

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**L-KARNİTİN'İN X İŞINLAMAYA BAĞLI GELİŞEN UTERUS  
HASARINDA ANTİOKSİDAN VE ANTİİNFLAMATUVAR  
YOLLAR İLE KORUYUCU ETKİLERİ**

**Serkan KARAÇETİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI**

**Doç. Dr. Meryem AKPOLAT FERAH**

**Doç. Dr. Zehra SAFİ ÖZ**

**ZONGULDAK**

**2020**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**L-KARNİTİN'İN, X İŞINLAMAYA BAĞLI GELİŞEN UTERUS  
HASARINDA ANTİOKSİDAN VE ANTİİNFLAMATUVAR  
YOLLAR İLE KORUYUCU ETKİLERİ**

**Serkan KARAÇETİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI**

**Doç. Dr. Meryem AKPOLAT FERAH**

**Doç. Dr. Zehra SAFİ ÖZ**

**ZONGULDAK**

**2020**

**KABUL VE ONAY**

“L-Karnitin’in, X ışınlamaya bağlı gelişen uterus hasarında antioksidan ve antiinflamatuvar yollar ile koruyucu etkileri” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

31.01.2020

**Başkan : Doç. Dr. Meryem AKPOLAT FERAH**



**Üye : Doç. Dr. Kanat GÜLLE**



**Üye : Dr. Öğretim Üyesi Mete KEÇECİ**



**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

TARİH: 26.02.2020



**Doç. Dr. Zehra SAFİ ÖZ**

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan tez danışmanlarım ve değerli hocalarım; Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Meryem AKPOLAT FERAH'a ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Zehra SAFİ ÖZ'e ve değerli katkıları ve destekleri ile daima yanımda olan Süleyman Demirel Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Kanat GÜLLE'ye sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışma verilerimin istatistiksel değerlendirilmesinde bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı sayın Dr. Öğretim Üyesi Füzünan KÖKTÜRK'e, yüksek lisans eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, değerli hocalarım sayın Dr. Öğretim Üyesi Habib KHOSHVAGHTİ ve sayın Dr. Öğretim Üyesi Mete KEÇECİ'ye içtenlikle teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Hayatımın tüm dönemlerinde her zaman ve her koşulda yanımda olan sevgili aileme ve sevgili eşime desteklerinden ve hayatıma kattıkları anlamlarından dolayı teşekkür ederim.

**Veteriner Hekim Serkan Karaçetin**

Ocak 2020, ZONGULDAK

## ÖZET

**Serkan KARAÇETİN. L-Karnitin'in, X Işınlamaya Bağlı Gelişen Uterus Hasarında Antioksidan ve Antiinflamatuvar Yollar İle Koruyucu Etkileri. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, 2020.**

Bu çalışmanın amacı total vücut ışınlaması sonrası, sıçanların uterusendometriyum tabakasında meydana gelen hasara karşı L-karnitin'in antioksidan, antiinflamatuvar ve radyoprotektif etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda 30 adet Wistar albino sıçan, kontrol, radyasyon 6 saat, radyasyon 4 gün, radyasyon 6 saat+L-karnitin, radyasyon 4 gün+L-karnitin olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna deney süresince intraperitoneal yolla serum fizyolojik uygulandı. Radyasyon 6 saat ve radyasyon 4 gün gruplarına tüm vücut tek doz 8,3 Gy X ışını uygulandı. Bu gruplar ışınlama sonrasında 6. saat ve 4. günde sırasıyla uygun anestezi altında sakrifiye edildi. Radyasyon 6 saat+L-karnitin ve radyasyon 4 gün+L-karnitin gruplarına aynı şekilde radyasyon uygulaması ile birlikte günlük 200mg/kg dozda L-karnitin intraperitoneal yolla uygulandı. Bu gruplar da ışınlama sonrasındaki 6. saat ve 4. günde sırasıyla sakrifiye edildi. Deneklerden alınan uterus biyopsi örnekleri histopatolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal analizler için uygun işlemlerden geçirildi.

