

T.C.  
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA TC-99M DMSA İLE YAPILAN STATİK BÖBREK  
SİNTİGRAFİSİNİN OKSİDATİF STRES VE MONONÜKLEER  
LÖKOSİT DNA HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Selçuk VAROL  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Faruk ÖKTEM

İSTANBUL  
(2015)

**ÇOCUKLARDA TC-99M DMSA İLE YAPILAN STATİK BÖBREK  
SİNTİGRAFİSİNİN OKSİDATİF STRES VE MONONÜKLEER  
LÖKOSİT DNA HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk VAROL  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Faruk ÖKTEM  
Bu Araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Tarafından  
Desteklenmiştir.

İSTANBUL-2015

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Programın seviyesi : Tıpta Uzmanlık  
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tez Sahibi : Selçuk VAROL  
Tez Başlığı : Çocuklarda Tc-99m DMSA ile yapılan statik böbrek sintigrafisinin oksidatif stres ve mononükleer lökosit DNA hasarı üzerine etkilerinin araştırılması

**İmza**

**Jüri Bşk. (Danışman)** Prof. Dr. Faruk ÖKTEM .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye .....  
.....  
.....  
Üye .....  
.....  
.....  
Üye .....  
.....  
.....

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ruşen DÜNDARÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

İmza

İsim ve soy isim

Tarih

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince tezimin yürütülmesi ve sonuçlanması süresince deneyimleri ile bana yol göstermiş, desteklerini benden esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Faruk Öktem'e,

Tez çalışmam boyunca desteklerini benden esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Abdurrahim Koçyiğit ve Sayın Prof. Dr. Mehmet Aydın'a, çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen nükleer tıp ünitesinde görev yapan hemşirelere, teknisyenlere ve personele,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Ruşen Dünderöz'e, Sayın Prof. Dr. Akın İşcan'a, Sayın Doç. Dr. İ. Tolga Özgen'e, Sayın Doç. Dr. Erkan Çakır'a, Sayın Doç. Dr. Selim Gökçe'ye, Sayın Doç. Dr. Emel Torun'a, Sayın Doç. Dr. Yılmaz Yozgat'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Selçuk Uzuner'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ufuk Erenberk'e,

Tanımdan ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan Sayın Uzm. Dr. Ayşegül Doğan Demir'e ve Sayın Uzm. Dr. Nilüfer Gökner'a,

Desteklerinden dolayı Sayın Ersin Karataş'a,

Birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi çalışmam sırasında da bana güvenen ve destekleriyle yanımda olan, emekleri ve sevgileriyle beni bu günlere getiren aileme, ve beni her zaman destekleyen eşime,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

Nükleer tıp tanısal yöntemlerinden Tc-99m DMSA sintigrafisi pediatrik yaş grubunda oldukça sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde iyonizan etkileri olan radyofarmasötikler kullanılmaktadır. İyonize radyasyonun kullanıldığı bazı tetkiklerin etkileri üzerine yapılan çalışmalar bulunmakla birlikte, özellikle statik böbrek sintigrafisi ile çocuklarda yapılan görüntülemelerin böbrek dokusu ve DNA üzerinde yapabileceği etkiler ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Bu çalışmada; Tc-99m DMSA sintigrafisinin renal oksidatif stres ile mononükleer lökosit DNA hasarı üzerine etkilerinin incelenmesini amaçladık.

Çalışmada Tc-99m DMSA sintigrafisi çekilen 27 olgu değerlendirildi. Her hastadan sintigrafi öncesi bir kez, sintigrafi çekiminden hemen sonra bir kez ve sintigrafi çekiminden 1 hafta sonra bir kez olmak üzere üç defa 3'er ml heparinize venöz kan örneği alındı. Bu kan örneklerinden mononükleer lökosit DNA hasarı, total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) analizleri yapıldı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Ayrıca, her hastadan sintigrafi çekiminden önce bir kez ve sintigrafi çekiminden sonra 3 gün içinde bir kez daha olmak üzere toplamda iki kez anlık idrar alındı. Bu idrar örneklerinden de TAS/Kr (TAS/kreatinin), TOS/Kr (TOS/kreatinin) ve NAG/Kr (N-acetyl-glucosaminidase/ kreatinin) düzeyleri çalışıldı ve OSİ hesaplandı.

Serum örneklerinde çalışılan TAS, TOS ve OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). DMSA çekimi öncesinde ve sonrasında alınan idrar örneklerinde çalışılan TAS/Kr, TOS/Kr ve NAG/Kr düzeylerinde de anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). DMSA çekimi öncesine göre, çekimden hemen sonra serumda ölçülen DNA hasarının arttığı ancak 1 hafta sonraki kontrolde bu hasarın gerileyerek sintigrafi çekimi öncesindeki düzeylere indiği saptandı.

Bu çalışma bize Tc-99m DMSA sintigrafisinin etkisinin oksidatif hasar oluşturmak için yetersiz olduğunu ancak iyonize radyasyonun direkt etkisiyle kısa sürede tekrar onarılabilen bir DNA hasarı oluşturduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler;** DNA hasarı, NAG, reaktif oksijen türleri, renal tübüler hasar, Tc-99m DMSA

## **ABSTRACT**

Tc-99m DMSA scintigraphy is a commonly used imaging modality in the pediatric age group. In this method, the radiopharmaceuticals which has the effects of ionizing are used. Although studies on the effects of ionizing radiation were performed, there are no studies in the literature especially performed in children about the effects of static renal scintigraphy on the kidney and DNA in pediatric population. In this study; we aimed to investigate the effects of Tc-99m DMSA scan on renal oxidative stress and mononuclear leukocyte DNA damage.

Twenty seven patients who performed Tc-99m DMSA scintigraphy were included in this study. 3 ml heparinized blood samples were taken just before, during and after a week from the scintigraphy. Mononuclear leukocyte DNA damage, total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) were measured in these blood samples. Oxidative stress index (OSI) was calculated. In addition, spot urine samples were taken from each patient before and within 3 days after performing of the scintigraphy. TAS/Kr (TAS/Kreatinin), TOS/Kr (TOS/kreatinin), NAG/Kr (N-acetyl-glucosaminidase/ kreatinin) levels were measured in these urine samples. Oxidative stress index (OSI) was calculated.

There was no statistically significant difference in the values of TAS, TOS and OSI studied in serum samples. Also there are no statistically significant difference in the levels of TAS/Kr, TOS/Kr, NAG/Kr and OSI studied in urine samples between two groups. The levels of DNA damage were increased just after performing of the scintigraphy and decreased a week later.

In conclusion, we demonstrated that the effect of Tc-99m DMSA scintigraphy is insufficient to create oxidative damage but it causes DNA damage via the direct effect of ionizing radiation which can be repaired again in a short time.

**Key Words;** DNA damage, NAG, reactive oxycen species, renal tubular injury, Tc-99m DMSA

# İÇİNDEKİLER

## SAYFA

**KAPAK**

**İÇ KAPAK**

**ONAY SAYFASI**

**BEYAN SAYFASI**

**TEŞEKKÜR**

i

**ÖZET**

ii

**ABSTRACT**

iii

**İÇİNDEKİLER**

iv

**SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ**

v

**TABLolar DİZİNİ**

vi

**RESİMLER DİZİNİ**

vii

**1.GİRİŞ**

1

**2.GENEL BİLGİLER**

3

2.1. Tc-99m DMSA Sintigrafisi

3

2.1.1. DMSA endikasyonları

3

2.1.2 DMSA kontraendikasyonları

3

2.1.3. Prosedürler

4

2.2. Renal Tübüler Hasar Ve Üriner Enzimler

6

2.2.1. Akut renal hasarın erken belirteçleri

6

2.3. Serbest radikaller ve oksidatif metabolizma

8

2.3.1. Reaktif oksijen türleri (ROT)' nin kaynağı

9

2.3.2. Serbest radikallerin biyolojik etkileri

10

2.3.3. Total oksidatif seviye (TOS)

12

2.3.4. Antioksidanlar

13

2.3.5. Total antioksidan seviye (TAS)

14

2.3.6. Oksidatif stres indeksi (OSİ)

14



<b>3.MATERYAL VE METOT</b>	15
3.1. Laboratuvar Yöntemleri	15
3.1.1. Total oksidan seviye (TOS) ölçümü	15
3.1.2. Total antioksidan seviye (TAS) ölçümü	16
3.1.3. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanması	17
3.1.4. DNA hasarı ölçümü	17
3.1.4. İdrarda NAG (N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase) ölçümü	20
3.1.5. İdrarda kreatinin ölçümü	20
3.2. İstatistiksel analiz	21
<b>4.BULGULAR</b>	22
<b>5.TARTIŞMA</b>	25
<b>6.SONUÇ</b>	30
<b>KAYNAKLAR</b>	31
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	36
<b>ETİK KURUL ONAYI</b>	39

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AAP	: Alanin aminopeptidaz
ABH	: Akut böbrek hasarı
ALP	: Alkalen fosfataz
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
KIM 1	: Böbrek hasar molekülü 1
mSv	: Mili sievert
MBq	: Mega becquerel
MDA	: Malondialdehid
NAG	: N-asetil-beta-D-glukozaminidaz
NAG/Kr	: N-asetil-beta-D-glukozaminidaz/kreatinin
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCr	: Serum kreatinini
TAS	: Total antioksidan seviye
TAS/Kr	: Total antioksidan seviye/kreatinin
Tc-99m DMSA	: Teknesyum-99-m-dietilentriamin pentaasetik asit
TOS	: Total oksidan seviye
TOS/Kr	: Total oksidan seviye/kreatinin
VUR	: Vezikoüreteral reflü

## TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1** Antioksidan savunma sistemleri
- Tablo 2** DMSA çekimi öncesinde, çekimden hemen sonrasında ve 1 hafta sonrasında (kontrol) serum DNA hasarı düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 3** DMSA çekimi öncesinde ve çekimden sonraki 3 gün içinde elde edilen idrarda TAS/Kr, TOS/Kr, OSİ ve NAG/Kr değerlerinin karşılaştırılması

## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 1.** DNA hasarı Floresan Mikroskopta (Olympus) gözle değerlendirilmesi

# 1. GİRİŞ

Nükleer tıp tanısal yöntemleri pediatrik nefroloji ve üroloji alanında noninvazif ve güvenilir olması nedeniyle bazı üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1-3). Glomerüler filtrasyon oranının hesaplanmasında, üriner enfeksiyonlarda oluşan skar değerlendirmesinde, pelvikalisiyel sistem ve üreterlerin dilatasyonlarının tanı ve izlenmesinde, renovasküler hipertansiyon tanısında, transplante böbreğin değerlendirilmesinde ve vezikoüreteral reflü (VUR) tanısında yaygın bir kullanım alanı vardır (4-7). Günümüzde özellikle pediatrik yaş grubunda yaygın olarak Tc-99m ile işaretli radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Başlıca üriner sistem sintigrafisinde kullanılan teknesyum işaretli radyofarmasötik maddeler; Tc-99m DTPA (Teknesyum-99m-dietilentriamin pentaasetik asit), Tc-99m DMSA (Teknesyum-99m-dimerkapto süksinik asit), Tc-99m MAG-3 (Teknesyum-99m-merkaptasetiltriglisin) ve Tc-99m EC (Teknesyum-99m-etilen disistein) ' dir (8).

