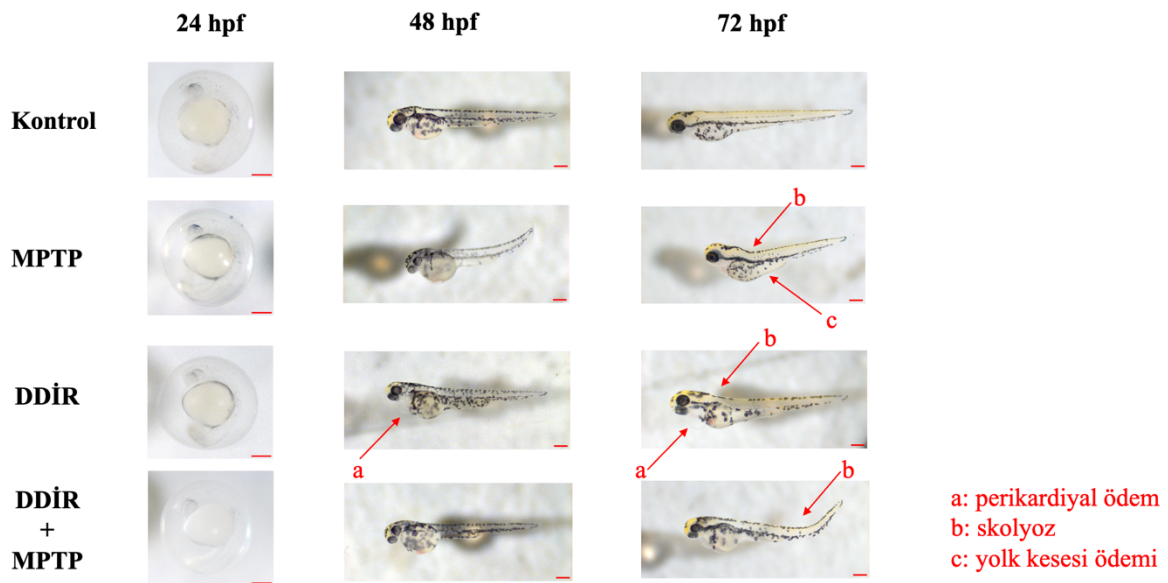
6. BULGULAR

6.1. Radyasyon Maruziyetine Ait Bulgular

OSL dozimetrelerin tespit ettiği radyasyon maruziyeti mSv cinsinden ortalama değer olarak hesaplanmıştır. 0,08 sn ekspozur süresinde DDİR ve DDİR+MPTP gruplarında x ışını maruziyetine bağlı absorbe edilen vücut dozu 7,17 mSv olarak belirlenmiştir.

6.2. Gelişimsel Parametrelere Ait Bulgular

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP maruziyet gruplarındaki zebra balığı embriyolarında fertilizasyon sonrası 24 hpf, 48 hpf ve 72 hpf’de izlenen malformasyonlar Şekil 5’te gösterilmiştir. MPTP maruziyet grubunda 72 hpf’de sıklıkla yolk kesesi ödemi ve skolyoza dair bulgulara rastlanmıştır. DDİR maruziyet grubunda ise 48 hpf’de perikardiyal ödem ve 72 hpf’de perikardiyal ödem ve skolyoz izlenmiştir. DDİR+MPTP grubunda 72 hpf’de skolyoza rastlanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Kontrol ve maruziyet gruplarında zebra balığı embriyolarında izlenen malformasyonlar

a: perikardiyal ödem; b: skolyoz; c: yolk kesesi ödemi

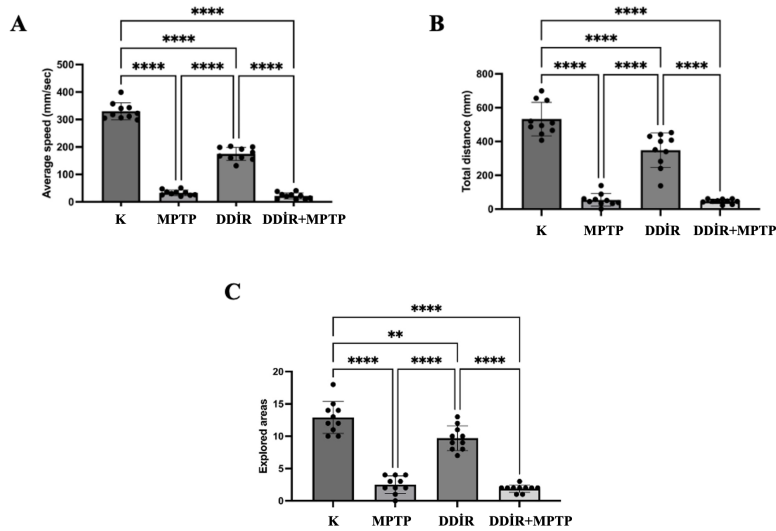
K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.3. Grupların Davranış Analizi Sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP maruziyet gruplarındaki zebra balığı embriyolarının davranış analiz sonuçları şekil 8A, B, C’de verilmiştir. Ortalama hız, kontrol grubuna oranla MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP maruziyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma göstermiştir ($p<0,0001$). Ayrıca MPTP ve DDİR+MPTP gruplarında DDİR grubuna oranla ortalama hızda anlamlı derecede azalma izlenmiştir ($p<0,0001$) (Şekil 8A).

Katedilen mesafe, kontrol grubuna oranla MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP maruziyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma göstermiştir ($p<0,0001$). Ayrıca MPTP ve DDİR+MPTP gruplarında DDİR grubuna oranla ortalama hızda anlamlı derecede azalma izlenmiştir ($p<0,0001$) (Şekil 8B).

Keşif oranları, kontrol grubuna oranla MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP maruziyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma göstermiştir (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,01$; $p<0,0001$). Ayrıca MPTP ve DDİR+MPTP gruplarında DDİR grubuna oranla ortalama hızda anlamlı derecede azalma izlenmiştir ($p<0,0001$) (Şekil 8C).



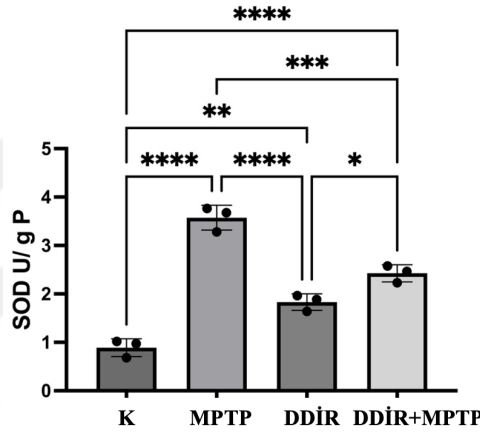
Şekil 8. Kontrol ve maruziyet gruplarında ortalama hız (A), katedilen mesafe (B) ve keşif oranlarının (C) karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.4. Biyokimyasal Parametrelere Ait Sonuçlar

6.4.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarının süperoksit dismutaz (SOD) analizlerinin verileri Şekil 9'da verilmiştir. Buna göre SOD aktivitesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış göstermiştir (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,01$; $p<0,0001$). MPTP grubu ile karşılaştırıldığında DDİR grubu ve MPTP+DDİR grubunda SOD değerlerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,001$). DDİR grubu ile karşılaştırıldığında DDİR+MPTP grubunda SOD aktivitesinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,05$).

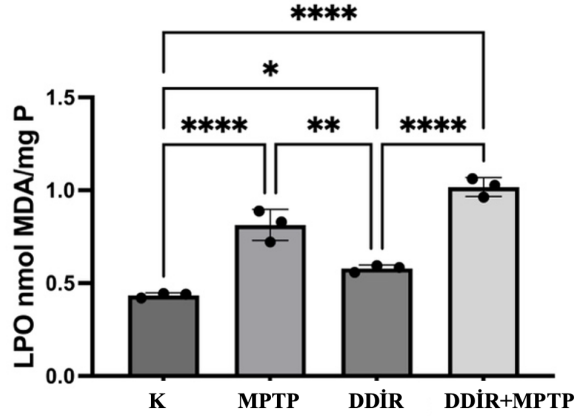


Şekil 9. Kontrol ve maruziyet gruplarında SOD aktivitelerinin karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.4.2. Lipit peroksidasyon analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarının lipit peroksidasyon (LPO) analizlerinin sonuçları Şekil 10'da izlenmektedir. Buna göre LPO değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış göstermiştir (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,05$; $p<0,0001$). DDİR grubu ile karşılaştırıldığında MPTP grubu ve MPTP+DDİR grubunda LPO değerlerinde anlamlı derecede artış görülmüştür (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,0001$).

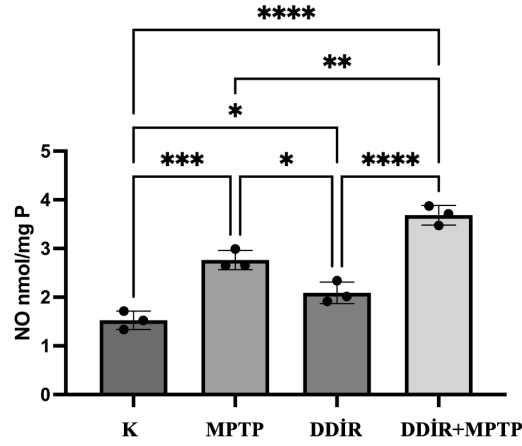


Şekil 10. Kontrol ve maruziyet gruplarında LPO sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.4.3. Nitrik oksit analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarının nitrik oksit (NO) analizlerinin sonuçları Şekil 11’de izlenmektedir. Buna göre NO değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış göstermiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,05$; $p<0,0001$). MPTP grubu ile karşılaştırıldığında DDİR grubu NO değerlerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p<0,05$). DDİR grubu ile karşılaştırıldığında DDİR+MPTP grubunda NO değerlerinde anlamlı derecede artış görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$).

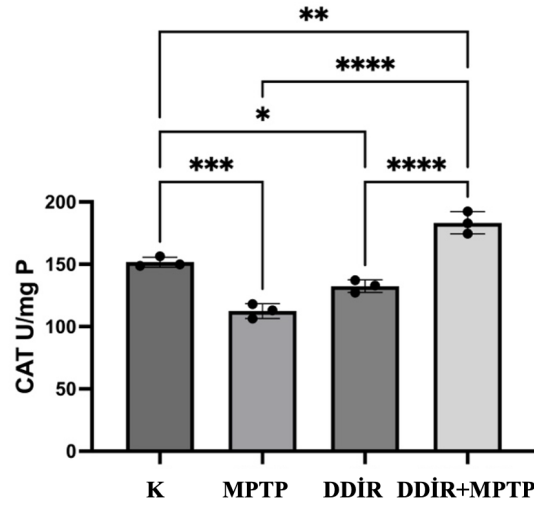


Şekil 11. Kontrol ve maruziyet gruplarında NO sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.4.4. Katalaz analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve MPTP+DDİR gruplarının katalaz (CAT) analizlerinin sonuçları Şekil 12’de izlenmektedir. Buna göre CAT aktivitesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MPTP ve DDİR gruplarında anlamlı derecede azalma göstermiştir (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,05$). CAT aktivitesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DDİR+MPTP grubunda anlamlı derecede artış göstermiştir ($p < 0,01$). DDİR+MPTP grubu ile karşılaştırıldığında MPTP ve DDİR grubu CAT aktivitelerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p < 0,0001$).

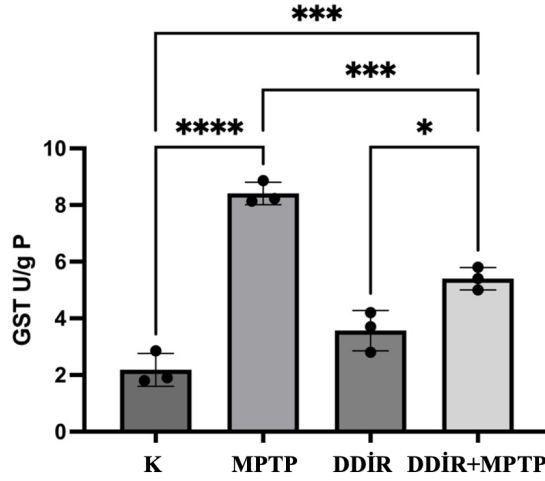


Şekil 12. Kontrol ve maruziyet gruplarında CAT aktivitelerinin karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.4.5. Glutasyon-s-transferaz analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve MPTP+DDİR gruplarının glutasyon-s-transferaz (GST) analizlerinin sonuçları Şekil 13'te izlenmektedir. Buna göre GST aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPTP ve DDİR+MPTP grubunda anlamlı derecede artış göstermiştir ($p < 0,0001$; $p < 0,001$). MPTP grubu ile karşılaştırıldığında DDİR+MPTP grubu GST aktivitelerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p < 0,001$). DDİR grubu ile kıyaslandığında DDİR+MPTP grubu GST aktivitelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p < 0,05$).

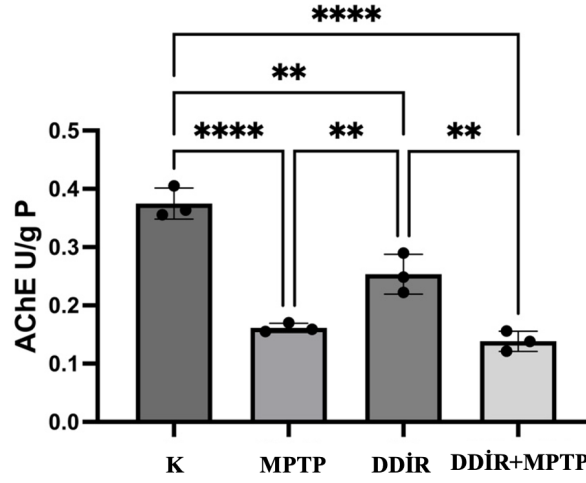


Şekil 13. Kontrol ve maruziyet gruplarında GST aktivitelerinin karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.4.6. Asetilkolin esteraz analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve MPTP+DDİR gruplarının asetilkolin esteraz (AChE) analizlerinin sonuçları Şekil 14’de izlenmektedir. Buna göre AChE aktivitesi kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede azalma göstermiştir (sırasıyla $p < 0,0001$; $p < 0,01$; $p < 0,0001$). DDİR grubu ile karşılaştırıldığında MPTP ve DDİR+MPTP grubu AChE aktivitelerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p < 0,01$).

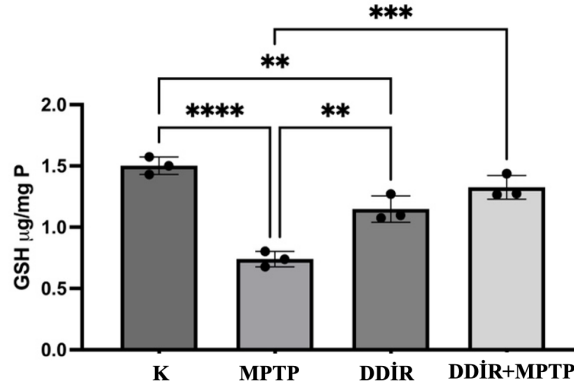


Şekil 14. Kontrol ve maruziyet gruplarında AChE aktivitelerinin karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.4.7. Glutasyon analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve MPTP+DDİR gruplarının glutasyon (GSH) analizlerinin sonuçları Şekil 15'te izlenmektedir. Buna göre GSH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPTP ve DDİR gruplarında anlamlı derecede azalma göstermiştir (sırasıyla $p < 0,0001$; $p < 0,01$). MPTP grubu ile karşılaştırıldığında DDİR ve DDİR+MPTP grubu GSH değerlerinde anlamlı derecede artış görülmüştür (sırasıyla $p < 0,01$; $p < 0,001$).