Radyasyona bağlı olarak endometriyum yüzey ve bez epitel hücrelerinde düzleşme, derin bezlerde kayıplar olduğu görüldü. L-karnitin tedavisi ile bu değişikliklerin kısmen önleniği saptandı. Radyasyon gruplarında uterus dokusundaki PARP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve Nf- $\kappa$ B ekspresyonu, kontrol ve L-Karnitin ile tedavi edilen gruplara kıyasla belirgin şekilde arttığı görüldü. Radyasyona bağlı açığa çıkan morfolojik değişiklikleri büyük oranda serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu, oksidatif stres indeksi ile belirlendi. Total oksidan durum belirteci radyasyon gruplarında yüksek çıkarken, kontrol ve L-Karnitin tedavili gruplarda düşük olduğu saptandı. Total antioksidan durum belirtecinin özellikle L-karnitin tedavili gruplarda yüksek olması, L-karnitin'in antioksidan özelliği olduğunu gösterdi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ışığında, radyasyon maruziyeti sonucunda oluşan uterus hasarına karşı L-Karnitin'in koruyucu etkisi olabileceği tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** L-Karnitin, İyonize, Radyasyon, Sıçan, Endometriyum

## ABSTRACT

**Serkan KARAÇETİN. Protective Effects of L-Carnitine on X Irradiation-Induced Uterus Injury Via Antioxidant and Anti-Inflammatory Pathways. Histology and Embryology Department, Master Thesis, Zonguldak 2020.**

The aim of this study to investigate L-carnitine, with antioxidant, anti inflammatory and radioprotective effects against degenerasyon of uterine endometrial surface and gland epithelium after total body irradiation.

In our study thirty Wistar albino rats divided into five groups as control, radiation 6 hour (Rd6h), radiation 4 day (Rd4d), radiation 6 hour+L-carnitine (Rd6h+LC), radiation 4 day+L-carnitine (Rd4d + LC). The control group received physiological saline intraperitoneally. Rd6h and Rd4d received whole-body X-irradiation of 8.3 Gy as a single dose. These groups were sacrificed at the 6th hour and 4th day after irradiation with anesthesia, respectively. The Rd6h+LC and Rd4d+LC groups received the same dose irradiation plus a daily dose of 200 mg/kg L-carnitine intraperitoneally. These groups were sacrificed at the 6th hour and 4th day after irradiation too. Uterus biopsy samples from rats were processed for histopathological, immunohistochemical and biochemical analysis.

Endometrial surface and gland epithelium cells were flattened and deep glands werelost due to radiation. These changes were partially prevented by L-Carnitine treatment. PARP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve Nf- $\kappa$ B expression levels in radiationgroups were significantly increased compared to control and L-Carnitine treatedgroups. The morphological changes due to radiation were determined by oxidative stress index, which is mainly composed of free oxygen radicals. While total oxidant status marker was found to be high in radiation groups, it was found to be low in control and L-Carnitine treatment groups. The high total antioxidant status markers in L-Carnitine treated groups showed that L-Carnitine had antioxidant properties.

In our study, we found that L-Carnitine may have a protective effect against uterine damage caused by radiation.

**Keywords:** L-Carnitine, Ionizing, Radiation, Rat, Endometrium

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

KABUL VE ONAY .....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Radyasyon .....	3
2.1.1. Radyasyonun keşfi.....	3
2.1.2. Radyasyon kavramına genel bakış.....	4
2.1.3. Radyasyon çeşitleri ve temel kavramlar .....	4
2.1.4. İR'nin etki mekanizması ve serbest radikal hasarı .....	5
2.1.5. Hücre, doku ve organların radyasyon hassasiyeti.....	8
2.1.6. İR'nin makromoleküller ve hücre membranı üzerine etkileri .....	8
2.1.7. Radyasyonun genetik etkileri .....	9
2.2. Uterus .....	10
2.2.1. Genital kanalın embriyolojisi .....	11
2.2.2. Gebelik için uterusda meydana gelen değişiklikler.....	12
2.2.3. İmplantasyon.....	13
2.2.4. İmplantasyon aşamasındaki endometriyumun yapısı ve implantasyon fazları .....	14