N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG); renal tübüler hasarın belirlenmesinde en sık kullanılan üriner enzimlerden bir tanesidir. Birçok dokuda bulunan lizozomal bir enzimdir. Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomeruler ultrafiltrata geçmez ve proksimal tübüllerden ekskresyona uğrar. Üriner NAG; akut piyelonefrit, vezikoüreteral reflü, hidronefroz, nefrotoksik ilaç ya da ağır metal maruziyeti, nefrolitiazis, proteinüri, hiperglisemi, hipertansiyon gibi durumlarda renal tübüler hasarı tespit etmek için kullanılmaktadır ( 9-16).

Aerobik yaşamın kaçınılmaz sonucu olarak oluşan reaktif oksijen türleri (ROT) doku ve hücre hasarı yanında genetik materyaller üzerinde de olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Oksidatif stres; serbest radikal üretimi ile antioksidan seviyesi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasını tanımlamaktadır. Bu durum doku ve hücreler üzerinde zamanla birikim gösteren moleküler hasara neden olmaktadır. DNA hasarı, karsinogenezde önemli bir basamak olan mutasyonlara neden olabilmektedir. Oksidatif stresin zararlı etkileri çeşitli enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilebilir (17).

Radyolojik ve nükleer görüntüleme yöntemleriyle ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda kontrastlı MRI sonrası DNA hasarının arttığı, abdominal ve torakal BT çekilen

çocuklarda ve 18F-FDG (fluorodeoxyglucose) ile PET/BT çekilen yetişkinlerde DNA zincir kırıklarının oluştuğu gösterilmiştir (18-20). Ancak nükleer tıp tanısal yöntemlerinden statik böbrek sintigrafisi (DMSA) ile çocuklarda yapılan görüntülemelerin böbrek dokusu ve DNA üzerinde yapabileceği etkiler ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Klinikte sık kullanılan bu görüntülemelerin olası etkilerinin ortaya çıkarılmasının kısa ve uzun vadede çocuk sağlığı açısından önemi oldukça fazladır.

Bu çalışmada; pediatrik nefroloji ve üroloji tarafından sıkça kullanılan Tc-99m DMSA sintigrafisinin renal oksidatif stres ile mononükleer lökosit DNA hasarı üzerine etkilerinin ve idrar NAG düzeyi ölçümleriyle akut tübül hasarın belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tc-99m DMSA Sintigrafisi**

Renal kortikal sintigrafi, kronik pyelonefrit ile ilişkili skarları ve akut pyelonefritteki kortikal defektleri tespit etmek amacıyla kullanılır. Özellikle çocukluk çağı tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında geniş bir kullanım alanı vardır. Kortikal sintigrafinin konvansiyonel ultrasonografi, doppler ultrasonografi ve intravenöz ürografiden daha etkin olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca daha düşük radyasyon maruziyetine sahip olmasıyla da, akut piyelonefrit tespitinde benzer spesifite ve sensitiviteye sahip olan bilgisayarlı tomografiden üstündür (21-24).

#### **2.1.1. DMSA endikasyonları:**

- a) Akut piyelonefritte kortikal aktivite tutulumundaki azalmayı göstermek ,
- b) Ajenetik, ektopik, hipoplazik ve atnalı böbreğin tanısını teyit etmek,
- c) Renal skar araştırılması,
- d) Her bir böbreğin böbrek fonksiyonuna katkısı ve çift sistem böbrekte her bir üst ve alt üriner sistemin renal fonksiyonlara katkısının değerlendirilmesi,
- e) Renovasküler hipertansiyon şüphesi,
- f) İyotlu kontrast ajanlara karşı allerji varlığı (25, 26).

#### **2.1.2 DMSA kontrendikasyonları:**

Herhangi bir kontrendikasyonu bulunmamaktadır (27).

### 2.1.3. Prosedürler

#### *Hasta hazırlığı*

DMSA sintigrafisi için nadiren sedasyon gerekmektedir. En zorlu yaş grubu 1-3 yaş arası çocuklar olmasına rağmen bu grubun da %5' inden daha azında sedasyon gerekmektedir. Sedasyon için en güvenli ilaç ise intranazal ve rektal midazolamdır.

İsteğe bağlı olarak anestezi kremleri kullanılabilir. Diürezisi artırmak için hidrasyon sağlanabilir (27).

#### *Radyofarmasötik*

Tc99m DMSA (2,3-dimerkaptosüksinik Asit); güçlü bir şelatlayıcı ajan olarak kullanılan dimerkaptosüksinik asidin teknesyum-99m ile işaretlenmesiyle elde edilmektedir (28).

Tc99m DMSA enjeksiyondan 2 saat sonra %40 ila %65 oranında proksimal tübül hücrelerine bağlanır. Böbreklerde tutulum yavaş olduğu ve ekskresyonu minimal olduğu için dinamik böbrek sintigrafilerinde kullanılmaz.

DMSA sintigrafisinde tüm yaş gruplarında maruz kalınan radyasyon dozu çalışma başına 1 mSv'dir. Uygulanan minimum doz 15 MBq'dir (27).

#### *Görüntü toplama*

Statik görüntüler renal fonksiyonlar iyi ise 1-2 saatte, kötü ise 3-4 saatte başlar. Geç görüntülemelerin radyofarmasötik ajanın enjeksiyonundan 2-4 saat sonra alınması önerilmektedir. Toplayıcı sistemde ciddi tıkanmaların varlığında enjeksiyondan 24 saat sonrasına kadar geç görüntüler gerekli olabilmektedir (8, 25).

Görüntüler ultra yüksek çözünürlüklü, yüksek çözünürlüklü ve pinhol kolimatörler ile alınır. Böbrek derinlik farkını ve hareketi en aza indirmesi nedeniyle görüntüleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda yapılır. Yüz üstü pozisyonda görüntüleme böbreklerin üst pollerine doğru anteriordan eğime ve küçük böbreklerde basıya neden olacağı için yapılmaz. Genellikle



posterior ve posterior oblik görüntüler tavsiye edilmektedir. Anterior görüntüler ise ektojik böbrek ve atnalı böbrek araştırmasında kullanılmalıdır. Görüntü başına 300.000 sayım toplanmalı ya da en az 5 dakika beklenmelidir. Pinhol kolimatörlerde ise görüntü başına 100.000 ile 150.000 arası sayım toplanmalı ya da en az 10 dakika beklenmelidir. Görüntüler en az 128 x 128 matrikste alınır.

Çocuklarda DMSA sintigrafileri için planar görüntüleme önerilmektedir. SPECT görüntülemenin yanlış pozitif görüntüler verebilmesi, ağır sedasyon verilmesine ihtiyaç duyabilmesi ve radyasyon yükünü artırması gibi sebeplerle kullanımı sınırlıdır. Ayrıca SPECT görüntülemenin yararı konusunda konsensüs yoktur (27).

### ***Yorumlama ve raporlama***

Konturlarında deformite olsun ya da olmasın kotrikal kaybı olan alanların sayısı, boyutu ve yeri rapor edilmelidir.

Normal kabul edilen görüntüler:

- a) Konturları düzgün, aktif dış kısmı ile daha az aktif iç kısmı arasında kontrast farkı olan böbrek
- b) Lezyon düşündürmeyen bir kenarı düz olan böbrek
- c) Sol böbreğin süperiolateralinin dalak varlığı nedeniyle basık olması
- d) Küçük çocuklarda üçgeni andıran böbrek
- e) Posterior görüntüde kısa transvers eksen ile karakterize ince böbrek
- f) Diğer görüntüleme yöntemleri olmadan skardan ayrımı güç olan fetal lobülasyon varlığı.

Böbreklerin normal sınırlarda fonksiyon paylaşımı oranı %45-55 arası olarak kabul edilmektedir. Bilateral küçük böbreklerde normal değerler görülebilirken komplike olmayan unilateral çift böbrekte bu sınırların üstünde değerler görülebilir. Hidronefrozda pelvisteki retansiyon yanlış olarak yüksek göreceli fonksiyon saptanmasına neden olabilir (27).

## 2.2. Renal Tübüler Hasar Ve Üriner Enzimler

Böbrekler vücuttaki sabit volümün ve ekstraselüler sıvı içeriğinin korunmasında büyük bir rol oynar. Bu açıdan bakıldığında üç temel fonksiyonu yerine getirirler. Bunlar; glomerular filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyondur. Böbrek fonksiyonları çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir. Bu yöntemlerden bir tanesi, renal parankimal hasara karşı glomerular filtrasyon hızı (GFR), kreatinin klirensi ve inülin klirensiyle karşılaştırıldıklarında yüksek duyarlılığa sahip olmaları nedeniyle alanin aminopeptidaz (AAP), alkalen fosfataz (ALP) ve N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG) gibi üriner enzimlerin değerlendirilmesidir. GFR'nin görece düşük duyarlılığı böbreklerin hasara karşı kompanseuar yeteneklerine ve yüksek fonksiyonel rezervlerine bağlanabilir. Üriner enzimlerin değerlendirilmesi renal tübüler hasarın tespiti ve takibinde basit, ucuz, hızlı ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilebilir. Renal tübüler hasarın oldukça duyarlı bir göstergesi olması nedeniyle üriner NAG aktivitesi en sık değerlendirilen üriner enzimlerden biridir (29).