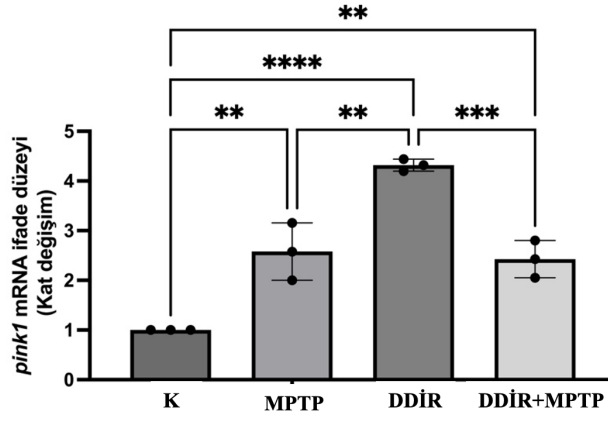
Şekil 15. Kontrol ve maruziyet gruplarında GSH sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye x ışını maruziyeti; DDİR+MPTP: 0,08 saniye x ışını+ 800 μ M MPTP maruziyeti.

6.5. Gen İfadesi Analiz (RT-PCR) Sonuçları

6.5.1. *pink1* mRNA ifade analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarının *pink1* mRNA ifade analizi sonuçları Şekil 16'da izlenmektedir. Buna göre *pink1* mRNA ifadelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarında anlamlı derecede artış izlenmiştir (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,0001$; $p<0,01$). MPTP ve DDİR+MPTP grupları ile karşılaştırıldığında DDİR grubu *pink1* mRNA ifadelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,001$).

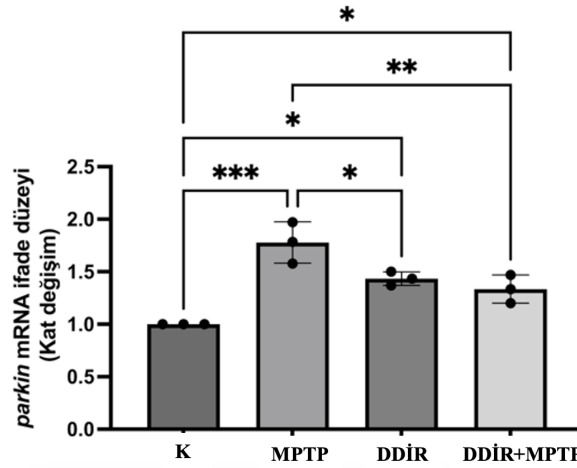


Şekil 16. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen *pink1* ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.

Deneyler üçer tekrarlı yapılmış olup housekeeping gen olarak beta aktin kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye X-ışını maruziyeti; MPTP+DDİR: 800 μ M MPTP ve 0,08 saniye X-ışını maruziyeti.

6.5.2. *parkin* mRNA ifade analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarının *parkin* mRNA ifade analizi sonuçları Şekil 17’de izlenmektedir. Buna göre *parkin* mRNA ifadeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarında anlamlı derecede artış izlenmiştir (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,05$). DDİR ve DDİR+MPTP grupları ile karşılaştırıldığında MPTP grubu *parkin* mRNA ifadelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür (sırasıyla $p < 0,05$; $p < 0,01$).

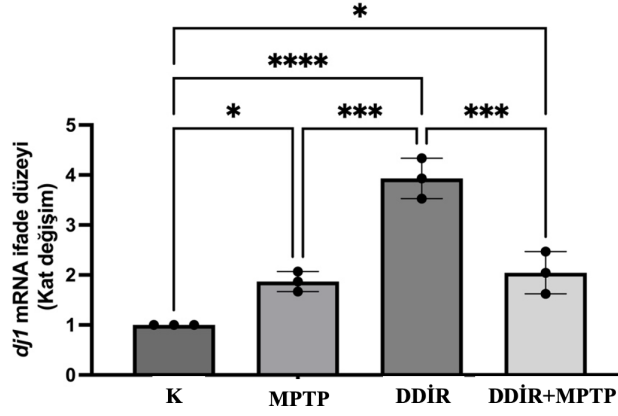


Şekil 17. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen *parkin* ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.

Deneyler üçer tekrarlı yapılmış olup housekeeping gen olarak beta aktin kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye X-ışını maruziyeti; MPTP+DDİR: 800 μ M MPTP ve 0,08 saniye X-ışını maruziyeti.

6.5.3. *djl* mRNA ifade analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarının *djl* mRNA ifade analizi sonuçları Şekil 18’de izlenmektedir. Buna göre *djl* mRNA ifadeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarında anlamlı derecede artış izlenmiştir (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$; $p<0,05$). MPTP ve DDİR+MPTP grupları ile karşılaştırıldığında DDİR grubu *djl* mRNA ifadelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,001$).

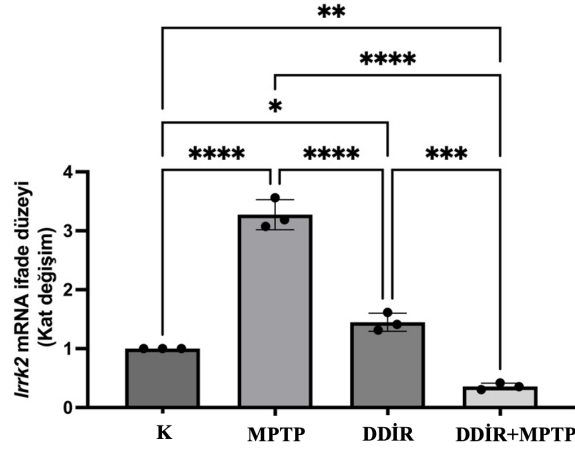


Şekil 18. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen *dj1* ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.

Deneyler üçer tekrarlı yapılmış olup housekeeping gen olarak beta aktin kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye X-ışını maruziyeti; MPTP+DDİR: 800 μ M MPTP ve 0,08 saniye X-ışını maruziyeti.

6.5.4. *lrrk2* mRNA ifade analizi sonuçları

Kontrol, MPTP, DDİR ve DDİR+MPTP gruplarının *lrrk2* mRNA ifade analizi sonuçları Şekil 19'da izlenmektedir. Buna göre *lrrk2* mRNA ifadeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPTP ve DDİR gruplarında anlamlı derecede artış izlenmiştir (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,05$). *lrrk2* mRNA ifadelerinde DDİR+MPTP grubunda, kontrol, MPTP ve DDİR gruplarına oranlı anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p<0,01$; $p<0,0001$; $p<0,001$). DDİR grubu ile karşılaştırıldığında MPTP grubu *lrrk2* mRNA ifade düzeyinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,0001$).



Şekil 19. Grupların gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ölçülen *lrrk2* ifadeleri kat değişiklikleri grafiği.

Deneyler üçer tekrarlı yapılmış olup housekeeping gen olarak beta aktin kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; MPTP: 800 μ M MPTP maruziyeti; DDİR: 0,08 saniye X-ışını maruziyeti; MPTP+DDİR: 800 μ M MPTP ve 0,08 saniye X-ışını maruziyeti.

6. TARTIŞMA

İyonize radyasyon grubunda yer alan x ışınları, dış hekimliğinde diagnostik amaçlarla düşük dozlarda sıklıkla kullanılmaktadır. İyonize radyasyona maruz kalan hücrelerde DNA molekülünde birtakım değişiklikler yoluyla mutajenik etkiler oluşabilmektedir. Radyasyon hasarı tamir mekanizmalarıyla onarılabılır veya bazı durumlarda hasarlı hücrelerin kontrolsüz bölünme özelliği ile kanser meydana gelebilmektedir (Uzal ve Çaloğlu, 2002; Srinivas ve ark., 2017).

Radyasyonun dokular tarafından absorpsiyonu sonrası serbest radikallerde artış ile oksidatif stres meydana gelmekte ve hücrelerde birçok hasar oluşmaktadır. Embiyonel veya fetal dönemde yüksek mitotik aktiviteye sahip hücreler iyonize radyasyon gibi çevresel faktörlere karşı daha duyarlıdır (Williams ve Fletcher, 2010). Hamilelik döneminde düşük veya yüksek dozlarda radyasyona maruziyet geliştirmekte olan fetüs ve fetüse ait dokular için mutajenik, teratojenik ve kanserojenik etkiler ile canlının gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Zareen ve ark., 2009; Altıntaş ve ark., 2012). Radyasyonun etkilerinin incelenmesi için insanla genom yapı benzerliği yüksek olan hayvan modelleri kullanılmaktadır (Driscoll ve ark., 1990). Literatürde özellikle düşük doz iyonize radyasyonun geliştirmekte olan hücreler üzerinde moleküler düzeylerde etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Çevresel faktörler arasında yer alan nörotoksinlerin de geliştirmekte olan embriyoya teratojenik etkileri bulunmaktadır. 1-Metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropidin (MPTP), lipofilik yapıda olmasından dolayı kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen ve Parkinson modeli (PD) oluşturmak için kullanılan bir nörotoksindir (Langston ve ark., 1984). MPTP maruziyeti oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına neden olmaktadır (Breton ve ark., 2021).

Zebra balıklarının derileri ve solungaçlarının çevrelerindeki ortamda bulunan maddelere geçirgenlik göstermesi, zebra balığı embriyolarının toksikoloji araştırmaları için uygun bir deneysel omurgalı sistemi olarak yararlılığını ortaya koymaktadır (Behra ve ark., 2004). Ayrıca zebra balığında insan genlerinin %76'sının ortologlarının bulunması, zebra balığını genetik çalışmalarda tercih edilen bir model haline getirmektedir (Howe ve ark., 2013; Karaman ve ark., 2020).

Mevcut tez çalışmasında periapikal röntgen cihazı kaynaklı düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP nörotoksin maruziyeti zebra balığı embriyoları üzerinde incelenmiştir.

Literatürde x ışını maruziyetinin zebra balığı embriyoları gelişimi üzerine etkilerini inceleyen araştırmalar mevcuttur (Zhou ve ark., 2014; Zhou ve ark., 2015; Gan ve ark., 2019; Ribeiro Santos-Rasera ve ark., 2022; Karagöz ve ark., 2023; Kollayan ve ark., 2024). Bu araştırmalardan birinde x ışını maruziyeti sonrası zebra balığı embriyolarında yolk kesesi ödemi, perikardiyal ödem ve skolyoz bulguları izlenmiştir (Kollayan ve ark., 2024). Bu tez çalışmasında da benzer şekilde x ışını maruziyetinde yolk kesesi ödemi, perikardiyal ödem ve skolyoz bulguları gözlenmiştir.

Üstündağ ve ark. (2022) zebra balığı embriyolarında yaptıkları çalışmada, perikardiyal ödem bulguları ile MPTP nörotoksitesinin embriyonel gelişim üzerinde etkileri olduğunu bildirmişlerdir (Üstündağ ve ark., 2022). Bu tez çalışmasında da MPTP maruziyetinde zebra balığı embriyolarında perikardiyal ödem izlenmiştir.

İyonize radyasyon veya toksinler gibi çevresel faktörler, embriyonel veya fetal dönemde oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına yol açarak serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Hücre zarı ve hücre içi organellerin membranlarında bulunan lipitler, serbest radikal hasarına karşı oldukça hassastır. Lipitler ile reaksiyona giren serbest radikaller, lipit peroksidasyonuna (LPO) neden olarak zararlı etkilere yol açabilir. Lipit peroksidasyonu, toksik yan ürünlerin oluşmasına yol açar. Bu yan ürünler ikinci haberciler gibi hareket ederek üretildiği alandan uzak bir bölgede etkilerini gösterebilmekte ve hücrenin fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Devasagayam ve ark., 2003). Literatürde iyonize radyasyon veya toksinler gibi çevresel faktörlerin lipit peroksidasyon düzeyine etkisini inceleyen araştırmaların birinde, sıçanlarda 3 Gy x ışınına maruz kalmanın bir sonucu olarak LPO seviyelerinde artış gözlenmiştir (Nishi ve ark., 1986).

Yardımcı ve ark. (1996) sıçanlarda 5 Gy gama radyasyonun LPO düzeylerine etkisini inceledikleri çalışmalarında gama radyasyonu uygulanan grupta kontrol grubuna oranla LPO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış izlenmiştir (Yardımcı ve ark., 1996).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir başka araştırmada, Şimşek ve ark. (2017) radyasyon ve LPO seviyeleri arasındaki ilişkiye propolisin etkilerini incelemiştir. Araştırmada sıçanlardan 6 Gy

gama radyasyon uygulaması sonrası alınan kan örneklerinde oksidatif stres parametreleri incelenmiştir. Radyasyon grubunda kontrol grubuna oranla LPO seviyelerinde artış bildirilmiştir (Şimşek ve ark., 2017).

Kobay kemirgenler üzerinde yapılan bir araştırmada ise cep telefonu kaynaklı 900 MHz radyasyonun LPO seviyelerine etkileri değerlendirilmiş radyasyon grubunda kontrol grubuna oranla LPO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış izlenmiştir (Cellat & Kılıçalp, 2010).

Bu tez çalışmasında da yukarıdaki çalışmaların verileri ile uyumlu olarak düşük doz iyonize radyasyon maruziyeti sonrası zebra balığı embriyolarında kontrol grubuna oranla artmış LPO seviyeleri gözlemlenmiştir.

Ma ve ark. (2012) erkek sıçan testislerinde sinkrotron radyasyon maruziyetinin etkilerini gözlemlemek amacı ile yaptıkları araştırmalarında, testislerin 0,5 Gy, 1,3 Gy; 4 Gy ve 40 Gy sinkrotron radyasyona maruz bırakılmasının ışınlamadan bir gün sonra değerlendirilen dokuların lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde artırmadığını veya azaltmadığını bildirmişlerdir (Ma ve ark., 2012).

Karagöz ve ark. (2023) ile Kollayan ve ark. (2024) fakültemiz Zebra Balığı Laboratuvarı'nda yaptıkları çalışmalarında, düşük doz x ışını maruziyetinin LPO seviyelerinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (Karagöz ve ark., 2023; Kollayan ve ark., 2024). Mevcut tez çalışmasının LPO bulguları, bu araştırmacıların bulgularıyla uyumlu bulunmuştur. Radyasyon maruziyeti sonucunda oluşan serbest radikallerin dokularla reaksiyona girerek LPO, DNA hasarları ve enzim inaktivasyonuna neden olarak radyasyon hasarına aracılık ettiği düşünülmektedir.

Bir nörotoksin olan MPTP, memeli orta beyinde dopaminerjik nöronların seçici kaybına neden olarak Parkinson hastalığına özgü semptomları ortaya çıkarır (Unal ve Emekli-Alturfan 2019). Memelilerin aksine, zebra balığı orta beyinde bir dopaminerjik sisteme sahip değildir. Bunun yerine, dopamin taşıyıcısını ifade eden nöronların ana popülasyonu diensefalonun arka tüberkülünde bulunur. Yapılan bir çalışmada, MPTP maruziyetinin zebra balığı embriyolarının diensefalondaki dopaminerjik hücre sayısında belirgin bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Lam ve ark., 2005). MPTP, monoamin oksidaz-B tarafından metabolize edildiğinde, nihai toksik ajan olarak 1-Metil-4- fenilpiridinyum (iyon) (MPP+) dönüşümü gerçekleşmekte ve

MPP+ hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açmaktadır. Deneyisel modellerde MPP+ ile indüklenen serbest radikallerin LPO'ya neden olarak dopaminerjik nöronların tahribatına yol açtığı farklı çalışmalarda ile gösterilmiştir.

Corongiu ve ark. (1987) MPTP uygulanan farelerde LPO seviyelerini inceledikleri araştırmalarında, lipid peroksidasyonunun birincil ürünlerinin MPTP uygulanan hayvanlarda tespit edilemediğini gözlemlemişlerdir (Corongiu ve ark., 1987).