2.2.5. Radyasyonun endometriyum-implantasyon ilişkisi üzerine olası etkileri ve infertilite .....	15
2.3. Antioksidanlar .....	16
2.3.1. Antioksidanların etki mekanizmaları.....	17
2.4. L-Karnitin.....	17
2.4.1. L-Karnitin'in antioksidan etkisi.....	20
2.5. İnflamasyon.....	21
2.5.1. L-Karnitin'in antiinflamatuvar etkisi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1. Deney Hayvanları.....	23
3.2. Sakrifikasyon ve Dokuların Alınması .....	24
3.3. Histopatolojik Analizler .....	24
3.4. İmmünohistokimyasal Analizler .....	25
4. BULGULAR .....	29
4.1. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları.....	29
4.1.1. Hematoksilen-eosin boyama sonuçları .....	29
4.1.2. İmmünohistokimyasal boyama sonuçları .....	32
4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	39
4.2.1. Total antioksidan durum değerlendirmesi .....	39
4.2.2. Total oksidan durum değerlendirmesi .....	39
4.2.3. Oksidatif stres indeksinin değerlendirilmesi .....	40
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ .....	50
7. KAYNAKLAR .....	51
8. EKLER .....	61
8.1. Türkçe Etik Kurul Onayı .....	61
9. ÖZGEÇMİŞ .....	62



## SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

**$\alpha$** : Alfa

**$\beta$** : Beta

**ALC**: Asetil-L-Karnitin

**ATP**: Adenozin trifosfat

**CAD**: Katalaz

**cGy**: Santigray

**DAB**: Diaminobenzidine

**DNA**: Deoksiribonükleik asit

**Fe<sup>++</sup>**: Ferro-demir

**GPx**: Glutasyon peroksidaz

**Gy**: Gray

**H**: Hidrojen radikali

**H<sup>2</sup>**: Moleküler hidrojen

**H-E**: Hematoksilen-Eosin

**H<sup>2</sup>O**: Su molekülü

**H<sup>2</sup>O<sup>2</sup>**: Hidrojen peroksit

**HOO**: Hidroperoksil radikali

**i.p**: İntraperitoneal

**İOR**: İyonize olmayan radyasyon

**İR**: İyonize radyasyon

**KoA**: Koenzim A

**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein

**LET:** Lineer enerji transferi

**LK:** L-Karnitin

**MDA:** Malondialdehit

**MPO:** Myeloperoksidaz

**NO:** Nitrik oksit

**O:** Oksijen radikali

**O<sup>2</sup>:** Süperoksit radikali

**OH:** Hidroksil radikali

**OSİ:** Oksidatif stres indeksi

**RNA:** Ribonükleik asit

**ROP:** Reaktif oksijen partikülleri

**s.f:** Serum fizyolojik

**SOD:** Süperoksit dismutaz

**SOR:** Serbest oksijen radikali

**TAS:** Total antioksidan seviye

**TOS:** Total oksidan seviye

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Uterus tabakaları .....	11
2. L-Karnitin ve onun esterleri olan, propionil-L-Karnitin ve asetil-L-Karnitin'in kimyasal açılımları .....	19
3. Uterus dokusu endometrium tabakasında Hematoksilen-Eozin boyaması .....	31
4. Uterus dokusu endometrium tabakasında IL-1 $\beta$ ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi .....	34
5. Uterus dokusu endometrium tabakasında IL-6 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi .....	35
6. Uterus dokusu endometrium tabakasında NF $\kappa$ B ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi .....	36
7. Uterus dokusu endometrium tabakasında PARP-1 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi .....	37
8. Uterus dokusu endometrium tabakasında TNF- $\alpha$ ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi .....	38

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
1. Deney grupları.....	24
2. Histopatolojik incelemeler için doku takibi prosedürü. ....	26
3. Hematoksilen-Eosin (H-E) boyama prosedürü. ....	27
4. İmmunohistokimyasal boyama prosedürü .....	28
5. Kontrol ve deney gruplarına ait total antioksidan, total oksidan ve oksidatif stres indeksi verileri.....	40