### 2.2.1. Akut renal hasarın erken belirteçleri

Kreatinin halen böbrek fonksiyonları için önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak böbrek hasarı tespiti için yeterli değildir. Bunun en önemli nedenleri; böbrek fonksiyonlarının en az %50'si kaybedilene kadar seviyesinin değişmemesi, kas kitlesi, yaş, cinsiyet, ilaçlar ve hidrasyon durumundan etkilenmesidir. Böbrek hasarı ile SCr yüksekliğine yol açan fonksiyon kaybı arasındaki gecikme süresi tedavi açısından kaçırılmış bir fırsattır. Bu nedenle böbrek hasarının erken tespiti amacıyla son on yılda bir dizi biyobelirteç saptanmıştır.

İdeal bir biyobelirtecın özellikleri:

- a) Hasarlı hücreler tarafından salınmalı ve organ spesifik olmalı,
- b) Vücuttaki konsantrasyonu hasarın derecesiyle orantılı olmalı,
- c) Hasarın henüz potansiyel olarak geri dönüşümlü olduğu dönemde salınmalı,
- d) Terapötik izleme aracı olarak kullanılabilmesi için akut hasardan sonra konsantrasyonu hızla azalmalı,

e) Hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilir olmalıdır.

Bu biyobelirteçlere örnek olarak; N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasar molekülü (KIM 1), sistatin C ve interlökin 18 (IL-18) verilebilir (30).

### ***N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG)***

NAG; renal tübüller dahil olmak üzere birçok dokuda bulunan büyük (>130kDa) bir lizozomal enzimdir. Bu boyut NAG'ın glomeruler filtrasyonunu engeller ve yüksek üriner konsantrasyonlarının tübüller orijinli olduğunu düşündürür. Yüksek NAG seviyeleri tübüller hasarı yansıtmakla birlikte hücre hasarı olmaksızın artan lizozomal aktiviteye bağlı da görülebilir. NAG; glikoproteinlerin terminal glikoz kalıntılarının hidrolizini katalize eder. Proksimal tübüller epitel hücre lizozomlarında bulunan en aktif glikozidazdır. Üriner NAG aktivitesinin aktif renal hastalık durumunda arttığı gösterilmiştir (30).

N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG), bazı tübüller hastalıklar için önemli bir tanısal göstergedir. Ayrıca renal hastalıklarda GFR düşüşü için yüksek risk grubunda olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilir. Diyabetik nefropatide, nefrotoksik ilaç maruziyetinde, gecikmiş renal allogreft reaksiyonunda, kronik glomeruler hastalıklarda ve yetişkin kritik hastalardaki akut böbrek hasarında (ABH) SCr değerlerindeki yükselmeden 12 saat ila 4 gün öncesinde NAG düzey artışı saptanmıştır.

N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG)'ın ABH tanısında kullanılmasının en önemli avantajı duyarlı olmasıdır. Proksimal tübüllerdeki epitel hücre hasarı NAG'ın idrara salgılanmasına neden olur. Spektrometre ile kolay ve tekrarlanabilir bir şekilde kantitatif ölçümü mümkündür. Enzimin miktarı tübüller hasarın şiddeti ile koreledir (10,30).

VUR, hidronefroz, piyolonefrit ve sistit gibi çeşitli ürolojik problemleri olan 70 kişilik hasta grubuyla sağlıklı 40 kişiden oluşan kontrol grubu arasında yapılan bir başka çalışmada VUR, hidronefroz ve piyolonefrit tanısı olan hastalarda üriner NAG/Kr değerleri hem kontrol grubuna hem de sistit tanısı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda üriner NAG/Kr incelemesinin üst üriner sistem enfeksiyonlarının

tanısında bir kriter olabileceği, ayrıca VUR, hidronefroz ve renal tübüler bozukluğunun tahmininde faydalı bir belirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (31).

Çeşitli çalışmalarda diyabet, beta talasemi majör ve yenidoğan sarılığına bağlı olarak gelişen böbrek hasarında idrarda NAG düzeyinin yükseldiği gösterilerek, bu gibi hastalıklarda da NAG proteinin akut böbrek hasarı için erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi konusunda görüş bildirilmiştir (32-36).

### **2.3. Serbest radikaller ve oksidatif metabolizma**

Serbest radikaller orbitalarında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip molekül veya molekül fragmentasyonları olarak tanımlanır. Bu eşleşmemiş elektronlar genellikle diğer serbest radikallerle önemli derecede reaksiyona girer. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres, toksisitenin olası bir mekanizması olarak son on yıldır toksikolojik araştırmaların odağı haline gelmiştir (17, 37).

Reaktif oksijen türleri (ROT)'nin biyolojik sistemlerde hem yararlı hem zararlı etkileri vardır. Yararlı etkilerine örnek olarak enfeksiyöz ajanlara karşı defans oluşturması, hücrel sinyal sisteminde rol oynaması ve düşük konsantrasyonlarda mitojenik yanıtı uyarması gösterilebilir. Buna karşın, yüksek konsantrasyonlarda ROT'lar; lipidler, membranlar, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere hücre yapılarına önemli ölçüde hasar verebilirler. ROT'ların zararlı etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından dengelenmektedir. Ancak hücrelerin antioksidan savunma sisteminin varlığına rağmen oksidatif hasar yaşam döngüsü boyunca birikir. DNA, lipidler ve proteinlere karşı oluşan bu radikal aracılı hasarın yaşa bağlı hastalıkların oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oksijenden oluşan önemli serbest radikaller arasında süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) ve singlet oksijen ( $O_2$ ) yer almaktadır (17).

### 2.3.1. Reaktif oksijen türleri (ROT)' nin kaynağı

#### *Endojen kaynaklar*

Mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar, ksantin oksidaz ve inflamatuvar hücre aktiviteleri endojen kaynaklara örnek olarak sayılabilir.

Mitokondride önemli miktarda hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretilmektedir. ( $H_2O_2$ ) eşlenmemiş elektronu olmadığı için bir radikal değildir. Fakat serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü  $Fe^{2+}$  veya diğer geçiş metallere varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalinin ( $O_2^{\cdot -}$ ) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) oluşturur.

Ksantin oksidaz memelilerde çeşitli dokularda bulunan çok yönlü bir enzimdir. Özellikle hipoksantin ksantine, ksantin de ürik aside dönüşümünü katalize eder. Her iki basamakta da moleküler  $O_2$  kullanılır. Moleküler  $O_2$  birinci adımda süperokside ( $O_2^{\cdot -}$ ), ikinci adımda hidrojen perokside ( $H_2O_2$ ) dönüştürülür.

Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller süperoksit ( $O_2^{\cdot -}$ ), nitrik oksit ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) düzeylerinde artışa yol açarlar.

Sitokrom P450 enziminin temel rolü yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlamaktır. Bu fonksiyonunu yerine getirmek amacıyla  $O_2$  kullanmakta ve süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot -}$ ) oluşturmaktadır.

Mikrozomlar in vivo hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretiminin %80'inden sorumludur. Peroksizomların da hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ürettiği bilinmektedir. Uzun süren açlık durumunun bir sonucu olarak yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonu  $H_2O_2$ ' in önemli bir kaynağıdır (17).

#### *Eksojen kaynaklar*

Çevresel ajanlar oksidatif hasarı direkt ve dolaylı olarak tetikleyebilirler. Çeşitli ksenobiyotiklerin oksidatif hasarı tetiklediği gösterilmiştir. Bunlara örnek olarak klorlu bileşikler, metal iyonları, radyasyon ve barbitürat gibi ilaçlar verilebilir (17).

### 2.3.2. Serbest radikallerin biyolojik etkileri

#### *DNA hasarı*

Genetik materyalde eksojen ya da endojen sebeplerle meydana gelen tüm değişiklikler “DNA hasarı” olarak adlandırılır. DNA’da hasara neden olan endojen etkenler; yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depürinasyon/depürimidinasyon gibi baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasarlardır. Eksojen etkenler ise kimyasal ajanlar (aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları gibi) ve ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlardır (38, 39).

#### *Oksidatif nükleer hasar ve mitokondriyal DNA hasarı*

Bir insan hücresinin günlük  $1,5 \times 10^5$  kez, hidroksil radikalleri (OH $\cdot$ ) ve diğer radikal türlerinden kaynaklanan oksidatif darbeye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Hidroksil radikallerinin, DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girdiği, deoksiriboz ve bazlara zarar verdiği bilinmektedir. Genetik materyalde oksidatif hasara bağlı gelişen değişiklikler mutajenezin, karinogenezin ve yaşlanmanın ilk adımını oluşturur. Çeşitli kanser hücrelerinde serbest radikal aracılı hasarın olduğu iyi bilinmektedir. ROT aracılı DNA hasarı; tek veya çift sarmal DNA kırıklarına, purin, pirimidin, ya da deoksiriboz değişikliklerine ve DNA çapraz bağlantılarına neden olur. Ayrıca DNA hasarı; karsinogenezle ilişkili olarak genomik kararsızlığa, transkripsiyonun sonlanmasına ya da uyarılmasına, sinyal iletim yollarının indüklenmesine ve kopyalanma hatalarına yol açar (17).

#### *Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri*

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler.

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoit artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (37).

### *Serbest radikallerin lipidlere etkileri*

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar.

Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir.

Hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri poliansatüre yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanmasıyla başlar.

Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L<sup>•</sup>) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO<sup>•</sup>) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Lipid peroksitleri (LOOH) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (37).

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA)' dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açarak iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (40).

### *Serbest radikallerin proteinlere etkileri*

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur.

Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozular, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin reaktif oksijen türleri (ROT) üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) veya hidrojen peroksitle ( $H_2O_2$ ) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (38).

### **2.3.3. Total oksidatif seviye (TOS)**

Farklı oksidan türlerinin serum ya da plazmadaki konsantrasyonlarını laboratuvar ortamında ayrı ayrı ölçmek mümkündür. Ancak bu yöntemler pahalı ve zaman alıcı olmalarının yanı sıra yoğun emek ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Bu nedenle, oksidan türlerinin oksidatif etkilerinin aditif olması da göz önünde bulundurularak Erel O. tarafından tüm oksidanların durumunu yansıtan yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Tam otomatik ve kolorimetrik olan bu yöntem ile in vitro TOS ölçümü yapılabilmektedir (41).

### **2.3.4. Antioksidanlar**

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler.