Cansız ve ark. (2022) MPTP maruziyetinde morfinin olası nöroprotektif etkilerini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında zebra balığı embriyolarına 24 hpf'de MPTP (800 μ M), MPTP + 100 μ M morfin ve MPTP + 200 μ M morfin uygulandıktan sonrası 96 hpf'ye kadar gelişimsel parametreler ve oksidan-antioksidan parametreler biyokimyasal yöntemlerle analiz edilmiştir. Zebra balığı embriyolarında MPTP maruziyeti sonrası LPO düzeylerinin ilk defa incelendiği bu çalışmada, MPTP maruziyeti sonrası LPO seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca MPTP maruziyeti öncesi yüksek doz morfin uygulanan grupta diğer gruplara oranla LPO seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Bu verilerin morfinin artan LPO seviyeleri ile otofajiyi indükleme rolünü desteklediği olarak yorumlanmıştır (Cansız ve ark., 2022). Bu tez çalışmasında zebra balığı embriyolarına 24 hpf'de 800 μ M MPTP uygulanmış ve 72 hpf'de deney sonlandırılmış, MPTP maruziyet grubunda kontrol grubuna oranla LPO seviyelerinde artış izlenmiştir. Cansız ve ark.'ın (2022) MPTP maruziyet grubu bulguları ile bu tez çalışmasındaki bulgular arasındaki farklılığın deneyin sonlandırılma saatindeki farklılıktan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca 96 hpf'de zebra balığı embriyolarında antioksidan savunma sisteminin daha aktif olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, MPTP kaynaklı nöropatolojilerde kurkuminin nöroprotektif etkinliği değerlendirilmiştir. Hem MPTP hem de MPTP ile birlikte kurkumin grubuna 24 saatlik düzenli aralıklarla 7 gün boyunca art arda MPTP intraperitoneal olarak uygulanmıştır. MPTP ile birlikte kurkumin grubunda MPTP'den 1 saat önce ek olarak kurkumin intraperitoneal olarak verilmiştir. Kontrol farelerine ise tedavi süresince benzer zaman aralıklarında salin (%0,9 NaCl) uygulanmıştır. MPTP maruziyeti ile LPO seviyelerinde artış izlenmiştir. Kurkuminin MPTP ile muamelesinde ise kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan LPO seviyeleri izlenmiştir. Bu da MPTP kaynaklı parkinsonizm patolojisinde artan LPO seviyelerinin nörotoksik etki yarattığını belgelemekte ve kurkuminin MPTP kaynaklı nöropatolojilerde nöroprotektif etkinliğini göstermektedir (Xia ve ark., 2016). Mevcut tez

alışmasında MPTP maruziyet grubundaki LPO seviyeleri Xia ve ark. 'ın (2016) bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

Kojima ve ark.'ın (1998) düşük doz gama ışını radyasyonunun fare beyindeki antioksidan kapasiteye ve MPTP kaynaklı beyin hasarına etkisini inceledikleri araştırmasında, kontrol, tek başına MPTP maruziyet grubu, MPTP maruziyetinden bir saat önce ve bir saat sonra uygulanan melatonin grubu ve MPTP maruziyetinden bir saat önce uygulanan düşük doz (50 cGy) gama radyasyon maruziyet grupları oluşturulmuştur. Deney MPTP maruziyetinden 4 saat sonra sonlandırılmış ve biyokimyasal parametreler incelenmiştir. LPO seviyeleri incelendiğinde MPTP maruziyeti LPO seviyesini kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmıştır. MPTP maruziyeti öncesi gama radyasyon veya melatonin uygulanmasının ise LPO seviyelerindeki artışı baskıladığı ve sonuçların tek başına MPTP maruziyeti ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (Kojima ve ark., 1998). Bu tez çalışmasında da LPO seviyelerinde MPTP maruziyet grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. MPTP öncesinde uygulanan düşük doz x ışını maruziyetinde ise LPO seviyeleri Kojima ve ark. (1998) bulgularından farklı olarak kontrol ve tek başına MPTP maruziyet grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Sonuçlardaki bu farklılığın uygulanan iyonize radyasyon cinslerinin aynı olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kojima ve ark. (1998) ve Xia ve ark. (2016) yaptıkları çalışmalarda MPTP maruziyetine farklı maddelerin nöroprotektif etkilerini deney hayvanları üzerinde incelemişlerdir. Her iki çalışmada da MPTP maruziyeti öncesi farklı maddeler uygulanmış ve bu maddelerin LPO seviyeleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bulgular incelendiğinde nöroprotektif olarak değerlendirilen maddeler MPTP maruziyeti öncesinde uygulandığında LPO seviyelerinde tek başına MPTP maruziyet grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur.

Bu tez çalışmasında ayrıca MPTP maruziyeti öncesi uygulanan düşük doz iyonize radyasyon grubunda tek başına radyasyon grubuna oranla LPO'da dramatik ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiş, bu da radyasyona maruz kalan zebra balığı embriyolarında ilave MPTP maruziyetinin LPO'yu artırarak ve oksidatif stresi güçlendirdiğini göstermektedir.

Asetilkolin esterase (AChE) enzimi asetilkolini hidrolize ederek kolin ve esterase oluşumunu sağlamaktadır. Bu enzim aktivitesinde bozukluk olması sonucunda asetilkolin artışı meydana gelmekte ve biriken asetilkolin kas kasılmasında artış, titreme gibi fonksiyonların oluşumuna

sebeptir (Klaassen, 1985; Dökmeci & Dökmeci, 2005; Saydam ve ark., 2006). AChE enzim aktivitesini etkileyen durumlar ile lokomotor fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, Othman ve ark. (2017) prenatal dönemdeki sıçanların radyofrekans maruziyeti ile postnatal gelişim ve davranışlarını incelemiştir. Gebelik boyunca sıçanlara günlük 2 saat 2450 MHz radyasyon uygulanmıştır. Doğum sonrası belirli dönemlerde fiziksel ve nörogelişimsel durumları, motor gelişimleri ve AChE aktiviteleri değerlendirilmiştir. Radyasyon maruziyetinin AChE aktivitesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Othman ve ark., 2017). Mevcut tez çalışmasında ise yukarıda bahsedilen araştırmadan farklı olarak düşük doz iyonize radyasyon uygulanan zebra balığı embriyoları AChE aktivitelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir.

Sharma ve ark. (2019)'ın mikrodalga radyasyonu uygulanan sıçanlar ile yaptıkları çalışmada oksidatif strese artış ve AChE aktivitelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir (Sharma ve ark., 2019).

Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada elektromanyetik radyasyon ve AChE aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sıçanlar günlük 1, 2, 4 saat olmak üzere 900 Mhz EM radyasyona maruz bırakılmış ve 90 gün sonunda da sıçanların oksidatif stres parametreleri ile AChE seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda EM radyasyonun oksidatif stres ve DNA hasarına ayrıca AChE aktivitesinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (Sharma ve Shukla, 2020).

Bu tez çalışmasında da Sharma ve ark. (2019) ve Sharma ve Shukla (2020) bulguları ile uyumlu olarak radyasyon uygulanan zebra balığı embriyoları AChE aktivitelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlemlenmiştir.

Cansız ve ark. (2022) zebra balığı embriyolarının MPTP maruziyeti sonrasında AChE aktiviteleri, oksidan-antioksidan sistem yanıtları ve lokomotor aktiviteleri inceledikleri çalışmalarında MPTP'ye maruz bırakılan zebra balıklarında AChE aktivitesinde azalmaya lokomotor aktivitede azalmanın eşlik ettiği bildirilmiştir (Cansız ve ark. 2022). Mevcut tez çalışmamızın sonuçları bu araştırmaya paralellik göstermektedir.

Fakültemiz Zebra Balığı Laboratuvarında yapılan bir doktora tezi çalışmasında farklı sürelerde düşük doz x ışını maruziyeti ile AChE seviyeleri arasındaki ilişkiyle birlikte lokomotor aktivite

araştırılmış, x ışını maruziyet süresinin artışı ile AChE seviyelerindeki azalmaya lokomotor aktivitedeki azalmanın eşlik ettiği gözlenmiştir (Kollayan ve ark. 2024). Mevcut tez araştırmasında tüm maruziyet gruplarında kontrol grubuna oranla AChE seviyelerinde ve lokomotor aktivitede istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Locomotor aktivite ile AChE seviyelerinin düşüşü düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP nörotoksininin kolinerjik fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca MPTP maruziyeti öncesi radyasyon uygulanan grupta tek başına radyasyon uygulanan gruba oranla lokomotor aktivite ile AChE seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı izlenmiş bu da radyasyona maruz kalan zebra balığı embriyolarında ilave MPTP maruziyetinin oksidatif stresi şiddetlendirdiğini düşündürmektedir.

Nitrik oksit (NO) fizyolojik şartlarda vazodilatör, antioksidan ve metabolik regülatör özelliklere sahip bir gazdır. Ancak, NO çeşitli stres koşullarında serbest radikal işlevi görerek oksidatif stres oluşumunda rol oynayabilir. Literatürde oksidatif stres ve NO seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, farelerde 50 Gy x-ışını maruziyeti sonrasında NO seviyeleri in vivo olarak belirli aralıklarla ölçülmüştür. Maruziyetten 3 saat sonra NO seviyelerinde artış meydana gelmiş 5. saatte ise NO seviyeleri maksimum düzeye ulaşmıştır (Nakagawa ve ark., 2001).

Dede ve ark.'ın (2009) araştırmasında, tavşanlarda x ışını maruziyeti sonrası serum nitrik oksit seviyeleri değerlendirilmiştir. Tavşanlar vitamin takviyeli, mineral takviyeli ve herhangi bir takviye almayan olmak üzere üç gruba ayrılmış, dört hafta sonunda serum NO oksidasyon ürünlerden nitrat ve nitrit seviyeleri incelenmiştir. Daha sonra 500 rad x ışını uygulanmış ve NO oksidasyon ürünleri değerlendirilmiştir. X ışını uygulanan tavşanlarda kontrol grubuna oranla NO oksidasyon ürünlerinde anlamlı derecede artış görüldüğünü vitamin takviyesinin oksidasyon ürünlerinde anlamlı derecede düşüşe sebep olduğu ve mineral takviyesinin bu ürünlerde değişiklik gelişmesine sebep olmadığını saptamışlardır (Dede ve ark., 2009).

Bir başka çalışmada, 900 MHz elektromanyetik radyasyon uygulanan farelerin böbrek dokusu NO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile birlikte oksidatif stres meydana geldiği bildirilmiştir (Cellat & Kılıçalp, 2010).

Ahlatçı ve ark. (2013)'ın sıçan beyindeki NO seviyeleri ve iyonize radyasyon arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında 5 Gy gama radyasyon maruziyeti sonrası NO seviyelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış izlenmiştir (Ahlatçı ve ark, 2013).

Bu tez çalışmasında da yukarıda bahsedilen radyasyon maruziyeti ve NO seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalar ile benzer şekilde düşük doz iyonize radyasyon maruziyeti sonrası zebra balığı embriyoları NO seviyelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir.

Oksidatif stres ve düşük doz iyonize radyasyon arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada dental panoramik röntgen cihazı kullanılarak zebra balığı embriyoları üzerinde incelemeler yapılmıştır. Zebra balığı embriyoları kontrol, standart moddan çıkan (5,5 sn ekspozur süresi) ve pedodontik moddan çıkan x-ışını (4,8 sn ekspozur süresi) gruplarına ayrılmış, maruziyet dozları ölçmek için OSL dozimetreleri kullanılmıştır. Standart mod ve pedodontik mod için ortalama radyasyon dozları sırasıyla 7,83 mSv ve 5,83 mSv olarak ölçülmüştür. Döllenmeden 96 saat sonra embriyolarda NO seviyeleri ölçüldüğünde SPE grubunda daha belirgin olacak şekilde her iki x ışını maruziyet grubunda da NO'nun arttığı belirlenmiştir (Karagöz ve ark., 2023)

Kollayan ve ark. (2024) zebra balığı embriyolarında düşük doz x-ışını radyasyonunun etkilerini incelediği çalışmasında zebra balığı embriyolarında 72 hpf'de tüm maruziyet gruplarında alınan x ışını dozu ile oranlı olarak NO seviyelerinde artış meydana geldiğini gözlemlemişlerdir (Kollayan ve ark., 2024). Bu tez çalışmasının bulguları Karagöz ve ark. (2023) ve Kollayan ve ark. (2024) bulguları ile uyumlu olarak düşük doz iyonize radyasyona maruz kalan zebra balığı embriyolarında NO seviyelerinin arttığını göstermiştir.

Literatür incelendiğinde iyonize radyasyonun deneysel düzeyde değerlendirildiği araştırmaların büyük bir kısmında yüksek dozda radyasyona maruziyetin incelendiği görülmüştür. Diş hekimliğinde kullanılan düşük dozların incelendiği ilk araştırmalar fakültemiz Zebra Balığı Laboratuvarında Karagöz ve ark. 2023 ve Kollayan ve ark., 2024 tarafından yapılan çalışmalardır. Mevcut tez çalışmasının bulguları düşük doz iyonize radyasyonun kullanıldığı bu önceki araştırmalarla karşılaştırılmış ve uyumlu bulunmuştur.

Parkinson hastalığında oksidatif stres hipotezine göre, NO, dopaminerjik nöronlara zarar verebilen çevresel faktörlerden biridir (Jackson-Lewis ve Smeyne 2005). Deneysel Parkinson hastalığı modeli oluşturmak için kullanılan MPTP nörotoksini ile NO seviyeleri arasındaki ilişki inceleyen çalışmalar mevcuttur. Zebra balığı embriyolarında MPTP maruziyeti sonrası NO düzeylerinin incelendiği bir araştırmada, MPTP maruziyeti sonrası artmış NO seviyeleri gözlemlenmiştir (Cansız ve ark., 2022). Mevcut tez çalışmasının bulguları MPTP ve düşük doz iyonize radyasyon maruziyetinde kontrol grubuna oranla NO seviyelerinin istatistiksel olarak

anlamalı bir şekilde arttığını ve oksidatif stres meydana geldiğini göstermiştir. Ayrıca düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP birlikte uygulandığında NO seviyelerindeki artışın ve oksidatif stresin şiddetlendiği izlenmiştir.

Süperoksit dismutaz (SOD), serbest radikallere karşı görev alan en önemli antioksidan savunma sistemi elemanlarından biridir. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene katalizleyen enzimatik bir antioksidandır. Yapılan çalışmalar SOD aktivitesinde azalma ile birlikte artan serbest radikal oluşumunu bildirmektedir. Xu ve ark.'ın (2011) sıçanların lens hücrelerinde yaptıkları çalışmada x ışını maruziyetinin oksidan-antioksidan parametrelere etkisi incelenmiştir. Bir gruba 2, 5 ve 10 Gy x ışını uygulanmış ve 11 gün sonunda biyokimyasal analizler yapılmıştır. Diğer gruba ise 5, 15, 25 Gy x ışını uygulanmış ve 90 gün sonunda belirlenen parametreler değerlendirilmiştir. Her iki radyasyon grubunda da sıçanlar 15 dk süreyle x ışınına maruz bırakılmıştır. Deney sonunda radyasyon grubu SOD aktivitesinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenirken radyasyonun dozu artışı ile SOD aktivitelerinde giderek azalma gözlenmiştir (Xu ve ark., 2011).

Zhou ve ark.'ın (2014) x ışının zebra balığı embriyolarında göz gelişimi üzerine etkilerini inceledikleri araştırmalarında kontrol grubu ve 1, 2, 4, 8 Gy dozlarında x ışını maruziyet grupları oluşturulmuştur. Çalışmalarında 12 hpf'de göz morfogenezini başlatan embriyolara 8 hpf'de x ışını uygulanmış, SOD aktiviteleri incelenmiş ve gelişmekte olan lenslerin ortalama çapları karşılaştırılmıştır. SOD aktivitelerinde 24 hpf'de kontrol grubuna oranla 2 ve 4 Gy x ışını maruziyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldüğü bildirilmiştir. 48 hpf'de 1 ve 2 Gy maruziyet grubunda SOD aktivitelerinde artış görülürken 8 Gy maruziyet grubunda azalma olduğu saptanmıştır. 72 hpf'de SOD aktivitelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Zhou ve ark., 2014).