## 1. GİRİŞ

İçinde bulunduğumuz çağ; özellikle tıp alanında sorunların hassasiyetle irdelendiği, yeni ve etkili çözümler getirebilmek adına farklı bakış açılarının ortaya konulduğu, yapılan ciddi ve yoğun çalışmaların ışığında bilimin hızla ilerlediği bir dönem olarak devam etmektedir. Yapılan araştırmalarda, tıbbın ilerlemesiyle ortalama insan yaşam süresinin de arttığı görülmektedir. İnsan ömrünün her geçen gün anlamlı şekilde uzuyor olması hastalıkların ve infertilitenin de buna bağlı olarak artmasına neden olmaktadır. Hava kirliliği, stres, küresel ısınma, iklim değişiklikleri, suni gıdalar, güneş ışınlarının zararlı etkileri, kentleşme, zararlı gazlar, ozon tabakasının deforme olması ile güneş ışınlarının zararlı ultraviole etkilerinin artması, çeşitli nedenlerle maruz kalınan radyoaktif ajanlar ve nükleer santral kazalarında meydana gelen radyoaktif kirlilik hücrede oksidatif hasara ve akabinde kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hormonal bozukluklar, üreme insidansında azalma ve infertiliteye neden olmaktadır (1-3, 5, 10, 11).

Uzun yıllardır çok sayıda araştırmacı, çeşitli bileşiklerin radyasyon hasarı karşısındaki koruyucu etkileri üzerinde çalışmaktadır. Deneysel hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalarda letal dozda radyasyon uygulaması öncesinde çeşitli bileşenler verildiğinde ölüm oranında azalma sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu protektif etkinlik canlılarda radyasyon kaynaklı hasarın önüne geçebilmek ve radyoterapinin yan etkilerine karşı koruyucu uygulama seçeneği sunması açısından umut vericidir (2, 12-14).

Radyasyon maruziyeti hücrenin çeşidine ve radyosensitivitesine göre farklı düzeyde hasarlar meydana getirebilir. Özellikle salgı yapabilen hücreler gibi su ihtivasi yüksek olan hücre ve dokularda radyasyonun indirekt etkisi ile serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, oluşabilecek hasarın şiddetini arttırabilir. Günümüzde radyoterapi, nükleer saçılım, güneş ışınları ve radyoaktif dalgaların dokular üzerinde oksidatif hasara neden olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (1-5).

Radyasyonun tedavide kullanılması yanında, radyasyon tedavisi sırasında oluşabilecek hasarlara karşı korunma yöntemleri de önemli konular arasındadır. Doğal ve metabolizma ile uyumlu bileşenlerin terapide kullanılması gerekliliği de dikkat çekmektedir. Son yıllarda pek çok farklı bileşenin yanında; kasları

güçlendirici, hücresel kaliteyi artırıcı, immun sistemi uyarıcı etkisi olan, tansiyon ve diyabet tedavisinde destek olarak kullanılan L-Karnitin de doğal yolla koruyucu maddeler arasında sayılabilmektedir (6-9, 15). Belirtilen özellikleri nedeni ile bizim çalışmamızda da L-Karnitin'in total vücut ışınlamasına bağlı uterus ve endometriyumda oluşan hasar ve dolayısıyla meydana gelen infertilite karşısındaki antioksidan, antiinflamatuar ve radyoprotektif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Radyasyon

#### 2.1.1. Radyasyonun keşfi

W.Conrad Roentgen'in yaptığı çalışmalar sonucunda 1895 yılında X ışınını ve 1896 yılında da Marie Curie ve Pierre'nin Radyumu keşfinin ardından radyasyon ilgi odağı olmuştur. A Henry Becquerel; doğal radyoaktivite ve Uranyum'u, Villart Radyumdaki ışın saçılımlarının X-ışınları ile eş özelliklerine sahip olan foton ışınları olduğunu tespit etmiştir (1898). 1919 yılında Rutherford yapay radyoaktiviteyi bulmuştur. Işınlardan film üzerinde görüntü oluşturmasının tespiti ve fluoroskopik ekranlarda görüntü meydana getirmesi tıp alanında da kullanılmasına imkan sağlamıştır. Tüm bu gelişmelerin ışığında (19.yy sonlarında) fizikçiler ve hekimler Gama ve X ışınlarından teşhis ve tedavide yararlanmaya başlamışlardır (16). Radyasyonun mutlak faydalarının olduğu yadsınamaz bir gerçektir, ancak Walsh bu ışınların yararlı etkisinin yanında normal dokularda hasar verici etkiye de sahip olduğunu belirtmiştir. Bu bilgiler ışığında 20. yüzyılın başlarında radyoterapistler, radyasyonun organlar üzerinde olan yan etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir (17-19). Dolayısıyla Radyoprotektif ajanlar önem kazanmıştır. 1949'dan bugüne kadar araştırmacılar farklı bileşiklerin radyoprotektif etkileri ile ilgili birçok çalışma yapmışlardır. Deneysel hayvan modelleri ile yapılan çalışmaların verilerine göre radyoprotektif ajanların bazıları letal doz radyasyona maruziyet öncesi uygulandığında, mortalite oranında gerileme tespit edilmiştir (12). Radyoprotektif etkinlikte başarı sağlanması insanlarda iyonize radyasyon kaynaklı doku ve organ hasarlarının azaltılabilmesi ve radyoterapinin yan etkilerinin önüne geçebilecek profilaktik uygulama seçeneği sunması açısından çok önemli ve umut vaat edicidir (2, 20-22).