**Tablo 1:** Antioksidan savunma sistemleri

Enzim olan antioksidanlar	Enzim olmayan antioksidanlar	Sentetik antioksidanlar
Süperoksit dismutaz (SOD)	Albumin	Asetilsistein
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Askorbik asit	Kalsiyum kanal blokerleri
Katalaz (CAT)	Bilirubin	Ebselen
	Karotenoidler	Etoposid
	Seruloplazmin	Glutasyon esterleri
	Glukoz	Lazaroidler
	Haptoglobin	Meselazin
	Hemopeksin	Nitekapon
	Piruvat	Nitroksitler
	Sülfidril grupları	Penisilamin
	$\alpha$ -tokoferol	Plazmalojenler
	Transferrin	Probukol
	Ubikinol-10	Stobadin
	Ürik asit	Tamoksifen

**Kaynak:** Conner EM<sup>1</sup>, Grisham MB, Inflammation, free radicals, and antioxidants. Nutrition. 1996 Apr;12(4):274-7.

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme. 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 dönüştürme. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Onarıcı etki: Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması (38).

### **2.3.5. Total antioksidan seviye (TAS)**

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engelleyen antioksidan moleküllerin serum veya plazma konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Ancak oksidan türlerin ölçümünde olduğu gibi bu yöntemler de pahalı, zaman alıcı olmakla birlikte yoğun emek ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. ayrıca antioksidanların etkileri aditifdir. Bu nedenlerle total antioksidan durumun belirlenmesi antioksidanların ayrı ayrı ölçülerek belirlenmesinden çok daha değerlidir (42, 43).

### **2.3.6. Oksidatif stres indeksi (OSİ)**

Organizmadaki oksidan/antioksidan dengesini gösterir. TOS değerleri TAS değerlerine oranlanarak bulunur ve oksidatif stresin derecesinin göstergesi olarak kullanılır (43, 44).

### **3.MATERYAL VE METOT**

Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı polikliniklerinde takip edilen ve Tc-99m DMSA sintigrafisi endikasyonu konulan 3 ay-15 yaş arası 27 çocuk hasta dahil edilmiştir. Sintigrafi çekimi öncesi son 1 ayda tedavi amaçlı antibiyotik kullanan, idrar yolu enfeksiyonu olan, nefrolitiazisi olan ve prematüre doğum öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bütün hastalardan ve/veya ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma için gerekli yazışmalar yapılarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Her hastadan sintigrafi öncesi bir kez, sintigrafi çekiminden hemen sonra bir kez ve sintigrafi çekiminden 1 hafta sonra bir kez olmak üzere üç defa 3'er ml heparinize venöz kan örneği alındı. Bu kan örneklerinden mononükleer DNA hasarı, total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) analizleri yapıldı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Ayrıca, her hastadan sintigrafi çekiminden önce bir kez ve sintigrafi çekiminden sonra 3 gün içinde bir kez daha olmak üzere toplamda iki kez anlık idrar alındı. Bu idrar örneklerinden de TAS, TOS, kreatinin, NAG (N-acetyl-glucosaminidase) düzeyleri çalışıldı ve OSİ hesaplandı.

#### **3.1. Laboratuvar Yöntemleri**

##### **3.1.1. Total oksidan seviye (TOS) ölçümü**

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (38).

##### ***Reaktifler***

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

### ***Prensip***

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (41).

Bunun için toplanan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk. boyunca santrifüj edilip serumları ayrı bir tüpe alarak saklandı. Önce reaktif 1'den 225 µl alınıp 35 µl numune üzerine eklenir daha sonra 11 µl reaktif 2 eklendi ve spektrofotometrik olarak 560 nm'de ölçüm yapıldı. Sonuçlar µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equivalent/L olarak, idrar TOS/Kr (idrar TOS/kreatinin oranı) ise µmol Trolox Equivalent/g olarak ifade edildi.

### **3.1.2. Total antioksidan seviye (TAS) ölçümü**

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (42).

### ***Reaktifler***

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AMFe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-6H<sub>2</sub>O çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

## ***Prensip***

Fe<sup>2+</sup>-o-Dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-Dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

Bunun için toplanan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edilip serumları ayrı bir tüpe alarak saklandı. Önce reaktif 1'den 200 µl alınıp 5 µl numune üzerine eklenir daha sonra 10µl reaktif 2 eklendi ve spektrofotometrik olarak 444 nm'de ölçüm yapıldı. Sonuçlar µmol Trolox Equivalent/L olarak, idrar TAS/Kr (idrara TAS/kreatinin oranı) ise µmol Trolox Equivalent/g olarak ifade edildi.

### **3.1.3. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanması**

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri µmol birimine çevrilir. Sonuçlar "Arbitrary Unit" (AU) olarak ifade edilir.

$$OSİ = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Equiv./L}) / (TAS, (\mu\text{mol Trolox Equiv./L}) \times 100)].$$

Hem kanda hem de idrardaki TAS, TOS ve OSİ değerleri benzer şekillerde hesaplanarak ifade edildi.

### **3.1.4. DNA hasarı ölçümü**

Mononükleer lökosit DNA hasarı, Singh ve ark.'nın (34), alkali tek hücre elektroforezi (Comet Assay) yöntemi modifiye edilerek çalışıldı. Yöntemin prensibi, alkali pH'da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Tek hücreler veya çekirdekçikler agarozaya yerleştirilir ve lizisten sonra zarar görmemiş DNA'lar taşınma sırasında comet

(kuyruk) oluşturmazlar. Oysa DNA zincirinde herhangi bir nedenle kırılmalar oluşmuşsa farklı moleküler ağırlıklara ve farklı elektrik yüklerine sahip olacaklarından, elektriksel alanda farklı hızlarda hareket ederek kuyruk şeklinde bir görüntü oluştururlar. Elektroforezden sonra DNA molekülleri, DNA spesifik floresan boyalar ile boyanıp floresan mikroskopla incelendiğinde boyanmış DNA'lar gözle veya kinetik okuma programları ile değerlendirilebilir (40,47,48,49).

### ***Lizis aşaması***

Hazırlanan slaytlar yaklaşık bir saat süre ile yüksek konsantrasyonda tuz ve deterjan içeren soğuk lizis solüsyonunda bekletildi. Lizis solüsyonunun içeriği 100 mM EDTA, 2,5 M Sodyum klorid, 10 mM trizma base ve %1 oranında triton X-100'den oluşmaktadır. Bu solüsyonun pH 'sı 10'a ayarlandı. Lizis tamponu ile hücre ve çekirdek zarı lizise uğrattıldı (40,47,48,49).

### ***Elektroforez tamponu***

Elektroforezde yürütülmeden önce DNA zincirlerinin ayrılması için slaytlar alkali elektroforez tamponunda 20-30 dakika inkübasyona bırakıldı. Alkali çözeltisi 1mM EDTA ve 300 mM sodyum hidroksit (pH <13) .

### ***Elektroforezde yürütme***

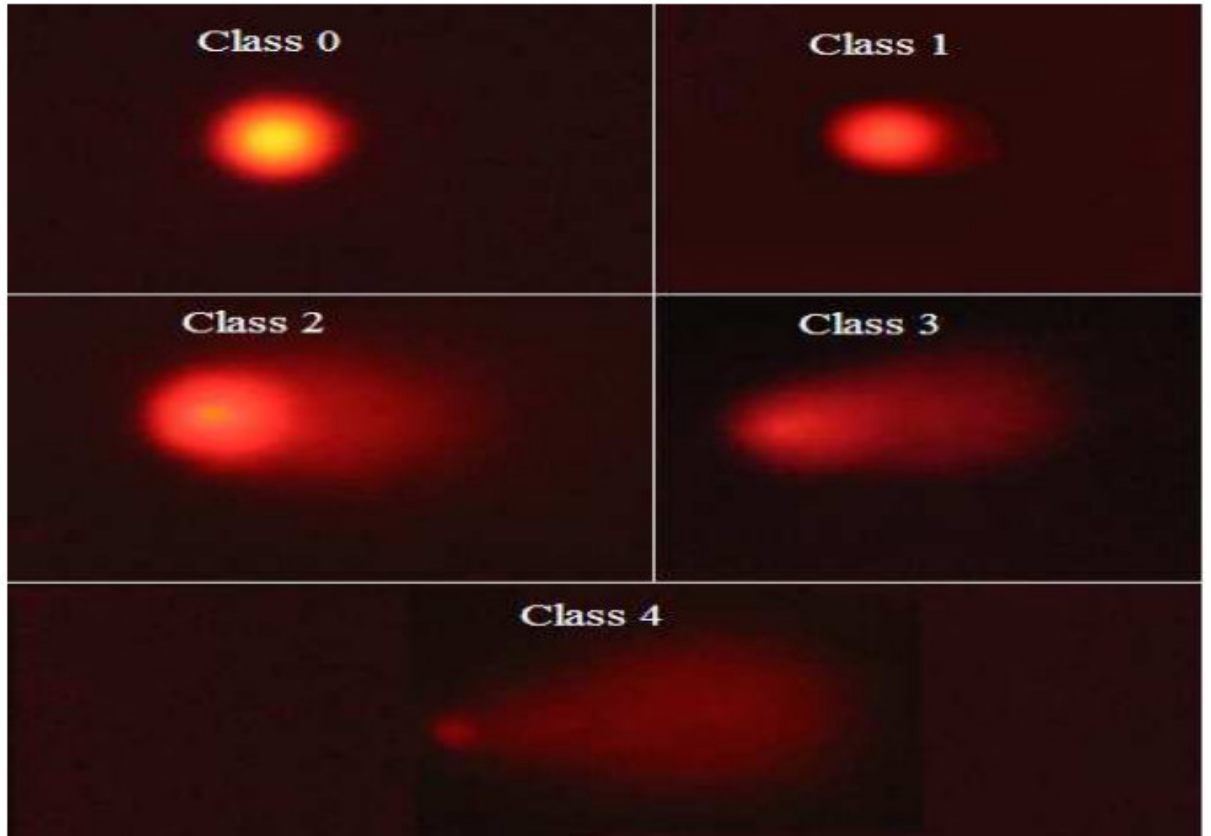
Alkali elektroforez tamponunda inkübasyon tamamlandıktan sonra DNA'lar bu tampon çözeltisi içerisinde 300 mA, 14 volt'luk elektriksel alanda ve 5–25 °C'de 30 dakika yürütüldü.