Bu tez çalışmasında Xu ve ark. (2011) ve Zhou ve ark. (2014) bulgularından farklı olarak düşük doz iyonize radyasyon sonrası zebra balığı embriyolarında SOD seviyelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Bu çalışmalardaki SOD bulguları arasındaki farklılığın x ışını dozları ve ekspozür süreleri arasındaki farklılıktan kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

İlk kez düşük doz gama ışını radyasyonunun antioksidan kapasiteye etkisini Kojima ve ark. (1998) incelemiştir. Araştırmalarında, 50 cGy gama radyasyon sonrası fare beyindeki oksidan-

antioksidan parametreler değerlendirilmiştir. SOD sevipleri incelendiğinde tek seferlik 50 cGy gama radyasyon maruziyetinden sonraki ilk 3 saatte SOD seviyesi yükselmiş ve maksimuma ulaşmış, hemen sonrasında ise radyasyon maruziyetinden önceki seviyesine dönmüştür (Kojima ve ark., 1998).

Mesleki olarak düşük doz iyonize radyasyonun maruz oksidatif stres düzeyi ve kromozomal hasarını tespit etmek için yapılan bir çalışmada hastane çalışanlarının dozimetre sonuçlarının ortalama 0,48 mSv olduğu hesaplanmış ve bu dozun ICRP (Uluslararası Radyolojik Korunma Komitesi) tarafından belirlenen sınırların altında olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu ve radyasyon maruziyeti bulunan gruplardan kan örnekleri alınarak oksidan-antioksidan parametreler değerlendirilmiştir. Radyasyon maruziyeti bulunan grubun SOD değerlerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldüğü bildirilmiştir (Gao ve ark., 2020).

Fakültemiz Zebra Balığı Laboratuvarı'nda yapılan bir çalışmada farklı sürelerde panoramik röntgen cihazından verilen x-ışını maruziyetleri sonunda SOD aktiviteleri incelendiğinde x ışını maruziyetinin embriyolarda SOD aktivitelerini arttırdığı izlenmiştir. Ayrıca ışınlama süresi arttıkça SOD seviyelerindeki artış da şiddetlenmiştir (Karagöz ve ark., 2023). Mevcut tez çalışmasında da yukarıda bahsedilen araştırmalar ile benzer şekilde düşük doz iyonize x ışını maruziyeti sonrası zebra balığı embriyolarında artmış SOD seviyeleri gözlenmiştir.

Bir başka çalışmada zebra balığı embriyolarında düşük doz x-ışını radyasyonunun etkilerini incelenmiştir. Periapikal dental röntgen cihazı kaynaklı 0,08, 0,15 ve 0,30 saniye ekspozür sürelerinde x ışını maruziyetleri sonrası 72 hpf'de SOD seviyeleri değerlendirilmiştir. Tüm maruziyet gruplarında SOD aktivitesinin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak azaldığı bildirilmiş ve ayrıca alınan x ışını süresi arttıkça SOD aktivitelerinde azalmanın da şiddetlendiği gösterilmiştir (Kollayan ve ark., 2024). Bu tez çalışmasında ise düşük doz iyonize radyasyon sonrası artmış SOD aktiviteleri ölçülmüştür. Kollayan ve ark. (2024) ile mevcut çalışma bulguları arasındaki farklılığın çevresel koşulları veya zebra balığı embriyolarındaki bireysel özelliklerin antioksidan kapasiteye etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Nörotoksinler de radyasyon gibi hücreler üzerinde oksidatif strese neden olabilmektedir. Cansız ve ark. (2022), bir nörotoksin olan MPTP maruziyetinde morfinin olası nöroprotektif etkilerini zebra balığı embriyoları üzerinde incelemiştir. Yaptıkları çalışmada zebra balığı embriyoları döllenmeden 24 saat sonra (hpf) MPTP (800 µM), MPTP + düşük doz morfin ve MPTP +

yüksek doz morfin uygulaması yapıp 96 hpf'ye kadar gelişimsel ve oksidan-antioksidan parametreler biyokimyasal yöntemlerle analiz edilmiştir. MPTP maruziyeti ve MPTP ile birlikte morfin uygulanan gruplarda SOD seviyesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma bildirilmiştir. Bununla birlikte yüksek doz morfin uygulanan gruptaki SOD aktivitesi tek başına MPTP uygulanan gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Cansız ve ark., 2022). Bu tez çalışmasında ise farklı olarak MPTP maruziyeti sonrası zebra balığı embriyolarında kontrol grubuna oranla SOD aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bulgulardaki bu farklılığın deneyler arasında MPTP maruziyetinin Cansız ve ark.'ın (2022) çalışmasında 96 hpf'de mevcut tez çalışmasında ise 72 hpf'de sonlandırılmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Mevcut tez çalışmasında, SOD aktivitesinde MPTP uygulamasından önce düşük doz iyonize radyasyon maruziyetinde, tek başına MPTP uygulanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. Bu da DDİR+MPTP grubunda antioksidan yanıtın inhibisyonunu göstermektedir.

Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi sırasında serbest radikal oluşumu meydana gelir. Mitokondride oluşan serbest radikaller ilk olarak SOD ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından yok edilir. Ancak önemli bir miktar serbest radikal mitokondriden ayrılarak sitoplazmaya geçer. Mitokondriden sitozole geçen serbest radikallerin detoksifikasyonu peroksizomlar tarafından sentezlenen CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. Literatürde çeşitli hücrel stres faktörlerinin CAT enzim aktivitesi üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Kojima ve ark. (1998) düşük doz gama ışını radyasyonunun fare beynindeki antioksidan kapasiteye ve MPTP kaynaklı beyin hasarına etkisi inceledikleri araştırmada kontrol grubu, tek başına MPTP maruziyet grubu, tek başına 50 cGy gama radyasyon maruziyet grubu, MPTP maruziyetinden bir saat önce ve bir saat sonra uygulanan melatonin maruziyet grubu ve MPTP maruziyetinden bir saat önce uygulanan 50 cGy gama radyasyon maruziyet grupları oluşturulmuşlar; deneyi MPTP maruziyetinden 4 saat sonra sonlandırmış ve biyokimyasal parametreleri incelemişlerdir. Katalaz seviyelerini değerlendirdikleri tek seferlik 50 mGy gama radyasyon maruziyetinden sonraki ilk 3 saatte katalaz aktivitesi yükselmiş ve maksimuma ulaşmış, hemen sonrasında ise radyasyon maruziyetinden önceki seviyesine dönmüş olduğunu bildirmişlerdir (Kojima ve ark., 1998).

Sıçanlarda oksidatif stres parametreleri parametrelerinin değerlendirildiği bir araştırmada kontrol, radyasyona maruziyet ve radyasyon maruziyeti ile birlikte propolis grupları

oluşturulmuştur. Radyasyon maruziyet grubuna üç gün boyunca intraperitoneal olarak %0,9 serum fizyolojik verilmiş ve bu süre sonunda 6 Gy gama radyasyonu uygulanmıştır. Radyasyon maruziyet grubu CAT aktivitelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. Propolis ile radyasyonun birlikte olduğu grupta ise radyasyon grubuna göre CAT aktivitelerinde anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir (Şimşek ve ark., 2017). Bu tez çalışmasında da düşük doz iyonize radyasyon grubu zebra balığı embriyolarında kontrol grubuna oranla CAT aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Sıçanlar ile yapılan bir başka çalışmada düşük seviyeli 1800 MHz radyofrekansın siyatik sinirler üzerindeki olumsuz etkilerinin parikalsitol aracılığıyla azaltılmasını değerlendirmek üzere sıçanlar dört farklı gruba ayrılmıştır. Radyasyon uygulanan grupta sıçanlar 4 hafta boyunca günde 1 saat 1800 MHz radyasyona maruz bırakılmışlardır. Gruplarda miyelin sinir liflerindeki dejenerasyonlar ile CAT aktiviteleri değerlendirilmiş ve CAT aktivitelerinde radyasyon grubunda belirgin bir artış izlendiği bildirilmiştir (Çömelekoğlu ve ark., 2018).

El-sonbaty ve ark. (2020) 1 Gy'den daha düşük dozlarda iyonize radyasyonun sıçan böbreklerinde oluşturduğu hasara bir su yosunu olan *Amphora coffaeiformis* ekstraktının iyileştirici etkilerini araştırmıştır. Kontrol, radyasyon ve radyasyon+*Amphora coffaeiformis* ekstraktı grupları olmak üzere üç farklı grup oluşturulmuş ve bu gruplarda oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna oranla radyasyon grubu CAT aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiş olup *Amphora coffaeiformis* ekstraktı grubunda radyasyon grubuna göre artış, kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır (El-sonbaty ve ark., 2020).

Kollayan ve ark. (2024) zebra balığı embriyolarında periapikal dental röntgen cihazı kaynaklı x ışını maruziyetinin antioksidan parametreler üzerine etkisini araştırmıştır. Yapılan çalışmada zebra balığı embriyolarına 0,08 saniye, 0,15 saniye ve 0,30 saniye ekspozür süresinde x ışını uygulanmıştır. Biyokimyasal analiz sonrası 0,08 saniye x ışını uygulanan grupta CAT aktivitesinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, süre arttıkça 0,08 s maruziyet grubuna oranla CAT aktivitesinde artış gözlenmiştir (Kollayan ve ark., 2024).

Mevcut tez çalışmasında tek başına düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP maruziyetinde zebra balığı embriyolarında kontrol grubuna oranla CAT aktivitesinin azaldığını saptanmıştır. Buna ek olarak MPTP maruziyetinden önce düşük doz iyonize radyasyon uygulanan grup kontrol

grubu, tek başına düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP gruplarıyla karşılaştırıldığında CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir.

Glutasyon (GSH) bir antioksidan olarak hareket eder ve ayrıca hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, eikosonoidlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptoziste de antioksidan olarak faaliyet gösterir. Glutasyon, glutasyon peroksidazın katalitik etkisiyle lipid peroksidleri ve hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Geçtiğimiz yıllarda yapılan araştırmalarda düşük ve yüksek radyasyon dozlarının GSH seviyesi üzerine etkileri incelenmiştir. Düşük doz gama ışını radyasyonunun fare beyindeki antioksidan kapasiteye ve MPTP kaynaklı beyin hasarına etkisinin incelendiği Kojima ve ark. (1998)'ın araştırmasında tek seferlik 50 mGy gama radyasyon maruziyetinden sonraki ilk 3 saatte GSH seviyesi yükselmiş ve maksimuma ulaşmış, 24. saatte ise normal seviyesine dönmüştür (Kojima ve ark., 1998). Ma ve ark.'ın (2012) sıçanlarda yaptıkları bir araştırmada, testisler 0, 0,5 Gy, 1,3 Gy, 4 Gy ve 40 Gy radyasyon dozlarında sinkrotron radyasyona maruz bırakıldıktan bir gün sonra değerlendirilen dokuların GSH seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Ma ve ark., 2012). Karagöz ve ark. (2023), kontrol grubuna oranla standart modda cihazdan çıkan x-ışınlarına (7,83 mSv) maruz bırakılan zebra balığı embriyolarında GSH düzeylerinin azaldığını gözlemlemiş olsalar da aynı çalışmada pedodontik modda çıkan x-ışınlarına (5,83 mSv) maruz kalan grupta artmış GSH düzeyleri izlendiğini bildirmiştir (Karagöz ve ark., 2023). Bu tez çalışmasında da düşük doz iyonize radyasyon uygulanan zebra balığı embriyoları GSH düzeylerinin kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak azaldığı izlenmiştir.

MPTP nörotoksin maruziyetinin de GSH seviyeleri üzerine etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Altı aylık erkek sıçanlarda MPTP enjeksiyonu sonrası 1, 3, 8 ve 24 saatlerinde yapılan incelemelerde GSH seviyelerinde kontrol grubuna oranla anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (Desole ve ark., 1993).

Oishi ve ark. (1993) fareler ile yaptıkları çalışmada kontrol, MPTP maruziyet grubu, sisteamin maruziyet grubu ve sisteamin ön tedavili MPTP maruziyet grupları oluşturmuştur. MPTP enjeksiyonundan 7 gün sonra yapılan analizlerde tek başına MPTP maruziyet grubu GSH seviyesinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak azalma izlenmiştir. Sisteamin ön tedavisinin ise MPTP maruziyetinin GSH seviyelerinde neden olduğu azalmaları engellediği bildirilmiştir (Oishi ve ark., 1993).

Düşük doz gama ışını radyasyonunun fare beyindeki antioksidan kapasiteye ve MPTP kaynaklı beyin hasarına etkisinin incelendiği Kojima ve ark. (1998)'ın araştırmasında kontrol, tek başına MPTP maruziyet grubu, tek başına 50 cGy gama radyasyon maruziyet grubu, MPTP maruziyetinden bir saat önce ve bir saat sonra uygulanan melatonin maruziyet grubu ve MPTP maruziyetinden bir saat önce uygulanan 50 cGy gama radyasyon maruziyet grupları oluşturulmuştur. Deney MPTP maruziyetinden 4 saat sonra sonlandırılmış ve biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Total GSH seviyeleri incelendiğinde MPTP maruziyeti glutatyon seviyesini kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır. Tek seferlik 50 mGy gama radyasyon maruziyetinden sonraki ilk 3 saatte glutatyon seviyesi yükselmiş ve maksimuma ulaşmış, 24. saatte ise normal seviyesine dönmüştür. MPTP ile birlikte gama radyasyon ve melatonin grubunda ise glutatyon seviyelerinde kontrol grubu ile kıyasla anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (Kojima ve ark., 1998).

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, hafif oksidatif stresin adaptif bir yanıt olarak hücre içi GSH seviyelerini artırabilirken, şiddetli oksidatif stresin GSH seviyelerinin düşmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Nunez ve ark., 2004; Kachadourian ve ark., 2011). Bu tez çalışmasında hücrelerdeki başlıca antioksidan olan GSH düzeylerinin Desole ve ark. (1993), Oishi ve ark. (1993) ve Kojima ve ark. (1998) bulguları ile uyumlu olarak MPTP maruziyet grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak azaldığı saptanmıştır. Düşük doz iyonize radyasyon grubuna nazaran MPTP maruziyet grubunda GSH seviyelerinde daha dramatik bir düşüş izlenmiştir. Bunun nedeni olarak MPTP grubunda oksidatif stresin göstergeleri olan LPO ve NO'nun daha yüksek olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca MPTP grubunda MPTP ile birlikte DDİR grubuna oranla GSH seviyesinde daha şiddetli bir azalma izlenmiştir.

Glutatyon S-transferazların (GST) en önemli fonksiyonlarından biri ksenobiyotik metabolizmasında açığa çıkan reaktif ürünlerin detoksifikasyonunda görev almaktır. Oksidatif stres sonucu meydana gelen zararlı ürünlere karşı savunmada önemli rol oynamaktadır. Kim ve ark.'ın (1997) sıçanlarda radyasyonun GST aktivitelerine olan etkisini inceledikleri bir çalışmada sıçanlar 0,5 Gy gama radyasyonuna 5 gün boyunca maruz bırakılmışlardır. 3. ve 5. günlerdeki GST aktiviteleri karşılaştırılmış ve maruziyet süresinin artışı ile GST aktivitelerinde anlamlı derecede artış gözlenmiştir (Kim ve ark., 1997).

Bir meyve sineği cinsi olan *Drosophila melanogaster* larvalarında radyasyon maruziyeti sonrası bazı oksidan-antioksidan parametreler değerlendirilmiş ve radyasyon maruziyetinde GST aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış izlenmiştir (Paithankar ve ark., 2018).

Karagöz ve ark. (2023) ve Kollayan ve ark. (2024) zebra balığı embriyolarında düşük doz x ışını radyasyon maruziyeti ve GST aktivitesini inceledikleri çalışmalarında radyasyon maruziyeti sonrasında GST aktivasyonunda artış olduğu gözlemlemişlerdir (Karagöz ve ark., 2023; Kollayan ve ark., 2024). Bu tez çalışmasında, yukarıda bahsedilen araştırma sonuçlarından farklı olarak düşük doz iyonize radyasyon maruziyet grubunda kontrol grubuna oranla GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı izlenmiştir.

Oksidatif stres faktörü olarak değerlendirilen MPTP nörotoksini ile yapılan çalışmalardan birinde MPTP enjekte edilmiş fareler GSTP geçici aşırı ekspresyonu göstermiş olup GSTP'nin hücreleri ROS'tan korumak için MPTP tarafından indüklenen hücresel stresin endojen bir düzenleyicisi olarak hareket ettiği öne sürülmüştür (CastroCaldas ve ark. 2012).