### 2.1.2. Radyasyon kavramına genel bakış

Atom çekirdeğinde, nötron ve protonlar ile farklı yörüngelerde hareket halinde elektronlar vardır. Nötron, proton ve elektronlar çekirdekte dengeli sayılarda ve düzende bulunurlar. Bu dengenin bozulması halinde mevcut atom radyoaktif atoma dönüşür. Proton-nötron dengesinin bozulması çekirdekte ek bir enerji olarak açığa çıkar, ortaya çıkan bu ekstra enerji radyasyon (ışınım) saçılımı meydana getirir ve bu saçılım nötron-proton sayısında denge sağlanıncaya kadar devam eder. Radyasyonun en çok bilinen elemanları alfa, beta parçacıkları ve fotonlardır. Bunlar bir referans maddeden yayılan dalga ya da parçacık halindeki enerji salınımlarıdır (23-25)

### 2.1.3. Radyasyon çeşitleri ve temel kavramlar

Radyasyon iyonize ve non-iyonize (iyonize olmayan) olarak iki temel gruba ayrılır. Kararlı haldeki bir atomun elektronlarından bir tanesi koptuğunda, protonların miktarı elektronlarından daha fazla olacağı için atom elektrik yükü kazanacaktır. Böylece, elektronun atomdan ayrılmasının ardından yükü değişen yeni atoma “iyon” adı verilir. İyonların oluşmasına da “iyonizasyon” denir. Elektron kopan atomda iyonlaşma gerçekleşmiş demektir ve bu olayla meydana gelen ışımaya, iyonize radyasyon (İR) denir. İyonize radyasyon parçacık tipi (alfa, beta ve nötron parçacıkları) ve dalga tipi İR (X ve gamma ışınları) olarak ayrılır. İR, çarptığı maddelerde iyonlar oluşturabilir. İyonizasyon herhangi bir maddede meydana gelebileceği gibi insanlar dahil tüm canlılarda da oluşabilir ve önlem alınmadığı takdirde tüm canlılar için zararlı olabilir. İyonize olmayan radyasyonun (İOR) ise enerji seviyesi düşük olduğundan atomda oluşabilecek değişiklik organizmaya zarar verebilecek düzeyde değildir. İOR ‘ye radyo, mikrodalga ve görünür ışığı örnek gösterebiliriz. Sahip oldukları enerji düşük olduğu için insan vücuduna giremez ve olumsuz bir etkiye sebebiyet veremezler. Sadece tesir ettikleri yerlerdeki atomları titreştirebilir ve ortamın sıcaklığını eser miktarda arttırabilirler. Buna karşın İR’un sahip olduğu yüksek enerji maddeye girer ve atomları iyonize ederek tehlikeli sonuçlar ortaya çıkartabilir (23-27).



#### 2.1.4. İyonize radyasyonun etki mekanizması ve serbest radikal hasarı

İR etkisini doğrudan (direkt) ve dolaylı etki (indirekt) olarak iki başlık altında toplayabiliriz. Alfa, beta ve gama ışınsal doğruları bir moleküle ya da bir atoma çarpar ve iyonlaştırır bu İR'nun direkt etkisidir. Yüksek ve düşük lineer enerji transferi (LET) temas ettiği çarpma noktasında bir molekülü iyonlaştırır ve iki parçaya böler, ayrılan bu parçalar hızla tekrar birleşirse hasar oluşmaz. Ancak DNA gibi makro moleküllerde direkt etkiler ile kırıklar ve hasar oluşabilir. Purin halkaları çözülebilir, fosfodiester bağları kırılabilir, fosfor serbestleşebilir ve DNA yapısı bozulabilir.