### ***Nötralizasyon***

Elektroforezde yürütme işlemi tamamlandıktan sonra alkali tampon çözeltisini ortamdan uzaklaştırmak için slaytlar 3 dakika süre ile 3 kez nötralizasyon tamponu ile (0.4 M Tris-HCL, pH 7.5) yıkandı (40,47,48,49).

## Boyama

Nötralizasyon tamamlandıktan sonra boyama yapılarak cometler sayılır veya jel oda sıcaklığında kurutularak slaytlar nemli ortamda en fazla bir hafta depolanabilir. Boyama işlemi için floresan boya olan etidyum bromit boyası (5 µg/ml) kullanıldı. Her bir slayt için 80µL boya slayt üzerine damlatıldıktan sonra lamel ile üzeri kapatılarak 20 büyütmeli floresan mikroskop ile (Eksitasyon DB: 546 nm, Emisyon DB: 580 nm) 100 adet DNA görüntüsü değerlendirildi.



**Resim 1:** DNA hasarı Floresan Mikroskopta (Olympus) gözle değerlendirilmesi

Bu yöntemde DNA hasarı Floresan Mikroskopta (Olympus) gözle değerlendirildi. DNA da oluşan hasarın derecesi kuyruk oluşumuna göre her bir okumada 100 hücre DNA'sı incelenerek beş kategoride sınıflandırıldı. Hiç hasar bulunmayan DNA'lar 0 maksimum hasar olan DNA'lar 4 olarak değerlendirildi. Migrasyonun uzunluğu fragmentlerin miktarına, DNA zincir kırılmalarına ve alkali-labil bölgelerin seviyelerine bağlı olarak değişiklik göstermekteydi. Hasar birimi olarak "Arbitrary Unit" (AU) kullanıldı (40,47,48,49).

### 3.1.4. İdrarda NAG (N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase) ölçümü

İdrarda NAG (N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase) ölçümü kolorimetrik ölçüm yöntemi ile ölçüldü. Bunun için Roche firmasına ait NAG (N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase) kiti (kat. No. 10 875 406 001) kullanıldı. Kit prospektüsünde yazıldığı üzere; öncelikle alınan idrar örnekleri 10.000 rpm'de 5 dk. boyunca santrifüj edilip üst faz alınıp saklandı. Substrat solüsyonundan 100µl alınıp örnek sayısı kadar olacak şekilde 96'lık kuyucuklu plate'e eklendi 5 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi. Blank olacak olan kuyucuğa 5µl su ve ölçülecek olan örnekleri de diğer kuyucuklara 5µl olacak şekilde kuyucuklara yüklendi. Örneklerin eklenmesinden sonra 15 dakika 37°C'de beklendi. 15 dakika sonunda hemen Stop solüsyonu 200µl olarak tüm kuyucuklara eklendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra 20 dakika beklendi 580nm'de spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı. Ölçüm sonunda elde edilen absorbans değerleri aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\frac{1000 \times V}{40,67 \times 1 \times v \times t} \times A = U/l$$

V: Toplam hacim, v: Numune miktarı, t: İnkübasyon süresi, A: 580 nm'de ölçülen absorbans

### 3.1.5. İdrarda kreatinin ölçümü

İdrar kreatinin düzeyinin ölçümü; 'Abbott Architect C 8000' marka ve model otoanalizöründe, 'Creatinine 49-0988/R1 B3L8BT' ticari kitiyle immunotürbidimetrik yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. İdrar NAG/Kr (idrar NAG/kreatinin oranı) ise U/g olarak ifade edildi.

Anlık idrarda bakılan NAG, TAS ve TOS değerleri dilüsyon ve konsantrasyondan etkilenmemek için idrar kreatinin değerlerine oranlandı.

NAG: NAG/Kr (U/g kreatinin),

TAS: TAS/Kr (µmol Trolox Equivalent/g),

TOS: TOS/Kr (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Trolox Equivalent/g) olarak ifade edildi.



### **3.2. İstatistiksel analiz:**

Toplanan verilerin istatistiksel analizi için SPSS20.0 programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak belirlendi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra Varyans Analizi ve T testi (Student's T test) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01/04/2015 ile 01/09/2015 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın 22'si kız (%81), 5'i erkek (%19) olup yaş ortalamaları  $6,9 \pm 3,6$  yıl idi.

**Tablo 2:** DMSA çekimi öncesinde, çekimden hemen sonrasında ve 1 hafta sonrasında (kontrol) serum DNA hasarı düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	1.grup (DMSA çekimi öncesi) **Ort $\pm$ SS	2.grup (DMSA çekiminden 1 saat sonra) Ort $\pm$ SS	3. grup (DMSA çekiminden 7 gün sonra) Ort $\pm$ SS	*p değeri
Serum TAS (**n=18) ( $\mu$ mol Trolox Equivalent/L)	1,202 $\pm$ 0,098	1,22 $\pm$ 0,07	1,367 $\pm$ 0,429	0,105
Serum TOS (n=15) ( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equivalent/ L)	21,63 $\pm$ 10,677	21,112 $\pm$ 9,771	20,320 $\pm$ 5,81	0,913
Serum OSİ (n=15) (AU)	17,433 $\pm$ 8,542	17,443 $\pm$ 8,333	15,844 $\pm$ 3,787	0,721
DNA Hasarı (n=24) (AU)	2,125 $\pm$ 0,328	4,222 $\pm$ 0,374	1,884 $\pm$ 0,338	****0,01

\*Varyans Analizi yapıldı,  $p > 0,05$ : istatistiksel fark yok,  $p < 0,05$ : istatistiksel fark var, \*\*Ortalama  $\pm$  standart sapma

\*\*\* n= hasta sayısı, \*\*\*\* 1. grupta 2. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında

Çalışmaya alınan hastalarda DMSA çekimi öncesinde, çekimden hemen sonrasında ve çekimden 1 hafta sonrasında (kontrol) alınan serum örneklerinde çalışılan TAS, TOS ve OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Çalışılan DNA hasarı düzeylerinde ise hem 1. grupla 2. grup arasında hem de 2. grupla 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, 1. grupla 3. grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. 1. grubun DNA hasarı düzeyleri ortalaması 2,125 Arbitrary Unit (AU) iken, 2. grubun serum DNA hasarı düzeylerinin ortalaması 4,222 AU olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2,  $p<0,05$ ).

İkinci grubun DNA hasarı düzeyleri ortalaması 4,222 AU iken, 3. grubun DNA hasarı düzeyleri ortalaması 1,885 AU olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2,  $p<0,05$ ). DNA hasarı düzeyleri ortalaması 2,125 AU olan 1. grup ile 1,885 AU olan 3. grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

**Tablo 3:** DMSA çekimi öncesinde ve çekimden sonraki 3 gün içinde elde edilen idrarda TAS/Kr, TOS/Kr, OSİ ve NAG/Kr değerlerinin karşılaştırılması

	1. grup (DMSA çekimi öncesi) **Ort $\pm$ SS	2. grup (DMSA çekimden sonraki 3. günde) Ort $\pm$ SS	* <i>p</i> değeri
İdrar TAS/Kr (**n=27) ( $\mu$ mol Trolox Equivalent/g)	0,749 $\pm$ 0,042	0,066 $\pm$ 0,033	0,081
İdrar TOS/Kr (n=27) ( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Trolox Equivalent/g)	0,273 $\pm$ 0,2	0,219 $\pm$ 0,342	0,543
İdrar OSİ (n=27) (AU)	3,576 $\pm$ 1,826	2,66 $\pm$ 2,043	0,08
İdrar NAG/Kr (n=27) (U/g kreatinin)	0,144 $\pm$ 0,113	0,105 $\pm$ 0,114	0,129

İdrar TAS/Kr : idrarda TAS/kreatinin oranı, İdrar TOS/Kr: : idrarda TOS/kreatinin oranı, İdrar NAG/Kr : idrarda NAG/kreatinin oranı

\*T testi (Student's T test) yapıldı,  $p<0,05$ : anlamlı fark var,  $p>0,05$ : anlamlı fark yok

\*\*Ortalama  $\pm$  standart sapma, \*\*\* n= hasta sayısı

DMSA çekimi öncesinde alınan idrar örneklerinde TAS/Kr ortalaması 0,749  $\mu\text{mol}$  Trolox Equivalent/g iken çekimden sonraki 3 gün içinde elde edilen kontrol idrar örneklerindeki TAS/Kr ortalaması 0,066  $\mu\text{mol}$  Trolox Equivalent/g olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3,  $p=0,081$ ). Yine çekim öncesi idrar örneklerinde TOS/Kr ortalaması 0,273  $\mu\text{mol}$  Trolox Equivalent/g iken, kontrol idrar örneklerindeki TOS/Kr ortalaması 0,22  $\mu\text{mol}$  Trolox Equivalent/g olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3,  $p=0,543$ ). Çekim öncesi idrar örneklerinde OSİ ortalaması 3,576 AU iken kontrol idrar örneklerindeki OSİ ortalaması 2,669 AU olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3,  $p=0,08$ ). İdrar NAG/Kr oranlarına bakıldığında çekim öncesi 0,144 U/g, çekim sonrası 0,105 U/g idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3,  $p=0,129$ ).

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda ROT'lar, oksidatif stres ve DNA hasarıyla ilgili çalışmalar giderek artan bir sıklıkta literatürde yer almaktadır. Bunun nedeni ROT'ların birçok hücre komponentine etki etmelerinin yanısıra oksidatif stres ve DNA hasarına yol açarak mutajenik ve karsinojenik etki gösterdiklerinin saptanmasıdır (17). Biz de bu çalışmamızda Tc-99m DMSA sintigrafisi çekilen çocuk hastalarda, serum DNA hasarı düzeylerini, idrarda akut tübüler hasar belirteçlerini ve hem idrarda hem de serumda ROT'ları incelemeyi amaçladık.