Cansız ve ark. (2021) zebra balığı embriyolarında MPTP maruziyeti ve oksidan antioksidan denge arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında MPTP maruziyeti sonrasında GST enzim aktivitesinde kontrol grubuna oranla azalma gözlemlemişlerdir (Cansız ve ark., 2021). Bu tez çalışmasında ise MPTP maruziyeti sonrası zebra balığı embriyolarında GST enzim aktivitesinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir.

Kumar ve Trivedi (2018) yaptıkları çalışmada oksidatif stres ve çevresel uyaranların etkisi ile GST seviyelerinde bir artış olduğunu göstermiştir (Kumar ve Prabodh, 2018).

Mevcut tez çalışmasında MPTP maruziyetinden önce düşük doz iyonize radyasyon uygulanan grupta tek başına MPTP maruziyet grubuna oranla GST aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. Bu da MPTP maruziyetinden önce uygulanan düşük doz radyasyonun antioksidan yanıtı baskıladığı şeklinde değerlendirilmiştir.

Pink1, *parkin*, *djl* ve *lrrk2* genleri PH belirteç olan mitokondriyal hasar ile ilişkili genlerdendir. Bu çalışmada ilgili gen ekspresyon seviyeleri incelenmiştir.

Borik asitin MPTP maruziyetine etkileri zebra balığı embriyoları üzerinde araştırılmıştır. Zebra balığı embriyoları kontrol, MPTP maruziyet grubu, MPTP ile birlikte düşük doz borik asit maruziyet grubu ve MPTP ile birlikte yüksek doz borik asit maruziyet gruplarına ayrılmıştır. 72 hpf'de PCR sonuçlarında tüm maruziyet gruplarında *pink1*, *parkin* ve *lrrk* gen ifadeleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak artış göstermiştir. *Djl* gen ifadesi ise tüm maruziyet gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı olarak azalma göstermiştir (Üstündağ ve ark., 2020).

MPTP'ye maruziyetinde morfinin olası nöroprotektif etkilerini değerlendirmeyi amaçlanan bir çalışmada zebra balığı embriyoları döllenmeden 24 saat sonra (hpf) MPTP (800 µM), MPTP + 100 µM morfin ve MPTP + 200 µM morfin uygulaması yapıp 96 hpf'de *pink1*, *djl* ve *lrrk* gen ifadesi analizi yapılmıştır. Tüm maruziyet gruplarında *pink1* ve *lrrk* gen ifadeleri kontrol grubu ile oranla anlamlı olarak artış göstermiştir. *Djl* gen ifadesi ise tüm maruziyet gruplarında kontrol grubuna nazaran anlamlı olarak azalma göstermiştir (Cansız ve ark., 2022).

Bu tez çalışmasının sonuçları MPTP ve düşük doz iyonize radyasyon maruziyeti sonucu mitokondriyal hasarın göstergeleri olarak *pink1*, *parkin*, *djl* ve *lrrk* genlerinin ekspresyonunda kontrol grubuna oranla artış izlenmiştir. MPTP maruziyeti öncesinde düşük doz iyonize radyasyon grubu *parkin* ve *lrrk* gen ifadelerinin tek başına uygulanan MPTP grubuna oranla istatistiksel olarak azaldığı; *pink1* ve *djl* gen ifadelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

MPP+ dopaminerjik nöronlar tarafından alındığında mitokondriyal oksidatif fosforilasyon kompleksi 1'i inhibe ederek mitokondriyal strese yol açmaktadır. Mitofaji, hasarlı mitokondrinin lizozomal bozunma için hedeflendiği bir süreçtir. *Pink1* ve *parkin*, mitofajiyi düzenlemek için koordineli bir şekilde çalışmaktadır (Üstündağ ve ark., 2020). *Pink1/parkin* tarafından düzenlenen mitofajideki kusurlar, Parkinson hastalığına katkıda bulunan hasarlı mitokondrilerin birikmesine yol açabilmektedir (Greenamyre ve ark., 2001). *Pink1*'in hücreleri oksidatif stres kaynaklı apoptoza karşı koruduğu gösterilmiştir (Deas ve ark., 2009). Üstündağ ve ark. (2020), *pink1*, *parkin* ve *lrrk* ifadelerinin MPTP'ye maruz kalan zebra balığı embriyolarında önemli ölçüde arttığını bildirmiştir.

Önceki yıllarda yapılan araştırmalarda, mitokondriyal bozulmanın nörodejenerasyon varlığından önce *lrrk2*'yi aktive ettiğini ve *pink1*'in lizozomal bozunma için hasarlı mitokondriyi hedeflemek üzere mitofajiyi düzenlediği anlaşılmıştır (Greenamyre ve ark., 2001; Di Maio ve ark., 2018). Mevcut tez çalışması bulgularından artmış *lrrk2* ve *pink1* ifadeleri MPTP ve LDIR maruziyetine bağlı mitokondriyal stresin göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Takahashi-Niki ve ark. (2015) yaptıkları araştırmada *dj-1* geninin oksidatif savunma reaksiyonlarında rol oynadığını ve işlevini kaybetmesinin Parkinson hastalığının başlamasına neden olabileceğini bildirmiştir (Takahashi-Niki ve ark., 2015).

Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda serbest radikallerin artışı ile protein, lipid ve nükleik asitlerin hasara uğradığı bilinmektedir (Finkel, 2003; Valko ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2012). Serbest radikallerin artışı nöronal hücrelere zarar vermektedir (Hirsch, 1993). Dopaminerjik nöronlar serbest radikaller kaynaklı oksidatif strese daha duyarlıdır. MPTP (Langston, 2017) ve iyonize radyasyon (Sharma ve ark., 2018), nörobiyolojik mekanizmaya yönelik oksidatif stres yoluyla PH riskini arttırabilecek çevresel faktörlerdendir (Betlazar ve ark., 2016).

Hücrelerde bazı stres faktörleri nedeni ile oksidan-antioksidan denge bozulmakta ve serbest radikallerin artışı ile oksidatif stres meydana gelmektedir. İyonize radyasyon oksidatif stresini tetikleyerek nörodejeneratif bozukluklar ile birlikte PH'ye neden olabilmektedir (Wang ve ark., 2013; Betlazar ve ark., 2016). Mevcut tez çalışması, düşük doz iyonize radyasyon uygulanan gelişmekte olan zebra balığı embriyolarında PH'de belirteç olan mitokondriyal hasar ile ilişkili genlerin ifadelerini aktive ederek MPTP gibi davranabileceğini gösteren ilk araştırma olma özelliğindedir.

Zebra balıklarından dopamin sentezi hız sınırlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilaz (TH) oluşumunda görev alan dopaminerjik nöronlar döllenen sonraki 20. saatlerde tespit edilebilmektedir. Bu da dopaminerjik sistemin zebra balığı embriyolarında hızla geliştiğinin kanıtı niteliğindedir (Guo ve ark., 1999). Mevcut tez çalışmasında zebra balığı embriyolarına MPTP ve düşük doz iyonize radyasyon maruziyeti diensefalonda dopaminerjik nöronların ilk tespit edildiği 24. hpf'de başlamıştır. Yapılan araştırmalarda deneylere başlangıç veya sonlandırmadaki zaman farklılıklarının bulgularda değişikliğe neden olabilmektedir.

Lam ve ark. (2005) zebra balığı embriyolarında MPTP maruziyetinin etkilerini araştırmıştır. 100 μ M, 400 μ M, 800 μ M, 1.2 mM ve 1.6 mM MPTP 24 hpf'de uygulanmış; 48 ve 72. saatlerde gelişimleri izlenmiştir. Embriyolarda gözlemlenebilir morfolojik anomaliler olmaksızın maksimum dopaminerjik nöron kaybına neden olan en uygun MPTP dozu daha ileri analizler için 800 μ M olarak seçilmiştir (Lam ve ark., 2005). Bu tez çalışmasında da zebra balığı embriyolarına 800 μ M MPTP uygulanmıştır. Farklı dozlarda MPTP maruziyetinde moleküler düzeyde meydana gelen değişikliklerin bu tez çalışmasının bulgularından farklılık gösterebileceği düşünülmektedir.

Literatürde analog veya dijital görüntüleme yöntemleri kullanılarak farklı ekspozür sürelerinde çalışmalar mevcuttur. Mevcut tez çalışmasında önceki çalışmalar da göz önünde

bulundurularak fakültemizde periapikal görüntülemeye sıklıkla kullanılan 0,08 saniye ışınlama süresi temsili ekspozür süresi olarak seçilmiştir (Aps ve Scott, 2014; Kollayan ve ark., 2024). Farklı dozlardaki x ışınlarıyla moleküler düzeyde meydana gelen değişikliklerin bu tez çalışmasının bulgularından farklılık gösterebileceği de göz önüne alınmalıdır.



7. SONUÇ

1. Düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP maruziyetinde oksidatif stres parametrelerinde (LPO, NO) artış izlenmiştir. MPTP maruziyetinden önce uygulanan düşük doz iyonize radyasyon bu artışı şiddetlendirmiştir.
2. Düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP nörotoksin maruziyetinde zebra balığı embriyolarında oksidan-antioksidan sistem dengesinde bozulmalar meydana gelmiştir. MPTP maruziyetinden önce uygulanan düşük doz iyonize radyasyon ise antioksidan sistem enzim bazında farklılıklara neden olmuştur.
3. Düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP nörotoksinin zebra balığı embriyolarında oksidan-antioksidan sistem üzerinde meydana getirdiği değişiklikler göz önüne alındığında MPTP nörotoksinin düşük doz iyonize radyasyona göre daha yüksek stres faktörü oluşturduğu tespit edilmiştir.
4. OSL dozimetre ölçümünde 0,08 saniye ışınlama süresinde absorbe edilen vücut dozu 7,17 mSv olarak belirlenmiştir.
5. Zebra balığı embriyolarında lokomotor aktivite değerlendirmesinde düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP nörotoksin maruziyeti sonucunda keşif oranları ve katedilen mesafenin istatistiksel olarak azaldığı saptanmıştır.
6. Düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP nörotoksin maruziyetinde zebra balığı embriyolarında mitokondriyel hasar parametresi olan Parkinson hastalığı belirteç gen ifadelerinde (*pink1*, *parkin*, *djl* ve *lrrk2*) artış izlenmiştir.
7. Mevcut tez çalışması sonuçları düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP nörotoksin maruziyetinde zebra balığı embriyolarında biyokimyasal düzeyde ve gen ifadelerinde kıyaslanabilir değişiklikler meydana geldiğini göstermiştir. Bu da düşük doz iyonize radyasyonun MPTP nörotoksini gibi mitokondriyal hasarı destekleyebilecek faktörlerden biri olabileceğini göstermektedir.
8. Araştırma bulguları zebra balığı embriyolarında düşük doz iyonize radyasyon ve MPTP'nin biyokimyasal düzeyde ve gen ekspresyonlarında meydana getirdiği değişiklikler sonucunda potansiyel teratojenik etkilerinin olduğunu göstermiştir.
9. Mevcut tez çalışması, düşük doz iyonize radyasyon uygulanan gelişmekte olan zebra balığı embriyolarında Parkinson hastalığında belirteç olan mitokondriyal hasar ile ilişkili genlerin ifadelerini aktive ederek MPTP gibi davranabileceğini gösteren ilk araştırma olma özelliğindedir.

8. KAYNAKLAR

- Acharya, M. M., Christie, L. A., Hazel, T. G., Johe, K. K., & Limoli, C. L. (2014). Transplantation of human fetal-derived neural stem cells improves cognitive function following cranial irradiation. *Cell transplantation*, 23(10), 1255–1266. <https://doi.org/10.3727/096368913X670200>
- Aebi, H. (1974). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 10 (1), 121-126. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)
- Ahlatci, A., Kuzhan, A., Taysi, S., Demirtas, O.C., Eryigit Alkis, H., Tarakcioglu, M., Demirci, A., Caglayan, D., Saricicek, E., & Cinar, K. (2014). Radiation-modifying abilities of *Nigella sativa* and thymoquinone on radiation-induced nitrosative stress in the brain tissue. *Phytomedicine*, 21(5), 740-744. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.10.023>
- Akbayır, E., Şen M., Ay U., Şenyer, S., Tüzün E., Küçükali Cİ. Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2017; 7(13): 1-23.
- Aksoy, M. 2016, Bazı Flavonidlerin Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi ve İnsan Eritrositlerinden Saflaştırılan Glutasyon S-Transferaz Enzim Aktivitesi Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi [Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi].
- Altıntaş ÖL, Aydınıcı Z, Koroğlu M, Yeşildağ A. Gebelik ve Tanısal Radyasyon. *Med J SDU*. 2012;19(1):33-6.
- Amis, E. S., Jr, Butler, P. F., Applegate, K. E., Birnbaum, S. B., Brateman, L. F., Hevezi, J. M., Mettler, F. A., Morin, R. L., Pentecost, M. J., Smith, G. G., Strauss, K. J., Zeman, R. K., & American College of Radiology (2007). American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 4(5), 272–284. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2007.03.002>
- Andrew, P. J., & Mayer, B. (1999). Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovascular research*, 43(3), 521–531. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00115-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00115-7)
- Aps, J. K., & Scott, J. M. (2014). Oblique lateral radiographs and bitewings; estimation of organ doses in head and neck region with Monte Carlo calculations. *Dento maxillo facial radiology*, 43(6), 20130419. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20130419>
- Arslan N. 2017. The effects of radiation on biological systems. *Nucl Med Semin*. 3(3):178–183. [doi:10.4274/nts.2017.019](https://doi.org/10.4274/nts.2017.019)
- Asha, M. L., Chatterjee, I., Patil, P., & Naveen, S. (2015). Dosimetry in dentistry. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*, 26(2), 118–125. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.159133>

- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E.Ş., & Yılmaz, B. (2019). Oksidatif Stres Durumunda Antioksidan Enzimlerin Rolü Süperoksit Dismutaz (Sod), Katalaz (Cat) ve Glutasyon Peroksidaz (Gpx). *SDU Medical Faculty Journal*, 26(3), 362-369. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.566969>
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Aydemir, B., & Sari, E.K. (2009). Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2(2), 56-60. Retrieved from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/108794>
- Azzam, E. I., Jay-Gerin, J. P., & Pain, D. (2012). Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer letters*, 327(1-2), 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.012>
- Bally-Cuif, L., & Vernier, P. (2010). Organization and Physiology of the Zebrafish Nervous System. *Fish Physiology*, 29(2), 25-80. [https://doi.org/10.1016/S1546-5098\(10\)02902-X](https://doi.org/10.1016/S1546-5098(10)02902-X)
- Balon, E.K. (1975). Terminology of intervals in fish development. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 32(1), 1663–1670. <https://doi.org/10.1139/f75-196>
- Barber, D.A., Harris, S.R. (1994). Oxygen free radicals and antioxidants: A review. *American Pharmacy*, 34(9), 26-35. [https://doi.org/10.1016/S0160-3450\(15\)30310-X](https://doi.org/10.1016/S0160-3450(15)30310-X).
- Bast, A., Haenen, G. R., & Doelman, C. J. (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine*, 91(3C), 2S–13S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90278-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90278-6)
- Beckman, J.S., Koppenol, W.H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*, 271(5), 1424-37. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424>
- Behra, M., Etard, C., Cousin, X., & Strähle, U. (2004). The use of zebrafish mutants to identify secondary target effects of acetylcholine esterase inhibitors. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 77(2), 325–333. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh020>
- Berkhout W. E. (2015). Het ALARA-principe. Achtergronden en toepassing in de praktijk [The ALARA-principle. Backgrounds and enforcement in dental practices]. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*, 122(5), 263–270. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2015.5.14227>