Doğrudan etki sonucu meydana çıkan hasar hücredeki DNA, RNA, protein ve enzimler gibi büyük moleküllerde meydana gelebilir. Protein ve enzimlerde oluşan hasar geri döndürülebilir olmasına karşın DNA'da oluşan hasar ise onarılamaz ve mutasyonlar oluşur.

Dolaylı etkide ise; radyasyon ışınlarının atomu etkilemesi sonucu meydana gelen serbest radikaller molekülün zarar görmesine ve parçalanmasına neden olur. Serbest radikaller yörüngelerinde kontrolsüz elektron bulunduran son derece reaktif atomlardır. Özellikle su molekülünün radyolizi (suyun radyasyon etkisi ile parçalanması) sonucu aktif serbest oksijen radikalleri ve bunlara bağlı önemli hasarlar çıkar (26, 28-31).

İyonize radyasyon, etki ettiği yerlerde iyonların serbestleşmesine sebebiyet vererek, kimyasal değişiklikleri uyarma özelliğine sahip bir elektromanyetik saçılım olarak tanımlanabilir. Oluşan dolaylı değişiklikler akut ya da kronik hücre hasarına ve hatta organizmanın ölümüne kadar gidebilen bir metabolik bozukluk ortaya çıkarır. İyonizan radyasyon sonucu meydana gelen hasar yukarıda bahsedilen doğrudan etkisi ile molekülü etkileyebildiği gibi, ortamdaki özellikle su vb. moleküllerden bir atomun ayrılıp, başka bir moleküle bağlanarak yeni aktif kimyasallar ve zararlı elementler ortaya çıkartarak da oluşabilir. Bunlar hücreler için yaşamsal tehdit unsuru olan ve serbest radikaller olarak adlandırılan, yörüngelerinde eşlenmemiş elektron ihtiva eden moleküllerdir. Su içeriği yüksek olan dokularda radyasyonun zararlı etkileri özellikle bu molekül üzerinden meydana gelir (1, 3, 4).  
Radyoliz sonucu ;

- $H^2O + IR \rightarrow e^- + H^2O^+$
- $e^- + H^2O \rightarrow H^2O^-$

- $H^2O^- \rightarrow OH^- + H$
- $H^2O^+ \rightarrow H^+ + OH$

İlk reaksiyonda İR'nun etkilediği hücre suyu sonucu, bir serbest elektron ve bir iyonize olmuş su molekülü ortaya çıkar. Bu elektron oldukça reaktiftir ve başka bir iyonize olmamış su molekülü ile etkileşime girerek negatif yüklü ve stabil olmayan  $H^2O$  molekülü oluşturur. Meydana gelen  $H^2O$  hızlıca  $OH^-$  ve  $H\cdot$  serbest radikali şeklinde ayrışır.  $OH^-$  hücresel sıvılara rahatlıkla penetre olabilir ve karşılaştığı DNA gibi makro moleküller ile etkileşime girebilir. Yine bunun yanında  $H^2O^+$  molekülü bir serbest  $H^+$  ve  $OH^-$  radikaline dönüşür. Reaksiyonlar sonucunda  $H\cdot$ ,  $OH\cdot$ ,  $H^+$  ve  $OH^-$  zararlı ürünleri açığa çıkar. Radyoliz sonucu oluşan moleküllerin %55'i  $H\cdot$  ya da  $OH^-$  'dir.

Su molekülünün radyasyon tesiri ile kimyevi bozulmaya uğrayarak; iyonlara, yüksek enerjili atom ve moleküllere ayrılması; hidrojen peroksit ( $H^2O^2$ ) ve moleküler hidrojen ( $H^2$ ) gibi moleküllerin ve aynı zamanda hidrojen radikali ( $H$ ), hidroksil radikali ( $OH$ ), hidroperoksil radikali ( $HOO$ ) ve süperoksit ( $O^2$ ) gibi yüksek aktiviteli serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Karmaşık organik moleküllerin sahip olduğu disülfid bağları ve sülfür atomları bahsi geçen radikallerin etkilerine oldukça hassaslardır. Hücresel proteinlerin yapısındaki sülfhidril bileşiklerinin oksidasyonu, radyasyondan kaynaklanan hasarın oluşmasındaki en önemli nedenlerdendir. Serbest oksijen radikalleri genetik defektlerin oluşmasına yol açabilir. Bu hasarlardan biri serbest oksijen radikallerin etkisi ile nükleik asitlerin içerdiği H bağları ile şeker-baz molekülleri arasındaki bağların kopup, şeker moleküllerini oksidasyona uğratması, nükleotid zincirlerinin kırılması ve fosfatların serbestleşmesidir (2, 12, 32-35).