Radyofarmasötiklerden Tc-99m DMSA'nın çocuklar üzerindeki olası etkileriyle ilgili çalışma yoktur. Fakat literatürde diğer radyofarmasötiklerin DNA hasarıyla ilişkisi hakkında çeşitli raporlar yer almaktadır. Bazı hayvan deneylerinde radyofarmasötiklerin oksidatif hasarı veya DNA hasarını artırdığı gösterilmiştir (50, 51). 30 MBq dozda Tc-99m DMSA verilen ratlarla kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada radyofarmasötik verilen grupta enjeksiyondan 2 saat sonra bakılan serum ve böbrek dokusu örneklerinde kontrol grubuna göre TOS ve OSİ yüksek bulunurken TAS düşük bulunmuştur (52). Hayvanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise Tc-99m Sestamibi verilen grup ile verilmeyen grup arasında TAS ve TOS düzeyleri incelenmiş, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (53). Ayrıca insanlar üzerindeki çalışmalarla; düşük doz İyot 131 (I-131) ile kromozomal hasarların gelişebildiğini gösteren sonuçlar bulunmuştur (54,55). Dantas ve arkadaşları (56) Tc-99m işaretli radyofarmasötiklerin kullanıldığı bireylerde DNA hasarı artışını comet assay yöntemiyle göstermişlerdir. Ancak bu çalışmalar yetişkin hasta grubunda yapılmış olup pediatrik yaş grubunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Dobrzynska ve arkadaşları (57) yetişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada iyonize radyasyona maruz kalan nükleer tıp personeline DNA hasarını araştırmışlardır. 46 nükleer tıp personeliyle 40 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmanın sonucunda iyonize radyasyona karşı mesleki maruziyete uğrayan nükleer tıp çalışanlarında comet assay yöntemiyle bakılan DNA hasarı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada ROT'lar ve renal tübüler etkiler incelenmemiştir.

Çiçek ve arkadaşları (58); Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi çekilen 15 yetişkin hastada yaptıkları çalışmada hastaların radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce, enjeksiyondan 1 ve 3 saat sonra birer kez daha olmak üzere serum örneklerini almışlar, bu örneklerden oksidatif hasarı tespit etmek amacıyla süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve malondialdehid (MDA) düzeylerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda GSH-Px ve SOD değerlerinde anlamlı değişiklik olmazken, CAT seviyesinin 1. ve 3. saatlerde azaldığını, MDA düzeylerinin ise 1. saatin sonunda azalırken 3. saatin sonunda anlamlı olarak yükseldiğini görmüşlerdir. Çalışmacılar bu sonucu; etkileri iyi bilinmemekle beraber iyonizan radyasyonun radyoaktivite miktarına bağlı olarak oksidatif hasara yol açabilecek şekilde antioksidan enzim seviyelerini etkileyebileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Çiçek ve arkadaşları (59) yaptıkları benzer bir çalışmada bu kez 201 Tl (Talyum 201) miyokard perfüzyon sintigrafisi çekilen 20 hastada aynı enzimleri aynı zaman aralıklarında incelemişler ve çalışma sonucunda GSH-Px değerlerinde anlamlı değişiklik olmazken SOD'da 1. ve 3. saatin sonunda, CAT'da 3. saatin sonunda anlamlı bir azalma olduğunu, MDA seviyelerinde ise 1. ve 3. saatte yükselme olduğunu göstererek önceki çalışmayla benzer yorumda bulunmuşlardır.

Çiçek ve arkadaşlarının (60) diğer bir çalışması da Tc-99m DTPA ile böbrek sitigrafisi çekilen 15 hasta ve Tc-99m MDP (Teknesyum-99-m-metilendifosfonat) ile kemik sintigrafisi çekilen 15 hastada CAT, SOD, GSH-Px ve MDA düzeylerinin araştırılması üzerinedir. Çalışmacılar bu çalışmanın sonucunda her iki grupta 3. saatin sonunda MDA'da anlamlı yükselişin yanısıra 1. ve 3. saatlerde CAT'da anlamlı azalma olduğunu, ayrıca Tc-99m MDP kemik sintigrafisi çekilen grupta SOD düzeyinin 1. saatte azaldığını göstermişlerdir. Her iki grupta da GSH-Px düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı üç çalışmada da radyofarmasötiklerin antioksidan enzim düzeylerini azaltıcı, MDA düzeylerini ise artırıcı etkileri olduğunu gösterilmiştir. Fakat Çiçek ve arkadaşlarının yetişkin hasta grubunda yaptıkları bu son üç çalışmada da renal tübül hasar incelenmemiş, DNA hasarı da doğrudan ölçülmemiş olup sadece antioksidan enzimlerdeki değişikliklerden yola çıkarak radyofarmasötiklerin oksidatif hasara yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Radyofarmasötiklerin etkileri konusunda yapılan çalışmalarda bu etkiler; ya antioksidan enzimlerdeki değişikliklerin incelenmesi şeklinde ve/veya sadece DNA hasarının ölçümüyle araştırılmıştır. Literatürde sintigrafik tetkikler yapılan pediatrik yaş grubunda hem DNA hasarının hem de oksidatif stresin (TAS, TOS, OSİ aracılığıyla) birlikte değerlendirildiği ve renal tübüler hasarın incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

DNA iyonize radyasyonun direkt ve indirekt etkileri için primer hedef olarak kabul edilmektedir. DNA hasarının büyük çoğunluğu indüksiyon sonrası dakikalar veya saatler içerisinde tamir edilmektedir. Ancak bazen bu tamir gerçekleşmemekte ya da yanlış onarım olabilmektedir. Her iki durum da karsinojenez için önemli bir risk olarak kabul edilmektedir (57). Bu nedenlerden dolayı iyonize radyasyonun kullanıldığı nükleer görüntüleme tekniklerinin etkileri incelenirken olası DNA hasarının araştırılmasının önemli olduğu açıktır.

Yaptığımız çalışmanın birçok yönden önemi vardır. Bunları; çalışmanın çocuk yaş grubunda yapılması, klinikte sıklıkla kullanılan DMSA sintigrafisi sonrası yapılması, serum DNA hasarı ile hem serumda hem de idrarda oksidatif hasarı ölçmesi ve ayrıca renal tübüler hasarın ölçülmesi amacıyla üriner NAG ekskresyonunun değerlendirilmesine olanak sağlaması şeklinde sıralayabiliriz. Çalışmamızın sonucunda; DNA hasarının çekim öncesine göre çekimden hemen sonra anlamlı olarak arttığı , çekimden 1 hafta sonra ise anlamlı olarak azalarak normale döndüğü saptanmıştır. Çalışma sonucunda oksidatif hasar göstergeleri olarak kullanılan TAS, TOS ve OSİ parametrelerinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. DNA hasarının çekimden hemen sonra artması ve 1 hafta sonraki kontrolde gerilemesi bize radyofarmasötiklerin DNA hasarına yol açtıklarını ancak oluşan bu hasarın zaman içerisinde tamir mekanizmalarıyla gerilediğini göstermektedir. Dantas ve arkadaşları (56) da bizim çalışmamızın sonucuna benzer şekilde radyofarmasötik enjeksiyonundan 2 saat sonra artan DNA hasarının, enjeksiyondan 24 saat sonra sifıra düştüğünü göstermişlerdir. Çalışmacılar bu durumu DNA tamir mekanizmalarının etkisi olarak yorumlamışlardır. Çalışmamızın sonucunda TAS, TOS ve OSİ parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmadığı için, radyofarmasötiklerin DNA üzerindeki bu olumsuz etkilerini oksidatif hasar üzerinden değil iyonize radyasyonun direkt etkisi aracılığıyla gösterdiklerini düşünmekteyiz. Oksidatif hasar oluşmamasının nedeni DMSA sintigrafisi çekimi sırasında maruz kalınan radyasyon dozunun düşüklüğü ile ilgili olabilir.

Literatürde son yıllarda sıkça tartışılan diğer bir konu da NAG ve benzeri proteinlerdir. Yapılan birçok çalışmada bu proteinlerin akut böbrek hasarının erken tanısı için birer biyobelirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (61-68).

Öktem ve arkadaşları (69), ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada lityum tedavisi ile oluşan renal tübüler hasarda artmış üriner NAG ekskresyonunu göstermişlerdir. Öktem ve arkadaşlarının (70) ratlar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise; elektromanyetik radyasyona maruziyet ile üriner NAG ekskresyonunun artışı saptanmıştır. Gökmar ve arkadaşları da (71) ürolitiazis ile oksidatif stres göstergeleri ve üriner NAG ekskresyonu arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında ürolitiazisi olan çocuk hastalarda yüksek TOS değerleriyle korele olarak artmış üriner NAG ekskresyonunu göstermişlerdir.

Fede ve arkadaşlarının (72) 14'ü steroide duyarlı, 5'i ise steroide dirençli olmak üzere toplam 21 idiyopatik nefrotik sendromlu hasta ile 30 kişilik sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada steroide dirençli grubun hem atak döneminde hem de remisyon döneminde, steroide duyarlı grubun ise sadece atak döneminde üriner NAG atılımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak üriner NAG'ın nefrotik sendromda tübüler disfonksiyon açısından yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Literatürde özellikle steroide dirençli nefrotik sendromda üriner NAG atılımının anlamlı oranda yüksekliğini gösteren başka çalışmalar da yer almaktadır (73, 74).

Gökmar ve arkadaşları (75) obez çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada üriner NAG düzeylerinin hastalarda henüz diyabet gelişmeden yükseldiğini göstererek, bu proteinlerin renal hasarın tespiti için birer tarama metodu olarak kullanılabilmesini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu moleküllerin tam anlamıyla klinik kullanıma girmeleri için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu konusunda fikir birliği vardır (76, 77).