- Betlazar, C., Middleton, R. J., Banati, R. B., & Liu, G. J. (2016). The impact of high and low dose ionising radiation on the central nervous system. *Redox biology*, 9, 144–156. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.08.002>
- Bhasin, C., Mudgal, P., Joshi, A., Mangla, A.G., Madhu, V.S., Jain, S., & Mathur, M. (2016). Zebrafish Early Stage Developmental Defects as Indicator of Site Specific Water Composition of River Yamuna. *DU Journal of Undergraduate Research and Innovation*, 2(1), 40-55.
- Bıçakçı BC. Radyasyonun fetus üzerine etkileri. *Turk J Oncol*. 2009;24(4):185–90.
- Bové, J., & Perier, C. (2012). Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 211, 51–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.057>
- Brand, M., Granato, M., & Nüsslein-Volhard, C. (2002). Keeping and raising zebrafish (1st ed.). Oxford University Press.
- Breton CV, Landon R, Kahn LG, Enlow MB, Peterson AK, Bastain T, Braun J, Comstock SS, Duarte CS, Hipwell A, et al. Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. *Commun Biol*. 2021;4(1):769.
- Budani, M.C., Tiboni, G.M. (2021). Novel insights on the role of nitric oxide in the ovary: A review of the literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 980. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030980>.
- Bushong, S.C. (2012). Radiologic science for technologists physics, biology, and protection (10th ed.). Elsevier Health Sciences Press.
- Canadian Nuclear Safety Commission (CNSC). (2012). The European Nuclear Conference (ENC). Ottawa Ontario, Canada.
- Cansız, D., Ustundag, U. V., Unal, I., Alturfan, A. A., & Emekli-Alturfan, E. (2022). Morphine attenuates neurotoxic effects of MPTP in zebrafish embryos by regulating oxidant/antioxidant balance and acetylcholinesterase activity. *Drug and chemical toxicology*, 45(6), 2439–2447. <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1957558>
- Carpio, Y., & Estrada, M.P. (2006). Zebrafish as a Genetic Model organism. *Biotechnología Aplicada*, 23(1), 265-270
- Castro-Caldas, M., Carvalho, A. N., Rodrigues, E., Henderson, C., Wolf, C. R., & Gama, M. J. (2012). Glutathione S-transferase pi mediates MPTP-induced c-Jun N-terminal kinase activation in the nigrostriatal pathway. *Molecular neurobiology*, 45(3), 466–477. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8266-9>

- Catalá, A. (2006). An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(9), 1482-1495. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.02.010>.
- Cellat, M., & Kılıçalp Kılıç, D. (2010). Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılan Kobayların Böbrek Dokusunda Prooksidan-Antioksidan Düzeylerine Yeşil Çayın Etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24(1), 17-21.
- Cheesman, K.H., & Slater, T.F. (1993). An Introduction to Free Radical Biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3), 481-493. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625>.
- Chen, B., Dai, Q., Zhang, Q., Yan, P., Wang, A., Qu, L., Jin, Y., & Zhang, D. (2019). The relationship among occupational irradiation, DNA methylation status, and oxidative damage in interventional physicians. *Medicine*, 98(39), e17373. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017373>
- Corongiu, F. P., Dessi', M. A., Banni, S., Bernardi, F., Piccardi, M. P., Del Zompo, M., & Corsini, G. U. (1987). MPTP fails to induce lipid peroxidation in vivo. *Biochemical pharmacology*, 36(14), 2251–2253. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90587-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90587-9)
- Coşkun, Ö., “İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri”, *SDU Teknik Bilimler Dergisi*, 2011, 1 (2): 13-17.
- Çağan N. N. (2021). Doku serbest radikal düzeyinin ölçümü için kullanılan 2', 7' diklorofloresin diasetat (DCFH-DA)' ın doku içermeyen in vitro bir ortamda kullanılabilirliğinin araştırılması incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi, T.C. Bursa Uludağ Üniversitesi].
- Çimen, B, Erdoğan, M. ve Oğul, R. (2017). İyonlaştırıcı Radyasyon ve Korunma Yöntemleri. *S.Ü. Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 43(2);139-147.
- Çömelekoğlu, Ü., Aktaş, S., Demirbağ, B., Karagül, M.İ., Yalın, S., Yıldırım, M., Akar A., Korunur Engiz, B., Söğüt, F., & Ozbay, E.(2018). Effect of low-level 1800 MHz radiofrequency radiation on the rat sciatic nerve and the protective role of paricalcitol. *Bioelectromagnetics*, 39(8), 631-643. <https://doi.org/10.1002/bem.22149>
- Day, J. O., & Mullin, S. (2021). The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. *Genes*, 12(7), 1006. <https://doi.org/10.3390/genes12071006>
- Deas, E., Plun-Favreau, H., Gandhi, S., Desmond, H., Kjaer, S., Loh, S. H., Renton, A. E., Harvey, R. J., Whitworth, A. J., Martins, L. M., Abramov, A. Y., & Wood, N. W. (2011). PINK1 cleavage at position A103 by the mitochondrial protease PARL. *Human molecular genetics*, 20(5), 867–879. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq526>

- Dede, S., Değer, Y., Kahraman, T., & Kılıçalp, D. (2009). Effects of X-Ray Radiation on Oxidation Products of Nitric Oxide in Rabbits Treated with Antioxidant Compounds. *Turkish Journal of Biochemistry*, 34(1), 15-18.
- Demir M., (2008), Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. Ankara, Bayrak Ofset, Ankara.
- Desole, M. S., Esposito, G., Fresu, L., Migheli, R., Enrico, P., Miele, M., De Natale, G., & Miele, E. (1993). Correlation between 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺) levels, ascorbic acid oxidation and glutathione levels in the striatal synaptosomes of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated rat. *Neuroscience letters*, 161(2), 121–123. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90274-o](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90274-o)
- Devasagayam, T. P., Bloor, K. K., & Ramasarma, T. (2003). Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian journal of biochemistry & biophysics*, 40(5), 300–308.
- Devasagayam, T. P., Tilak, J. C., Bloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., & Lele, R. D. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 52, 794–804.
- Di Maio, R., Hoffman, E. K., Rocha, E. M., Keeney, M. T., Sanders, L. H., De Miranda, B. R., Zharikov, A., Van Laar, A., Stepan, A. F., Lanz, T. A., Kofler, J. K., Burton, E. A., Alessi, D. R., Hastings, T. G., & Greenamyre, J. T. (2018). LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease. *Science translational medicine*, 10(451), eaar5429. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar5429>
- Dobrzyńska M. M. (2017). Maria Skłodowska-Curie, her life and work - the 150 anniversary of her birthday. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 68(3), 309–312.
- Doğan, F. (2019). Ovulasyon İndüksiyonu Yapılan Sıçanlarda İyonlaştırıcı Radyasyon ile Oluşturulan Uterus Toksisitesinde Quercetin-3-O-Rutinoside'in Koruyucu Etkisinin Araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi].
- Dökmeci, İ., & Dökmeci, A.H. (2005). Toksikoloji zehirlenmelerde tanı ve tedavi (4th ed.). Nobel Matbaacılık.
- Dönmez, S. (2017). Radyasyon Tespiti ve Ölçümü. *Nucl Med Semin*.3:172-177. <https://doi.org/10.22399/ijcesen.1323590>
- Driscoll CMH, Whillock MJ, Blackwell RP. Measurement of levels of non-ionising radiation emitted by a glow discharge display globe. *J Radiol Prot* 1990;10(1):47–50.
- Dröge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47–95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>

- Duan, J., & Kasper, D. L. (2011). Oxidative depolymerization of polysaccharides by reactive oxygen/nitrogen species. *Glycobiology*, 21(4), 401–409. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwq171>
- Dunn, K., Yoshimaru, H., Otake, M., Annegers, J. F., & Schull, W. J. (1990). Prenatal exposure to ionizing radiation and subsequent development of seizures. *American journal of epidemiology*, 131(1), 114–123. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115464>
- Duran H. E. (2024). Investigation of the effect of isoxazole derivatives on glutathione-dependent enzymes associated with cancer. *MOJ App Bio Biomech*. 8(1): 5–12. [10.15406/mojabb.2024.08.00199](https://doi.org/10.15406/mojabb.2024.08.00199)
- Dusak, A. (2015). Kolon kanserli hastalarda bazı antioksidant enzim aktivitelerinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi].
- Duty, S., & Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1357–1391. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01426.x>
- EEC (1986). Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities* L358, 1–29.
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., & Featherstone, R.M. (1961). A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
- El-sonbaty, S.M., Moawed, F.S.M., & Elbakry, M.M.M. (2021). Amphora algae with lowlevel ionizing radiation exposure ameliorate D-galactosamine-induced inflammatory impairment in rat kidney. *Environmental Toxicology*, 36(4), 451-459. <https://doi.org/10.1002/tox.23050>
- Engeszer, R.E., Patterson, L.B., Rao, A.A., & Parichy, D.M. (2007). Zebrafish in the wild: A review of natural history and new notes from the field. *Zebrafish*, 4(1), 21-40. <https://doi.org/10.1089/zeb.2006.9997>
- Ersever, S. (2018). Radyofarmasötik üreten tesislerde radyasyon kaynaklı risklerin farklı yöntemlerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi [Yüksek lisans tezi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi].
- Evelson, P., Ordonez, C.P., Llesuy, S., & Boveris, A. (1997). Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 38(2-3), 215-219. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(96\)07437-4](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(96)07437-4).

- Fang, Y. Z., Yang, S., & Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 18(10), 872–879. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00916-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00916-4)
- Fattibene, P., Mazzei, F., Nuccetelli, C., & Risica, S. (1999). Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory aspects. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 88(7), 693–702. <https://doi.org/10.1080/08035259950168919>
- Fetterly, K.A., Schueler, B.A., Mihailovic, J.M., Fiedler, J. H., Sturchio G. M., Cabalka, A., Best, P. J.M., Gulati R., Guerrero M. (2024). Radiation Exposure and Protection for (Assumed) Pregnant Interventional Cardiologists and Electrophysiologists. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, Volume 3, Issue 9, (2024). 102239.
- Finkel T. (2003). Oxidant signals and oxidative stress. *Current opinion in cell biology*, 15(2), 247–254. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(03\)00002-4](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(03)00002-4)
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829–837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Friedberg, W., Faulkner, D. N., Neas, B. R., Hanneman, G. D., Darden, E. B., Jr, Deal, R. B., Jr, & Parker, D. E. (1987). Dose-incidence relationships for exencephalia, anophthalmia and prenatal mortality in mouse embryos irradiated with fission neutrons or 250 kV X-rays. *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine*, 52(2), 223–236. <https://doi.org/10.1080/09553008714551691>
- Funayama, M., Nishioka, K., Li, Y., & Hattori, N. (2023). Molecular genetics of Parkinson's disease: Contributions and global trends. *Journal of human genetics*, 68(3), 125–130. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01058-5>
- Gan, L., Guo, M., Si, J., Zhang, J., Liu, Z., Zhao, J., Wang, F., Yan, J., Li, H., & Zhang, H. (2019). Protective effects of phenformin on zebrafish embryonic neurodevelopmental toxicity induced by X-ray radiation. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 4202–4210. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1687505>
- Gao, J., Dong, X., Liud, T., Zhange, L., & Aob, L. (2020). Antioxidant status and cytogenetic damage in hospital workers occupationally exposed to low dose ionizing radiation. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 850-851(1), 503152. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503152>
- Garcia-Sanchez, A. J., Garcia Angosto, E. A., Moreno Riquelme, P. A., Serna Berna, A., & Ramos-Amores, D. (2018). Ionizing Radiation Measurement Solution in a Hospital

- Environment. *Sensors* (Basel, Switzerland), 18(2), 510.
<https://doi.org/10.3390/s18020510>
- Gibbs, S. J., Pujol, A., Jr, Chen, T. S., & James, A., Jr (1988). Patient risk from intraoral dental radiography. *Dento maxillo facial radiology*, 17(1), 15–23.
<https://doi.org/10.1259/dmfr.1988.0002>
- Gialluisi, A., Reccia, M. G., Modugno, N., Nutile, T., Lombardi, A., Di Giovannantonio, L. G., Pietracupa, S., Ruggiero, D., Scala, S., Gambardella, S., International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Iacoviello, L., Gianfrancesco, F., Acampora, D., D'Esposito, M., Simeone, A., Ciullo, M., & Esposito, T. (2021). Identification of sixteen novel candidate genes for late onset Parkinson's disease. *Molecular neurodegeneration*, 16(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00455-2>
- Gorman, T., Dropkin, J., Kamen, J., Nimbalkar, S., Zuckerman, N., Lowe, T., Szeinuk, J., Milek, D., Piligian, G., & Freund, A. (2013). Controlling health hazards to hospital workers. *New solutions : a journal of environmental and occupational health policy : NS*, 23 Suppl, 1–167. <https://doi.org/10.2190/NS.23.Suppl>
- Gökharman, F. D., Aydın, S., Koşar, P. N. (2016). Radyasyon güvenliğinde mesleki olarak bilmemiz gerekenler. *SDÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 7(2):35–40.
<https://doi.org/10.22312/sdusbed.261237>
- Greenamyre, J. T., Sherer, T. B., Betarbet, R., & Panov, A. V. (2001). Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB life*, 52(3-5), 135–141. <https://doi.org/10.1080/15216540152845939>
- Gunderman, R. B., & Gonda, A. S. (2015). Radium girls. *Radiology*, 274(2), 314–318.
<https://doi.org/10.1148/radiol.14141352>
- Guo, S., Wilson, S. W., Cooke, S., Chitnis, A. B., Driever, W., & Rosenthal, A. (1999). Mutations in the zebrafish unmask shared regulatory pathways controlling the development of catecholaminergic neurons. *Developmental biology*, 208(2), 473–487.
<https://doi.org/10.1006/dbio.1999.9204>
- Habig, W. H., Pabst, M. J., & Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of biological chemistry*, 249(22), 7130–7139.
- Hall, E.J. and Giaccia, A.J. (2006) Radiobiology for the Radiologist. 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J.M.C. (2015). Free Radicals in Biology and Medicine (5th ed.). Oxford University Press.
<http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>

- Halliwell B. (1991). Drug antioxidant effects. A basis for drug selection?. *Drugs*, 42(4), 569–605. <https://doi.org/10.2165/00003495-199142040-00003>
- Hamada, N., & Fujimichi, Y. (2014). Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *Journal of radiation research*, 55(4), 629–640. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru019>
- Hare, D. J., Adlard, P. A., Doble, P. A., & Finkelstein, D. I. (2013). Metallobiology of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity. *Metallomics : integrated biometal science*, 5(2), 91–109. <https://doi.org/10.1039/c2mt20164j>
- Harorlı, A. (2014). Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi. Vol. 1. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Hart, D., Hillier, M. C., & Wall, B. F. (2009). National reference doses for common radiographic, fluoroscopic and dental X-ray examinations in the UK. *The British journal of radiology*, 82(973), 1–12. <https://doi.org/10.1259/bjr/12568539>
- Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 45, 51–88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
- Hedges, SB. (2002). The Origin and Evolution of Model Organisms. *Nature Reviews*, 3(11), 838-849. <https://doi.org/10.1038/nrg929>
- Herschbach C. & Rennenberg H. (1994) Influence of glutathione(GSH) on net uptake of sulfate and sulfate transport in tobacco plants. *Journal of Experimental Botany* 45, 1069–1076.
- Hirsch E. C. (1993). Does oxidative stress participate in nerve cell death in Parkinson's disease?. *European neurology*, 33 Suppl 1, 52–59. <https://doi.org/10.1159/000118538>
- Hollán, S. (1995). Free radicals in health and disease. *Haematologia*, 26(4), 177-189. <https://doi.org/10.1097/00006205-199507000-00003>.
- Horner K. (1994). Review article: radiation protection in dental radiology. *The British journal of radiology*, 67(803), 1041–1049. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-67-803-1041>
- Hosseinimehr S. J. (2010). Flavonoids and genomic instability induced by ionizing radiation. *Drug discovery today*, 15(21-22), 907–918. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.09.005>
- Howe, D. G., Bradford, Y. M., Conlin, T., Eagle, A. E., Fashena, D., Frazer, K., Knight, J., Mani, P., Martin, R., Moxon, S. A., Paddock, H., Pich, C., Ramachandran, S., Ruef, B. J., Ruzicka, L., Schaper, K., Shao, X., Singer, A., Sprunger, B., Van Slyke, C. E., ve Westerfield, M. (2013). ZFIN, the Zebrafish Model Organism Database: increased support for mutants and transgenics. *Nucleic Acids Research*, 41(Database issue), D854- 860. <https://doi.org/10.1093/nar/gks938>