Mitokondrial, endoplazmik ve nükleer elektron taşıma sistemlerinde (sitokrom p450), peroksizomlarda, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi metabolik reaksiyonlar sırasında oldukça fazla miktarda serbest radikal açığa çıkar. Serbest radikaller, sindirim ve solunum gibi rutin vücut faaliyetlerinin zararlı artıkları durumundadır. Yapılan çalışmalarda insan organizmasındaki her hücrenin günlük ortalama 10.000 serbest radikal maruziyetine uğradığı bildirilmiştir. Serbest radikaller nötralize edilemezse, hücre membran proteinlerini ve lipidlerini dejenere ederek membranın sertleşmesini, permeabilitenin bozulmasını ve dolayısıyla hücre fonksiyonlarının sağlıklı işleyişini engellerler. DNA'ya etki ederek DNA zincirlerinde kırılmaya neden olur. İmmun sistem hücrelerini baskılayarak ve hatta

yok ederek, bu sistemin çalışmasını engeller. Yaşlanmaya neden olur, kanser ve benzeri hastalıkların oluşmasına da temel oluştururlar (36).

Hücre zarı yapısında fazla miktarda doymamış yağ asidi bulundurmasından dolayı serbest radikal hasarına karşı duyarlıdır. Ortamda bulunan serbest radikaller yağ asitlerinden bir proton kopararak ‐Lipid peroksidasyon‐ reaksiyonunun oluşmasına neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan alkoller, peroksitler, hidroksi yağ asitleri, aldehitler gibi maddeler hücrenin birçok bileşeniyle reaksiyona girer ve hücrenel, metabolik reaksiyonlar üzerinde zararlı etki yaratırlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ürünü olarak malondialdehit (MDA) oluşur. MDA, membran bileşenlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona sebebiyet vererek iyon geçişi, enzim aktivitesi ve hücre membranı yüzey belirleyicilerin bazı özelliklerini farklılaştırmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı MDA, genotoksik mutajenik ve karsinojenik bir bileşendir (37, 38).

Geçtiği yerlerde hasar meydana getiren ışın saçılımı, hücreden ve çekirdekten de geçerek DNA da hasar meydana getirebilir. Radyasyonun hücre çekirdeğindeki DNA molekülü ile doğrudan ya da dolaylı etkileşimi sonucunda genel anlamda 4 farklı sonuç ortaya çıkabilir.

1. Herhangi bir hasar oluşmaz; İR bazı durumlarda hücre yapısını değiştirebilecek yoğunlukta ve aktivitede kimyasal madde oluşturmayabilir. Meydana gelen değişikliklerin hücrede rutin cereyan eden doğal olaylardan bir farkı yoktur ve hücrede olumsuz bir durum söz konusu olmaz.
2. Hücrelerde hasar sonrası rejenerasyon; Hasar uygun ve etkin tamir mekanizmaları ile tamir edilerek normale döner (rejenerasyon). Hücre rejenerasyon sonrası tamamen eski haline dönebileceği gibi, genetik mutasyona uğrayarak da yaşamına devam edebilir.
3. Hücrede hasar sonucu malignite ve genetik hasar; Meydana gelen hasar tamir edilmesine rağmen hücre anormalleşebilir. Hücre ya fonksiyonlarını yerine getiremez ya da eksik, yanlış fonksiyon gerçekleştirebilir. Hücrenin üreme fonksiyonunda meydana gelecek hasar ya hücrenin doğru çoğalmasına engel olur ya da hatalı ve kontrolsüz üremesine sebebiyet verir. Böyle hücreler genetik defekti bir sonraki jenerasyonlara aktararak kanserli dokuların oluşmasına neden olurlar.