NAG molekülü ile ilgili çalışmaların geneline bakıldığında üriner NAG ekskresyonunun renal tübüler hasarın belirlenmesinde oldukça hassas olduğu görülmektedir. Akut tübüler hasar belirteçlerinden biri olan üriner NAG düzeyi, böbreklerin hipoksik olaylara, toksik ve radyoaktif maddelere maruziyetine bağlı olarak etkilenebilir. Artmış ROT düzeylerinin yüksek üriner NAG ekskresyonu ve renal tübüler hasarla ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (78, 79). Biz de bu amaçla çalışmamızda erken dönemde oksidatif



hasarın yanında renal túbüler etkilenmenin olası varlığını, önemli bir renal túbüler hasar belirteci olan úriner NAG ekskresyonunu değerlendirerek belirleyebileceğimizi dűşündük. Bu çalışmamızda hastaların Tc-99m DMSA sintigrafisi çekiminden önce ve çekimden sonraki 3 gün içinde anlık idrarlarını aldık. Bu alınan idrar örneklerinde TAS/Kr, TOS/Kr, OSİ, ve NAG/Kr değerleri incelendi ve anlamlı fark saptanmadı. Úriner incelemede oksidatif hasar oluşmaması; úriner NAG düzeylerinde artış olmaması ile uyumlu bir bulgudur. Ayrıca serum incelemesinde oksidatif hasarın ortaya çıkmamasını da desteklemektedir. Bu sonuçlara bakarak ilk DMSA çekiminden sonra kısa ve uzun dönemde renal túbüler hasar ve etkilenmenin olmadığını söyleyebiliriz. Bu durumun; Tc-99m DMSA ile alınan radyasyonun kısa etkili ve düşük dozda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında; Tc-99m DMSA radyofarmasötüğünün enjeksiyonundan sonra serumda comet assay yöntemiyle ölçülen DNA hasarının arttığı ancak 1 hafta sonraki kontrolde sintigrafi çekimi öncesindeki değerlerin elde edildiği görölmektedir. Ayrıca idrarda NAG/Kr, TAS/Kr, TOS/Kr ve OSİ değerlerinde değişiklik olmamıştır. Serum TAS, TOS ve OSİ değerlerinde de anlamlı farklılık bulunmamıştır. Serumda ve idrarda oksidatif stres parametrelerinin artmaması ve úriner NAG ekskresyonunda değişiklik olmaması birbirleriyle uyumlu bulgulardır. Bu durum bize Tc-99m DMSA radyofarmasötüğünün etkisinin oksidatif hasar oluşturmak için yetersiz olduğunu ancak iyonize radyasyonun direkt etkisiyle kısa sürede tekrar onarılabilen bir DNA hasarı oluşturduğunu göstermektedir. Bunu; Tc-99m DMSA radyofarmasötüğünün kısa yarı ömürlü olmasına ve düşük radyoaktiviteye sahip olmasına bağlamaktayız.

Oluşan DNA hasarının tekrar onarılmasına rağmen özellikle tekrarlayan Tc-99m DMSA veya diğer sintigrafi çekimlerinin DNA üzerine ne gibi etkilerinin olabileceğini bilmemekteyiz. Bu nedenle klinikte oldukça sık kullanılan bu nükleer sintigrafi tetkiklerinin özellikle çocuklarda kullanımında çok hassas davranılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

İyonize radyasyonun zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Günümüzde oldukça sık klinik kullanıma sahip nükleer sintigrafik görüntüleme yöntemleri de radyofarmasötik maddeler ile yapılmaktadır. Yaptığımız bu prospektif çalışmada Tc-99m DMSA radyofarmasötığının oksidatif hasar, DNA hasarı ve akut böbrek hasarı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın neticesinde aşağıda sonuçlar elde edilmiştir:

1) DMSA çekimi öncesinde, çekimden hemen sonrasında ve 1 hafta sonrasında alınan serum örneklerinde çalışılan TAS, TOS ve OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,105$ ,  $p=0,913$ ,  $p=0,721$ ).

2) Çalışmanın en önemli sonucu olarak; DMSA çekimi öncesine göre çekimden hemen sonra alınan serum örneklerinde DNA hasarının anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p=0,01$ ).

3) DMSA çekiminden hemen sonra alınan seruma göre kontrol serumunda DNA hasarının anlamlı olarak azaldığı ve normale döndüğü saptandı ( $p=0,01$ ).

4) DMSA çekimi öncesine göre çekimden sonraki 3 gün içinde alınan idrar örneklerinde TAS/Kr, TOS/Kr ve OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,081$ ,  $p=0,543$ ,  $p=0,08$ ).

5) DMSA çekimi öncesinde ve çekimden sonraki 3 gün içinde alınan idrar örneklerinde çalışılan ve renal tübüler hasar belirteci olan NAG/Kr düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,129$ ).

## KAYNAKLAR

1. Piepsz, A., Radionuclide studies in pediatric nephrourology. *Eur J Radiol*, 2002. 43: 146-153.
2. Boothroyd, A. E., Carty, H., Imaging Investigation. In: O'Donnell B, Koff SA, ed. *Pediatric Urology*, 3 rd ed. 1997. p; 40-52.
3. Sfakianakis, G.N., Sfakianakis, E.D., Nuclear medicine in pediatric urology and nephrology. *J Nucl Med*, 1988; 29: 1287-1300.
4. Shalaby-Rana, E., Lowe, L.H., Blask, A.N., Majd, M., Imaging in pediatric urology. *Pediatr Clin North Am*, 1997; 44: 1065-1089.
5. Craig, J.C., et al., Reliability of DMSA for the diagnosis of renal parenchymal abnormality in children. *Eur J Nucl Med*, 2000; 27(11): 1610-1616.
6. Avni, F.E., Hall, M., Diagnostic Imaging. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, ed. *Pediatric Nephrology*, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004: 449-472.
7. Rushton, H.G., Majd, M., Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol*, 1992 Nov;148(5 Pt 2):1726-32.
8. Öktem F, Çocuk üroloji ve nefrolojide nükleer görüntüleme teknikleri. *Tıp araştırmaları dergisi*, 2005; 3(2): 33-38.
9. Han, K.W., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R., Bonventre, J.V., Kidney injury molecule-1(KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.*, 2002; 62:237–244
10. Adiyanti, S.S., Loho, T., Acute kidney injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones*, 44:246–255.
11. Kavukçu, S., Soylu, A., Türkmen, M., The clinical value of urinary N-acetyl-β-D glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okayama*, 2002;56:7–11.
12. Mohammadi-Karakani, A., Asgharzadeh-Haghighi, S., Ghazi-Khansari, M., Hosseini, R., Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients. *J Clin Lab Anal*, 2007;21:413–417.
13. Waring, W.S., Moonie, A., Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011 Oct; 49(8): 720-8.
14. Ali, R.J., Al-Obaidi, F.H., Arif, H.S., The Role of Urinary N-acetyl Beta-D-glucosaminidase in Children with Urological Problems. *Oman Med J*, 2014 Jul;29(4):285-8.
15. Mohkam, M., Karimi, A., Habibia, S., Sharifian, M., Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a diagnostic marker of acute pyelonephritis in children. *Iran J Kidney Dis.*, 2008 Jan;2(1):24-8.
16. Giriřgen, İ., Sönmez, F., Yenisey, C., Kurt-Omurlu, İ., Urinary markers of renal damage in hypertensive children diagnosed with ambulatory blood pressure monitoring. *Turk J Pediatr*, 2014 Jan-Feb;56(1):48-55.

17. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 2006. 160:p.1-40.
18. Yıldız, S., et al., Impact of contrast enhanced MRI on lymphocyte DNA damage and serum vifatin level, *Clin Biochem*. 2011 Aug;44(12):975-9.
19. Vandevoorde, C., et al.,  $\gamma$ -H2AX foci as in vivo effect biomarker in children emphasize the importance to minimize x-ray doses in paediatric CT imaging. *Eur Radiol*, 2015 Mar;25(3):800-11.
20. Taylor, K., Lemon, J.A., Boreham DR. Radiation-induced DNA damage and the relative biological effectiveness of 18F-FDG in wild-type mice. *Mutagenesis*, 2014; 29(4), 279-287.
21. Jakobsson, B., et al., Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol*, 1992;6:328-334.
22. Kass, E.J., et al., The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. *J Urol*, 1992; Aug;148(2 Pt 2):606-8.
23. Piepsz, A., et al., Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. In *Seminars in nuclear medicine*, 1999 Apr;29(2):160-74.
24. Supavekin, S., Kucivilize, K., Hunnangkul, S., Sriprapaporn, J., Pattaragarn, A., Sumboonnanonda, A., The relation of vesicoureteral reflux and renal scarring in childhood urinary tract infection. *J Med Assoc Thai*, 2006 Aug;89 Suppl 2:S41-7.
25. Mandell, G.A., et al., Procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children. *Society of Nuclear Medicine, J Nucl Med*, 1997 Oct;38(10):1644-6.
26. Clarke, S.E., Smellie, J.M., Prescod, N, Gurney, S., West, D.J., Technetium-99m-DMSA studies in pediatric urinary infection. *J Nucl Med*, 1996 May;37(5):823-8.
27. Piepsz, A., et al., Guidelines on 99mTc-DMSA scintigraphy in children. Under the Auspices of the Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine – update 2009.
28. Daley, J., Jones, W., Rudd, T.G., Treman, J., Differential renal function using technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA): in vitro correlation. *J Nucl Med*, 1979;20:63-6.
29. Skálová, S., The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2005; 48(2), 75.
30. Martensson, J., Martling, C.R., Bell, M.R., Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth*, 2012 Dec;109(6):843-50.
31. Ali, R.J., Al-Obaidi, F.H., Arif, H.S., The Role of Urinary N-acetyl Beta-D-glucosaminidase in Children with Urological Problems. *Oman medical journal*, 2014 Jul;29(4):285-8.
32. Sheira, G., Noreldin, N., Tamer, A., Saad, M., Urinary biomarker N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2015 Feb 12;14:4.
33. Abdel, S.S., El Hefnawy, H., El Yamani, M.Y., Azmi, Y., Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in children with diabetes as an early marker of diabetic nephropathy. *East Mediterr Health J*, 2002 Jan;8(1):24-30.