- Iacono, D., Murphy, E. K., Stimpson, C. D., Perl, D. P., & Day, R. M. (2024). Low-dose radiation decreases Lrrk2 levels in the striatum of large mammalian brains: New venues to treat Parkinson's disease?. *Parkinsonism & related disorders*, 124, 107024. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107024>
- Iannucci, J. M., & Howeron, L. J. (2016). *Dental radiography: Principles and techniques* (5th ed., pp. 48-51). Elsevier.
- Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E., Chandhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84(24), 9265-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>
- International Atomic Energy Agency, 2010, Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Vienna, 1018-5518. https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TCS-42_web.pdf
- International Atomic Energy Agency, 2014, Diagnostic Radiology Physics A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Vienna, 978-92-131010-1. <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1564webNew-74666420.pdf>
- International Commission on Radiological Protection (2000). Pregnancy and medical radiation. *Annals of the ICRP*, 30(1), iii-43. [https://doi.org/10.1016/s0146-6453\(00\)00037-3](https://doi.org/10.1016/s0146-6453(00)00037-3)
- Introduction to Dosimetry. (2011). Ottawa, ON: Canadian Nuclear Safety Commission. [CC172-79-2011-eng.pdf](https://www.cnsa.gc.ca/eng/153/15332/15332-eng.pdf) (PDF, 2.31 MB).
- Jackson-Lewis, V., and Smeyne, R.J., 2005. MPTP and SNpc DA neuronal vulnerability: role of dopamine, superoxide and nitric oxide in neurotoxicity. *Minireview. Neurotoxicity Research*, 7 (3), 193-202.
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(8), 795-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Jenner, P., Morris, H. R., Robbins, T. W., Goedert, M., Hardy, J., Ben-Shlomo, Y., Bolam, P., Burn, D., Hindle, J. V., & Brooks, D. (2013). Parkinson's disease--the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's disease*, 3(1), 1-11. <https://doi.org/10.3233/JPD-130175>
- Johns, J. R., & Platts, J. A. (2014). Theoretical insight into the antioxidant properties of melatonin and derivatives. *Organic & biomolecular chemistry*, 12(39), 7820-7827. <https://doi.org/10.1039/c4ob01396d>
- Joiner, M., Kogel, A. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*. 4th Edition. Arnold E, editor. London. 11-76 p. <http://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/71117/1/205.pdf>

- Kachadourian, R., Pugazhenth, S., Velmurugan, K., Backos, D. S., Franklin, C. C., McCord, J. M., & Day, B. J. (2011). 2',5'-Dihydroxychalcone-induced glutathione is mediated by oxidative stress and kinase signaling pathways. *Free radical biology & medicine*, 51(6), 1146–1154. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.041>
- Kartal, F. (2023). Glutasyon S-Transferaz (GST) Enziminin İnsan Eritrositlerinden Saflaştırılması, Bazı Karbazol Türevlerinin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. [Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi].
- Kayaalp, O., Dalkara, T. (2009). Parkinson hastalığının ve diğer hareket bozuklukları ile Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan İlaçlar. Ed:O. Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara. S:902-916.
- Kaya A. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. Dicle Med J. 2002;29(3):65–75.
- Karagöz, A., Beler, M., Altun, B.D., Ünal, İ., Cansız, D., Gündüz, H., Alturfan, A.A., EmekliAlturfan, E., & Erçalık-Yalçınkaya, Ş. (2023). Panoramic Dental X-Ray Exposure Leads to Oxidative stress, inflammation and apoptosis-mediated developmental defects in zebrafish embryos. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 124(6), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101661>
- Karaman, G. E., Unal, I., Beler, M., Ustundag, F. D., Cansiz, D., Ustundag, U. V., EmekliAlturfan, E., ve Akyuz, S. (2024). Toothpastes for children and their detergent contents affect molecular mechanisms of odontogenesis in zebrafish embryos. *Drug and Chemical Toxicology*, 47(1), 15-25. <https://doi.org/10.1080/01480545.2022.2150208>
- Kıraç, F. S., Yüksel, D. (2001). İnsan fetüsüne radyasyonun zararlı etkileri. *Radyasyon Biyolojisi*. 9:95-102.
- Kim, S. G., Nam, S.Y., Kim, C.W., Kim, J.H., Cho, C.K., & Yoo, S.Y. (1997). Enhancement of Radiation-Inducible Hepatic Glutathione-S Transferases Ya, Yb1, Yb2, Yc1, and Yc2 Gene Expression by Oltipraz: Possible Role in Radioprotection. *Molecular Pharmacology*, 51(2), 225-233
- Kimmel, C.B., Ballard, W.W., Kimmel, S.R., Ullmann, B., & Schilling, T.F. (1995). Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics*, 203(3), 253-310. <https://doi.org/10.1002/aja.1002030302>
- Kin, K., Yasuhara, T., Kameda, M., & Date, I. (2019). Animal Models for Parkinson's Disease Research: Trends in the 2000s. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5402. <https://doi.org/10.3390/ijms20215402>
- Klaassen, CD. (1985). Nonmetallic Environmental Toxicants: Air Pollutants, Solvents and Vapors and Pesticides (7th ed.). Macmillan Publishing Company.

- Kojima S, Matsuki O, Nomura T, Yamaoka K, Takahashi M, Niki E. Elevation of antioxidant potency in the brain of mice by low-dose gamma-ray irradiation and its effect on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced brain damage. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(3-4):388-95.
- Kollayan, B. Y., Cansiz, D., Beler, M., Unal, I., Emekli-Alturfan, E., & Yalcinkaya, S. E. (2024). Effects of low-dose ionizing radiation on the molecular pathways linking neurogenesis and autism spectrum disorders in zebrafish embryos. *Drug and chemical toxicology*, 1–14. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/01480545.2024.2318444>
- Kollayan, B. Y. (2024). Düşük Doz İyonize Radyasyonun Zebra Balığı Embriyolarının Gelişimi Üzerine Etkileri. [Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi]
- Kumar, S., & Trivedi, P. K. (2018). Glutathione S-Transferases: Role in Combating Abiotic Stresses Including Arsenic Detoxification in Plants. *Frontiers in plant science*, 9, 751. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00751>
- Langston, J. W., Irwin, I., Langston, E. B., & Forno, L. S. (1984). 1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺): identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the substantia nigra. *Neuroscience letters*, 48(1), 87–92. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90293-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90293-3)
- Lam, C. S., Korzh, V., & Strahle, U. (2005). Zebrafish embryos are susceptible to the dopaminergic neurotoxin MPTP. *The European journal of neuroscience*, 21(6), 1758–1762. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03988.x>
- Ledwozyw, A., Michalak, J., Stepień, A., & Kadziolka, A. (1986). The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 155(3), 275–283. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(86\)90247-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(86)90247-0)
- Lee, D. H., Kim, C. S., & Lee, Y. J. (2011). Astaxanthin protects against MPTP/MPP⁺-induced mitochondrial dysfunction and ROS production in vivo and in vitro. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 49(1), 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.10.029>
- Liebman, J.F., Greenberg, A. (1988). Mechanistic principles of enzyme activity. VCH Publishers, New York.
- Limón-Pacheco, J., & Gonsébat, M. E. (2009). The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation research*, 674(1-2), 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.015>
- Lind-Holm Mogensen, F., Scafidi, A., Poli, A., & Michelucci, A. (2023). PARK7/DJ-1 in microglia: implications in Parkinson's disease and relevance as a therapeutic

- target. *Journal of neuroinflammation*, 20(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02776-z>
- Lipoti J. A. (2008). Exposure reduction through quality assurance for diagnostic x-ray procedures. *Health physics*, 95(5), 577–585. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000326337.36487.35>
- López-Jaén, A.B., Codoñer-Franch, P., Valls-Bellés, V. (2013) Free radicals: A review. *Journal of Pediatric Biochemistry* 3(3):115-121. <https://doi.org/10.3233/JPB130083>
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., & Randall, R.J. (1951). Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)52451-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)52451-6)
- Lu S. C. (2009). Regulation of glutathione synthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30(1-2), 42–59. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.005>
- Ludlow, J. B., Timothy, R., Walker, C., Hunter, R., Benavides, E., Samuelson, D. B., & Scheske, M. J. (2015). Effective dose of dental CBCT-a meta analysis of published data and additional data for nine CBCT units. *Dento maxillo facial radiology*, 44(1), 20140197. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20140197>
- Ma, K., Yang, L.M., Chen, H.Z., & Lu, Y. (2013). Activation of muscarinic receptors inhibits glutamate-induced GSK-3 β overactivation in PC12 cells
- Manisalıgil, Y. A., & Yurt, A. (2018). İyonlaştırıcı Radyasyonun Hücresel ve Moleküler Düzeydeki Etkileri. *Duzce Medical Journal*, 20(2), 50-53. <https://doi.org/10.18678/dtfd.457398>
- March, H. C. (1944). *Radiology*, 43, 275–278.
- Masella, R., Di Benedetto, R., Vari, R., Filesi, C., & Giovannini, C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(10), 577–586. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.05.013>
- Matés, J.M., & Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience*, 15(4), 339-345. <https://doi.org/10.2741/mates>.
- Mettler F. A. (2012). Medical effects and risks of exposure to ionising radiation. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection*, 32(1), N9–N13. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/1/N9>
- Miller R. W. (1999). Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology*, 59(4), 234–235. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199904\)59:4<234::AID-TERA8>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199904)59:4<234::AID-TERA8>3.0.CO;2-B)

- Miranda, K. M., Espey, M. G., & Wink, D. A. (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 5(1), 62–71. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0319>
- Mole R. H. (1987). Irradiation of the embryo and fetus. *The British journal of radiology*, 60(709), 17–31. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-60-709-17>
- Mole R. H. (1990). The effect of prenatal radiation exposure on the developing human brain. *International journal of radiation biology*, 57(4), 647–663. <https://doi.org/10.1080/095533009014550831>
- Morgan, W. F., & Bair, W. J. (2013). Issues in low dose radiation biology: the controversy continues. A perspective. *Radiation research*, 179(5), 501–510. <https://doi.org/10.1667/RR3306.1>
- Myloie, A. A., Collins, H., Umbles, C., & Kyle, J. (1986). Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicology and applied pharmacology*, 82(3), 512–520. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(86\)90286-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(86)90286-3)
- Nakagawa, H., Ikota, N., Ozawa, T., & Kotake, Y. (2001). Dose- and time-dependence of radiation-induced nitric oxide formation in mice as quantified with electron paramagnetic resonance. *Nitric Oxide*, 5(1), 47–52. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0321>
- Nawar, W.W. (1996). Thermal degradation of lipids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 17(1), 18–21. <https://doi.org/10.1021/jf60161a012>.
- Nishi M, Takashima H, Oka T, Ohishi N, Yagi K. Effect of X-ray Irradiation on Lipid Peroxide Levels in the Rat Submandibular Gland. *Journal of Dental Research*. 1986;65(7):1028-1029. doi:[10.1177/00220345860650070701](https://doi.org/10.1177/00220345860650070701)
- Núñez, M. T., Gallardo, V., Muñoz, P., Tapia, V., Esparza, A., Salazar, J., & Speisky, H. (2004). Progressive iron accumulation induces a biphasic change in the glutathione content of neuroblastoma cells. *Free radical biology & medicine*, 37(7), 953–960. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.005>
- Ocaktan, E. (2014). Radyasyon etkileri ve korunma. Ankara. 5-23.
- Okano, T., & Sur, J. Radiation dose and protection in dentistry. *Japanese Dental Science Review* (2010) 46, 112—121. [10.1016/j.jdsr.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2009.11.004)
- Onat, T., Emerk K., Sözmen E.Y. (2006). İnsan biyokimyası. Palme Yayıncılık.II. Baskı, Ankara.

- Orgado, J. M., Fernández-Ruiz, J., & Romero, J. (2009). The endocannabinoid system in neuropathological states. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 21(2), 172–180. <https://doi.org/10.1080/09540260902782828>
- Oishi, T., Hasegawa, E., & Murai, Y. (1993). Sulfhydryl drugs reduce neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the mouse. *Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section*, 6(1), 45–52. <https://doi.org/10.1007/BF02252622>
- Otake, M., Schull, W. J., & Yoshimaru, H. (1991). A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Brain damage among the prenatally exposed. *Journal of radiation research*, 32 Suppl, 249–264. https://doi.org/10.1269/jrr.32.supplement_249
- Otake, M., & Schull, W. J. (1998). Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *International journal of radiation biology*, 74(2), 159–171. <https://doi.org/10.1080/095530098141555>
- Othman, H., Ammari, M., Rtibi, K., Bensaid, N., Sakly, M., & Abdelmelek, H. (2017). Postnatal development and behavior effects of in-utero exposure of rats to radiofrequency waves emitted from conventional WiFi devices. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 52(1), 239-247. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.04.016>
- Ozasa, K., Shimizu, Y., Suyama, A., Kasagi, F., Soda, M., Grant, E. J., Sakata, R., Sugiyama, H., & Kodama, K. (2012). Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiation research*, 177(3), 229–243. <https://doi.org/10.1667/rr2629.1>
- Özalpan, A. (2001). Temel Radyobiyoloji. 1. Basım. İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları, 1-218.
- Özalpman, A. (2001). Radyasyonun embriyo ve fetus üzerine etkileri. Temel Radyobiyoloji. 20:308-30.
- Özcan, İ. (2017). Dış Hekimliğinde Radyolojini Esasları, 1. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul. 978-605-9528-10-8.
- Özkan S. Parkinson Hastalığının Etiyolojisi. Türkiye Klinikleri J NeurolSpecial Topics 2008; 1(4): 6-14.
- Paccosi, E., & Proietti-De-Santis, L. (2023). Parkinson's Disease: From Genetics and Epigenetics to Treatment, a miRNA-Based Strategy. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9547. <https://doi.org/10.3390/ijms24119547>
- Paithankar, J. G., Raghu, S. V., & Patil, R. K. (2018). Concomitant changes in radiation resistance and trehalose levels during life stages of *Drosophila melanogaster* suggest

- radio-protective function of trehalose. *International Journal of Radiation Biology*, 94(6), 576-589.
- Patni, N., Patni, S., & Bapna, A. (2005). The optimal use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiation induced mucositis in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*, 1(3), 136–141. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.19589>
- Peterson, J., MacDonell, M., Haroun, L., Monette, F. Radiological and hemical fact sheets to support the althrisk analyses for contaminated areas. Argonne National Laboratory Environmental Science Division. US Department of Energy, 2007; 64-65. https://remm.hhs.gov/ANL_ContaminantFactSheets_All_070418.pdf
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*, 4(2), 89–96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11-26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.
- Podgorsak, E.B. (2005) Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. IAEA, Vienna.
- Pradhan, A. S., Lee, J. I., & Kim, J. L. (2008). Recent developments of optically stimulated luminescence materials and techniques for radiation dosimetry and clinical applications. *Journal of medical physics*, 33(3), 85–99. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.42748>
- Quinn, P. M. J., Moreira, P. I., Ambrósio, A. F., & Alves, C. H. (2020). PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation. *Acta neuropathologica communications*, 8(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01062-w>
- Radi, R., Turrens, J. F., Chang, L. Y., Bush, K. M., Crapo, J. D., & Freeman, B. A. (1991). Detection of catalase in rat heart mitochondria. *The Journal of biological chemistry*, 266(32), 22028–22034.
- Rahman K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical interventions in aging*, 2(2), 219–236.
- Repici, M., Hassanjani, M., Maddison, D. C., Garção, P., Cimini, S., Patel, B., Szegő, É. M., Straatman, K. R., Lilley, K. S., Borsello, T., Outeiro, T. F., Panman, L., & Giorgini, F. (2019). The Parkinson's Disease-Linked Protein DJ-1 Associates with Cytoplasmic mRNP Granules During Stress and Neurodegeneration. *Molecular neurobiology*, 56(1), 61–77. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1084-y>

- Reed A. B. (2011). The history of radiation use in medicine. *Journal of vascular surgery*, 53(1 Suppl), 3S–5S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.07.024>
- Ribeiro, F. M., Camargos, E. R., de Souza, L. C., & Teixeira, A. L. (2013). Animal models of neurodegenerative diseases. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 35 Suppl 2, S82–S91. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1157>
- Ribeiro Santos-Rasera, J., Giovanini de Lima, R., Santos Alves, D., Teresa Rosim Monteiro, R., & Wallace Pereira de Carvalho, H. (2022). X-ray spectrometry imaging and chemical speciation assisting to understand the toxic effects of copper oxide nanoparticles on zebrafish (*Danio rerio*). *Nanotoxicology*, 16(5), 645–657. <https://doi.org/10.1080/17435390.2022.2133646>
- Rivero-Ríos, P., Romo-Lozano, M., Fasiczka, R., Naaldijk, Y., & Hilfiker, S. (2020). LRRK2-Related Parkinson's Disease Due to Altered Endolysosomal Biology With Variable Lewy Body Pathology: A Hypothesis. *Frontiers in neuroscience*, 14, 556. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00556>
- Roberts, A. C., Chornak, J., Alzagatiti, J. B., Ly, D. T., Bill, B. R., Trinkeller, J., Pearce, K. C., Choe, R. C., Campbell, C. S., Wong, D., Deutsch, E., Hernandez, S., & Glanzman, D. L. (2019). Rapid habituation of a touch-induced escape response in Zebrafish (*Danio rerio*) Larvae. *PloS one*, 14(4), e0214374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214374>
- Saada, M., Sanchez-Jimenez, E., & Roguin, A. (2023). Risk of ionizing radiation in pregnancy: just a myth or a real concern?. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 25(2), 270–276. <https://doi.org/10.1093/europace/euac158>
- Sarma, A. D., Mallick, A. R., Ghosh, A. K., (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res.* 1(3), 185-192.
- Saydam, C.K., Sözmen, B., & Aslan, L.S. (2006). Organofosfor zehirlenmelerine yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 26(1), 73-77.
- Schreck, R., & Baeuerle, P. A. (1991). A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends in cell biology*, 1(2-3), 39–42. [https://doi.org/10.1016/0962-8924\(91\)90072-h](https://doi.org/10.1016/0962-8924(91)90072-h)
- Sebastià, N., Olivares-González, L., Montoro, A., Barquinero, J. F., Canyada-Martinez, A. J., Hervás, D., Gras, P., Villaescusa, J. I., Martí-Bonmatí, L., Muresan, B. T., Soriano, J. M., Campayo, J. M., Andani, J., Alonso, O., & Rodrigo, R. (2020). Redox Status, Dose and Antioxidant Intake in Healthcare Workers Occupationally Exposed to Ionizing

- Radiation. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 9(9), 778.
<https://doi.org/10.3390/antiox9090778>
- Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R., De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(1): 91-100.
- Sen, S. and Chakraborty, R. (2011) The Role of Antioxidants in Human Health. *ACS Symposium Series*, 1083, 1-37.
<https://doi.org/10.1021/bk-2011-1083.ch001>
- Serafini, M., & Del Rio, D. (2004). Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool?. *Redox report :communications in free radical research*, 9(3), 145–152.
<https://doi.org/10.1179/135100004225004814>
- Shampo, M. A., Kyle, R.A. (1999). Hermann Muller—Nobel Prize for Contributions to Genetics. *Mayo Clin Proc*. 74(3):242. <http://hdl.handle.net/10822/530679>
- Sharma A., Sharma S., Shrivastava S., Singhal P.K., & Shukla S. (2019). Mobile phone induced cognitive and neurochemical consequences. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 102(1), 101684. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.101684>
- Sharma, S., & Shukla, S. (2020). Effect of Electromagnetic Radiation on Redox Status, Acetylcholine Esterase Activity and Cellular Damage Contributing to the Diminution of the Brain Working Memory in Rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 106(1), 101784. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2020.101784>
- Smeyne, R. J., & Jackson-Lewis, V. (2005). The MPTP model of Parkinson's disease. *Brain research. Molecular brain research*, 134(1), 57–66.
<https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.09.017>
- Steel, G. G. (1997). The Significance of Radiobiology for Radiotherapy. In; Steel GG (Ed.). *Basic Clinical Radiobiology*. New York: Co-published in the USA by Oxford University Pres; p.1-7.
- Stell, G. G., Adams, G. E., & Peckham, M. J. (1983). *The Biological Basis of Radiotherapy*. 261-268.
- Srinivas, U.S., Tan, B.W.Q., Vellayappan, B.A., & Jeyasekharan, A.D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, 25(1), 101084.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084>.
- Şener, G., Yeğen, B. Ç. (2009). İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 22: 5-13.
- Şimşek, H., Kaya, E., & Özçelik, M. (2017). Radyasyona Maruz Bırakılan Ratlarda Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidan Parametreler Üzerine Propolisin Etkisi. *Atatürk*

- Tamam, N., Almuqrin, A. H., Mansour, S., Elnour, A., Musa, M., Omer, H., Sulieman, A., & Bradley, D. A. (2021). Occupational and patients effective radiation doses in dental imaging. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, 177, 109899. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109899>
- Takahashi-Niki, K., Inafune, A., Michitani, N., Hatakeyama, Y., Suzuki, K., Sasaki, M., Kitamura, Y., Niki, T., Iguchi-Ariga, S. M., & Ariga, H. (2015). DJ-1-dependent protective activity of DJ-1-binding compound no. 23 against neuronal cell death in MPTP-treated mouse model of Parkinson's disease. *Journal of pharmacological sciences*, 127(3), 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.01.010>
- Taylor, J. M., Main, B. S., & Crack, P. J. (2013). Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochemistry international*, 62(5), 803–819. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.12.016>
- Tokaç, D. (2018). Kaynak işçilerinde mesleki maruziyete bağlı olası oksidatif stres göstergelerindeki değişikliklerin incelenmesi [Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi].
- Thiffault, C., Aumont, N., Quirion, R., & Poirier, J. (1995). Effect of MPTP and L-deprenyl on antioxidant enzymes and lipid peroxidation levels in mouse brain. *Journal of neurochemistry*, 65(6), 2725–2733. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65062725.x>
- Tsapaki V. (2017). Radiation protection in dental radiology - Recent advances and future directions. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 44, 222–226. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.07.018>
- Tubiana, M., & Dutreix, J. (1990). Introduction to radiobiology. 1-38.
- Tulchinsky T, Varavikova E. Editörler. Yeni halk sağlığı. 3. baskıdan çeviri. Palme yayınları, Ankara; 2019.
- Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) Öğrenci Dersleri. (2022) <https://nuken.tenmak.gov.tr/ogrenci/r05.htm>
- Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Radyasyon Sağlığı ve Güvenliği Dairesi, (2018). Radyasyon Kaynakları ve Radyasyondan Korunma. Ankara.
- Türkiye Enerji, Nükleer ve Maden Araştırma Kurumu (TENMAK). (2023, November). Öğrenci Dersleri. Bölüm 3-Radyasyon "Radyasyon ve Biz"-Radyasyon birimleri. <https://nuken.tenmak.gov.tr/ogrenci/r04.htm>

- United Nations Environment Programme (UNEP). (July, 2016). Radiation: effects and sources. (2016). <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/radiation-effectsand-sources.html>
- United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation (UNSCEAR). (2008). Sources and effects of ionizing radiation. https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2008_1.html.
- United States Nuclear Regulatory Commission (USNRC). (2023, October). Measuring Radiation. <https://www.nrc.gov/about-nrc/radiation/health-effects/measuringradiation.html>.
- Uzal C, Çaloğlu M. (2002). Kanser etyolojisinde iyonizan radyasyonun yeri. *Balkan Med J*. 19(3–4):177–82.
- Ünal, İ., & Emekli-Alturfan, E. (2019). Fishing for Parkinson's Disease: A review of the literature. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 62, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.01.015>
- Üstündağ, F. D., Ünal, İ., Cansız, D., Üstündağ, Ü. V., Subaşı, H. K., Alturfan, A. A., Tiber, P. M., & Emekli-Alturfan, E. (2022). 3-Pyridinylboronic acid normalizes the effects of 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure in zebrafish embryos. *Drug and chemical toxicology*, 45(2), 947–954. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1795189>
- Valentine, J. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. *Ann ICRP* 2003;33:1-200.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Vargesson, N.A. (2007). Zebrafish in Manual of Animal Technology (1st ed.). Blackwell Publishing.
- Wagner, L. K., Lester, R. G., Saldana, L. R. (1997). Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiations. 2nd ed. Medical Physics Publishing; Madison, Wisconsin.
- Wang, J., Song, N., Jiang, H., Wang, J., & Xie, J. (2013). Pro-inflammatory cytokines modulate iron regulatory protein 1 expression and iron transportation through reactive oxygen/nitrogen species production in ventral mesencephalic neurons. *Biochimica et biophysica acta*, 1832(5), 618–625. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.01.021>

- Weisstein, E.W. (2007). Radiation. Eric Weisstein's World of Physics, Wolfram Research. <https://scienceworld.wolfram.com/physics/Radiation.html>.
- Westerfield, M. (2000). The zebrafish book. A guide for the laboratory use of zebrafish (*Danio rerio*) (4th edition). University of Oregon Press.
- Whittaker, V.P. (1990). The contribution of drugs and toxins to understanding of cholinergic function. *Trends Pharmacological Sciences*, 11(1), 8-13. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(90\)90034-6](https://doi.org/10.1016/0165-6147(90)90034-6)
- White, S. C., Heslop, E. W., Hollender, L. G., Mosier, K. M., Ruprecht, A., Shrout, M. K., & American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology, ad hoc Committee on Parameters of Care (2001). Parameters of radiologic care: An official report of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 91(5), 498–511. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.114380>
- White, S. C., & Pharoah, M. J. (2018). *Oral Radiology: Principles and Interpretation* (7th ed., pp. 17-31). Elsevier Health Sciences.
- Williams, P.M., & Fletcher, S. (2010). Health effects of prenatal radiation exposure. *American Academy of Family Physician*, 82(5), 488-493.
- Xia, X., Lian, Y., Zhao, H., & Xu, Q. (2016). Curcumin protects from oxidative stress and inhibits α -synuclein aggregation in MPTP induced parkinsonian mice.
- Xu, S., & Chan, P. (2015). Interaction between Neuromelanin and Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 5(2), 1122–1142. <https://doi.org/10.3390/biom5021122>
- Yalçın AS. (1998). Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 11: 342 –334.
- Yardımcı, S., Koçkar, M.C., Köksal, N., Cengiz, M., Delibaşı, T., & Yavuzer, S. (1996). Ratlarda Total Vücut Gama Radyasyonu Uygulamasına Bağlı Plazma Lipid Peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 16(6), 434-436.
- Yaren, H., Karayıllanoğlu, T. (2005). Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 4(4):199–208.
- Yellon S. M. (1994). Acute 60 Hz magnetic field exposure effects on the melatonin rhythm in the pineal gland and circulation of the adult Djungarian hamster. *Journal of pineal research*, 16(3), 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1994.tb00093.x>
- Yeyin, N., 2015, Radyasyonun Biyolojik Etkileri, Nükleer Tıp Seminerleri, (3),139– 143. [10.4274/nts.0022](https://doi.org/10.4274/nts.0022)

- Yukihara, E.G.; McKeever, S.W.; Andersen, C.E.; Bos, A.J.; Bailiff, I.K.; Yoshimura, E.M.; Sawakuchi, G.O.; Bossin, L.; Christensen, J.B. Luminescence dosimetry. *Nat. Rev. Methods Primers* 2022, 2, 1–21.
- Yokoyama, H., Kuroiwa, H., Kasahara, J., & Araki, T. (2011). Neuropharmacological approach against MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine)-induced mouse model of Parkinson's disease. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 71(2), 269–280. <https://doi.org/10.55782/ane-2011-1847>
- Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, 54(3), 176–186. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.3.176>
- Zhou, R., Si, J., Zhang, H., Wang, Z., Li, J., Zhou, X., Gan, L., & Liu, Y. (2014). The effects of x-ray radiation on the eye development of zebrafish. *Human & experimental toxicology*, 33(10), 1040–1050. <https://doi.org/10.1177/0960327114522278>
- Zhou, R., Zhang, H., Wang, Z., Zhou, X., Si, J., Gan, L., Li, J., & Liu, Y. (2015). The developmental toxicity and apoptosis in zebrafish eyes induced by carbon-ion irradiation. *Life sciences*, 139, 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.08.014>
- Zareen, N., Khan, M. Y., & Minhas, L. A. (2009). Dose related shifts in the developmental progress of chick embryos exposed to mobile phone induced electromagnetic fields. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 21(1), 130–134.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ezgi Cahide	Soyadı	AYDAŞ BAYRAMOV
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Telefon	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A.D.	
Lisans	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Fakültesi	2019

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
Arş. Gör. Dt	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2021-

Yabancı Diller	Okuduğunu Anlama*	Konuşma *	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #									
YDS	ÜDS	TIP-DİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
		80							

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

10. BİLİMSEL FAALİYETLER

Kitap & Kitap Bölümleri

1. Aydaş E.C., Bayramov N., Erçalık Yalçinkaya Ş. Radiation Monitoring of The Operator In Dentistry. Academic Research And Reviews In Dentistry, Gül Mehmet, Editör, Platanus Publishing, Ankara, ss.43-53, 2024
2. Aydaş E.C., Erçalık Yalçinkaya Ş. Oral Pigmentations. Health sciences in a Globalizing World, Ayşe Ak, Editör, Duvar Yayınları, Ankara, ss.31-49,2023
3. Aydaş E.C., Bayramov N., Erçalık Yalçinkaya Ş. Probiotics In The Maintenance Of Oral Health. Academic Studies in Health Sciences, Şahin Engin, Akgül Hasan, Selamoğlu Zeliha, Editör, Gece kitaplığı, Ankara, ss.143-155, 2023

Hakemli Kongre / Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

1. Aydaş E.C., Bayramov N., Erçalık Yalçinkaya Ş. Kalsifikasyon ile Birlikte İzlenen Hemanjiyom: İki Farklı Olgu Sunumu. 26. Türk Diş Hekimleri Birliği Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, ss.64, 2022. İstanbul, Türkiye.
2. Aydaş E.C., Erçalık Yalçinkaya Ş. Ekzojen Kaynaklı Oral Pigmentasyonlar: Üç Farklı Olgu Sunumu. 26. Türk Diş Hekimleri Birliği Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, ss.63, 2022. İstanbul, Türkiye.
3. Aydaş E.C., Acar U., Olgac V., Erçalık Yalçinkaya Ş. Maksilla Anterior Bölgede İzlenen Odontojenik Keratokist: Bir Olgu Sunumu. 26. Türk Diş Hekimleri Birliği Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, ss.75, 2023. İstanbul, Türkiye.
4. Aydaş E.C., Cansız D., Beler M., Gündüz H., Emekli-Alturfan E., Erçalık Yalçinkaya Ş. Zebra Balığı Embriyolarında Nörotoksin Maruziyetine Karşı Oluşan Yanıt Düşük Doz İyonize Radyasyonun Etkileri. 26. Türk Diş Hekimleri Birliği Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, ss.458, 2023. İstanbul, Türkiye.
5. Aydaş Bayramov E.C., Beler M., Cansız D., Ünal İ., Emekli Alturfan E., Erçalık Yalçinkaya Ş. Low-Dose X-Rays Alter Oxidant-Antioxidant Status in Neurotoxin-Exposed Zebrafish Embryos. International Dental Journal, 2024, Volume 74, Supplement 1, ss.96. (Sözlü Sunum)

Projeler

1. Aydaş E.C., Emekli Alturfan E., Erçalık Yalçinkaya Ş. Zebra Balığı Embriyolarında Nörotoksin Maruziyetine Karşı Oluşan Yanıt Düşük Doz İyonize Radyasyonun Etkileri. Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (TDH-2023-10981). 2023-2024.