34. Myśliwiec, M., Zorena, K., Balcerska, A., Myśliwska, J., Lipowski, P., Raczyńska, K., The activity of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and tumor necrosis factor-alpha at early stage of diabetic retinopathy development in type 1 diabetes mellitus children. *Clinical biochemistry*, 2006 Aug;39(8):851-6.
35. Şen, V., et al., Urinary early kidney injury molecules in children with beta-thalassemia major. *Renal failure*, 2015 May;37(4):607-13
36. Cheng, B., Jin, Y., Liu, G., Chen, Z., Dai, H., Liu, M., Urinary N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase as an Early Marker for Acute Kidney Injury in Full-Term Newborns with Neonatal Hyperbilirubinemia. *Disease markers*, 2014;2014:315843.
37. Akkuş, İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya, 1995. p.3-24
38. Chu, G., *Biochemistry 201:DNA repair*, <http://cmgm.stanford.edu/biochem201/Handouts/dnarepair.pdf>
39. Halliwell, B., Dizdaroglu, M., Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J. Free Radical Res.*, 1992; 16: 75-87.
40. Mercan, U., Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet. Fak. Derg.*, 2004. 15(12):p.91-96.
41. Erel, O., A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 2005. 9:p.1-9.
42. Erel, O., A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004. 37:p.112-119.
43. Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., Scaccini, C., Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 2000 .29:p.1106-1114.
44. Gür, M., et al., The effect of coronary angioplasty on oxidative and antioxidative status. *Türk Kardiyol, Dern.Arş*, 2007. 35(1):p.21-27.
45. Banerjee, K.A., et al., Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2003. 253:p.307-312.
46. Singh, N.P., McCoy, M.T., Tice, R.R., Schneider, E.L., A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res.*, 1988 Mar;175(1):184-91.
47. Steenken, S., Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e- and OH adducts. *J. Chem. Rev.*, 1989; 89(24):503-520. 98
48. Horwood, E., Epe, B., *DNA and Free Radicals*. Chichester, 1993; 41-65.
49. Dizdaroglu, M., Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *J. Mutat. Res.*, 1992; 275(35): 331-342.
50. Pedraza-López, M., Ferro-Flores, G., Mendiola-Cruz, M.T., Morales-Ramírez P, Assessment of radiation-induced DNA damage caused by the incorporation of <sup>99m</sup>Tc-radiopharmaceuticals in murine lymphocytes using single cell gel electrophoresis. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2000 Feb 16;465(1-2):139-44.
51. Cesur, G., Doguc, D.K., Yildiz, M., Ogut, S., Polat, M., Ongel, K., Effects of <sup>99m</sup>Tc sestamibi on antioxidant defense system and lipid peroxidation in the heart of Sprague Dawley. *Toxicology and industrial health*, 2014 Mar;30(2):154-9.

52. Öğüt, S., Cesur, G., Doğuç, D.K., Polat, M., Yıldız, M., 99m TC Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) uygulamasının ratlarda oluşturabileceği olası oksidatif stresin araştırılması. Nobel Medicus Journal, 2013;9(3).
53. May, M.S., et al., Induction and repair of DNA double-strand breaks in blood lymphocytes of patients undergoing 18F-FDG PET/CT examinations. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012 Nov;39(11):1712-9
54. Rodrigues, C.L., Corb, R., Martins, F.P.P., Barbosa da Fonseca, L.M., Aranha, I.P., Gutfilen, B., Low dosage of 131iodine effects on chromosomes. The Yale journal of biology and medicine, 2003;76(3):109-14.
55. Erselcan, T., Sungu, S., Ozdemir, S., Turgut, B., Dogan, D., Ozdemir, O., Iodine-131 treatment and chromosomal damage: in vivo dose-effect relationship. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2004 May;31(5):676-84.
56. Dantas, F.J., et al., Dna damage in peripheral blood nuclear cells assessed by comet assay from individuals submitted to scintigraphic examinations. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France), 2002 Nov;48(7):789-91.
57. Dobrzyńska, M.M., Pachocki, K.A., Gajowik, A., Radzikowska, J., Sackiewicz, A., The Effect Occupational Exposure to Ionizing Radiation on the DNA Damage in Peripheral Blood Leukocytes of Nuclear Medicine Personnel. Journal of occupational health, 2014;56(5):379-86.
58. Çiçek, E., Yıldız, M., Delibaş, N., Bahçeli, S., The effects of thyroid scintigraphy studies on oxidative damage in patients. Acta Physiologica Hungarica, 2006 Jun; 93(2-3):131-6.
59. Çiçek, E., Yıldız, M., Delibaş, N., Bahçeli, S., The effects of 201Tl myocardial perfusion scintigraphy studies on oxidative damage in patients. West Indian Med J, 2009 Jan; 58(1):50-3
60. Çiçek, E., Yıldız, M., Delibaş, N., Bahçeli, S., Effects of Dynamic Renal Scintigraphy and Bone Scintigraphy Studies on Oxidative Damage in Patients. Spectroscopy Letters, 2009; 42(2), 63-66.
61. Özelsancak, R., Akut Böbrek Hasarının Yeni Biyobelirteçleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2013; 22(2): 221-229.
62. Nguyen, M.T., Devarajan, P., Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Pediatric nephrology, 2008 Dec;23(12):2151-7.
63. Bosomworth, M.P., Aparicio, S.R., Hay, A.W., Urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase--a marker of tubular damage?. Nephrology Dialysis Transplantation, 14(3), 620-626.
64. Skálová, S., The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. Acta Medica (Hradec Kralove) 2005;48(2):75-80.
65. Bonventre, J.V., Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. Contrib Nephrol, 2007;156:213-9.
66. Altekin, E., Kenesarı, Y., Potansiyel Tanısal Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin. T.rk Klinik Biyokimya Derg., 2013; 11(1): 37-41.
67. Han, M., Li, Y., Liu, M., Li, Y., Cong, B., Renal neutrophil gelatinase associated lipocalin expression in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the rat. BMC nephrology, 2012 Jun 27;13:25.

68. Wellwood, J.M., Ellis, B.G., Price, R.G., Hammond, K., Thompson, A.E., Jones, N.F., Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activities in patients with renal disease. *Br Med J*, 1975 Aug 16;3(5980):408-11.
69. Öktem, F., et al., Lithium-induced renal toxicity in rats: protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Molecular and cellular biochemistry*, 2005 Sep; 277(1-2), 109-15.
70. Öktem, F., Özgüner, F., Mollaoglu, H., Koyu, A., Uz, E., Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin. *Archives of Medical Research*, 2005 Jul-Aug;36(4), 350-355.
71. Gökna, N., Öktem, F., Arı, E., Demir, A.D., Torun, E., Is oxidative stress related to childhood urolithiasis?. *Pediatric Nephrology*, 2014 Aug;29(8), 1381-1386.
72. Fede, C., Conti, G., Chimenz, R., Ricca, M., N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta2-microglobulin: prognostic markers in idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of nephrology*, 1999 Jan-Feb;12(1):51-5.
73. Vallés, P., et al., Follow-up of steroid-resistant nephrotic syndrome: tubular proteinuria and enzymuria. *Pediatric Nephrology*, 2000 Dec;15(3-4):252-8.
74. Mishra, O.P., Jain, P., Srivastava, P., Prasad, R., Urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase (NAG) level in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 2012 Apr;27(4):589-96
75. Gökna, N., et al., Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatric Nephrology*, 2015 Jan;30(1):139-44.
76. Ding, W., Mak, R.H., Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatric Nephrology*, 2015 Jan;30(1):1-4.
77. Fiseha, T., Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Biomarker research*, 2015 Jul 4;3:16.
78. Özgüner, F., Öktem, F., Ayata, A., Koyu, A., Yilmaz, H.R., A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents long-term mobile phone exposure-induced renal impairment in rat. *Molecular and cellular biochemistry*, 2005 Sep;277(1-2), 73-80.
79. Öktem, F., et al., In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology*, 2005 Nov;215(3), 227-233.

## ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı

: Selçuk

### İletişim Bilgileri

Adres

: Merkezi  
İstanbul

Telefon

: 0505

Mail

: sbvar

2. Doğum Tarihi

: 11.11.1980

3. Unvanı

: Doçent

4. Öğrenim Durumu

: Lisans

Derece	Alan
Lisans	Türkçe

5. Akademik Unvanlar

6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri

6.1. Yüksek Lisans Tezleri

6.2. Doktora Tezleri



## 7. Yayınlar

### 7.1. Uluslar arası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

### 7.2. Uluslar arası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler.

### 7.3. Yazılan Uluslar arası kitaplar veya kitaplarda bölümler.

### 7.4. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

### 7.5. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

#### 7.5.1. Poster sunumları

- 1) **Varol S.**, Göknaç N., Torun E., Uzuner S, Çakır E, Gündoğdu G. 'Tekrarlayan solunum sıkıntısı ile başlıayan Hemşireliğı Günleri, İstanbul, 3-6 Nisan 2012
- 2) Göknaç N., Sarıtaş T., **Varol S.**, Uzuner S, Öktem F. 'Eritema Multiforme İle Gelen İnkomples Kawasaki Hastalığı', İzmir, 18/21 Nisan 2012, Kongre Kitapçığı.

### 7.6 Diğer Yayınlar

- Çakır E. , **Varol S.**, Türel Ö., Barış S., Gökdemir Y., Uzuner S., Barlan I., Karadağ B. 'Hiper İgE Hastalığı Olgu', 16. Türk Toraks Derneğı Kongresi, Antalya, 3-7 Nisan 2013, *Türk Toraks Dergisi*, Ek Sayı,

## 8.Projeler

## 9.İdari Görevler

## **10. Bilimsel Kuruluşlara Üyelikleri**

## **11. Ödüller**

## **12. Son iki yılda verdiği lisans ve lisansüstü düzeyindeki dersler**

## **13. Katılınan ve başarı ile tamamlanan kurslar**

- Neonatal Resüsitasyon Program Kursu, 2013, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul / TÜRKİYE
- ‘Serebral Palsi’de Nörolojik Değerlendirme, Teadvi ve Güncel Yaklaşımlar’, USEDER, İstanbul, 08 Şubat

## **14. Poster/sözel bildiri veya katılımcı olarak katılınan kongre, sempozyum ve seminerler**

- 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, 3-6 Nisan 2012, Ceylan Intercontinental, İstanbul.

## **15. Konuşmacı olarak katılınan seminer/bilimsel toplantılar**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda 99Tcm DMSA ile Yapılan Statik Böbrek Sintigrafisinin Oksidatif Stres ve Mononükleer Lökosit DNA Hasarı Üzerine Etkilerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

<b>BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Reha ERKOÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Reha ERKOÇ	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Faruk ÖKTEM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Adem KIRIŞ	Radyoloji	Mehmet Akif Ersoy G.K.D.C Eğitim Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet MIHMANLI	Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayrullah KÖSE	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ertuğrul KAYA	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜRGAN	Deontoloji ve Tıp Tarihi	Herhangi bir kurumda çalışmıyor	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İbrahim TOPÇU	Deontoloji ve Tıp Tarihi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet AKHOROZ	Emekli	Kurum Dışı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Şevkiye KARAHAN	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

**Karar:**  Onaylandı  Reddedildi

Sayfa 3 / 3

Etik Kurul Başkanı  
Prof. Dr. Reha ERKOÇ