4. Hücre ölümü gerçekleşir; Radyasyon maruziyeti sonucu ölüm, ışının şiddetine ve hücrenin radyasyon duyarlılığına göre değişmektedir. Mitoz kabiliyeti yüksek ve indifferansiye hücreler en duyarlı hücrelerdir.

Radyasyonun insana zararlı etkilerinden mutasyona uğrayan DNA sorumludur (23, 31-33).

#### **2.1.5. Hücre, doku ve organların radyasyon hassasiyeti**

Radyasyona maruziyet sonucu oluşan hasar öncelikle hücrenin mitotik aktivitesinin ve dolayısıyla rejenerasyon yeteneğinin kaybolması sonucunda doku bütünlüğünün ortadan kalkması ile kendini gösterir. Yapılan çalışmalar mitotik aktivitesi yüksek ve indifferansiye olan hücrelerin radyasyondan en fazla oranda etkilenen hücreler olduğunu göstermektedir. Sırasıyla; Lenfositler başta olmak üzere, Eritrositler, sindirim sistemi hücreleri, üreme organı hücreleri, cilt hücreleri, kan damarı endotel hücreleri, kemik ve sinir sistemi dokusu hücreleri radyasyondan daha yoğun etkilenirler. Buna karşın karaciğer ve böbrek, kas, kemik ve bağdokuları olgun canlılarda differansiye olduğundan ve mitotik aktiviteleri düşük olduğundan radyasyona karşı dirençlidirler. Kemik iliği, ovaryum ve testislerin (üreme organları) bölünen hücreleri, mide-bağırsak ve derideki epitel hücreler ise radyasyona duyarlıdır (28).

#### **2.1.6. İyonize radyasyonun makromoleküller ve hücre membranı üzerine etkileri**

Proteinler, aminoasitler, peptitler ve polipeptidler radyasyona karşı oldukça duyarlıdır. Eğer bu moleküller radyasyon ile etkileşime girerler ise, disülfid ve hidrojen bağlarında kopmalar meydana gelir. Sonrasında DNA ve proteinlerde açıkta kalan bu bağlarda oluşan hatalı ve çapraz bağlanmalar sonucunda moleküllerde yapı ve fonksiyon değişiklikleri meydana gelir. Radyasyon ayrıca glikojeni ve lipidi de olumsuz yönde etkiler. Glikojenin  $\alpha$ -glikozid bağlarının ayrılmasına ve glikojenin depolimerizasyonuna yol açar, glikogenezis ve glikoneogenezis yolları aktive olur ve kan glikoz düzeyleri artar. İR'nin lipid üzerinde meydana getirebileceği olası hasar hem lipidlerin hücre membranının yapıtaşısı olmasından hem de prostaglandin gibi

metabolizmanın pek çok faaliyetinde rol alan bazı hormonların yapısına katılıyor olmasından kaynaklanmaktadır.

Radyasyon hücre membranındaki protein ve lipid moleküllerini iyonize ederek aktivitelerinin bozulmasına ve membran transport mekanizmasının aksamasına neden olur. Membran yapısındaki çift tabakalı lipidlerin peroksidasyonu, çift bağlarda ve karbonil gruplarında meydana gelen serbest radikal oluşumu ile başlar. Bu radikaller diğer organik molekülleri de etkileyerek onlarda da serbest radikal oluşmasına neden olan bir zincir reaksiyon başlatmış olur. Bu noktada hücrenin otonom antioksidan mekanizmaları devreye girerek farklı yollardan zararlı bu oksidanları inaktive etmeye çalışır (39).

### **2.1.7. Radyasyonun genetik etkileri**

Radyasyonun genetik etkilerini genel olarak iki ana başlık altında toparlayabiliriz.

- 1. Anomaliler;** İR maruziyeti sonrasında DNA yapısı bozulan germ hücreleri mutasyonlar oluşturarak sonraki nesillere aktarır ve yeni nesillerde anormaliler oluşabilir ya da somatik hücrelerde oluşan mutasyonlar tümörlere neden olabilir.
- 2. İnfertilite;**
  - a)** Fertilizasyon sonrası ve implantasyon aşamalarına etkisi; Yapılan çalışmalarda spermin cep telefonlarından yayılan radyasyon gücü ve frekansı kadar radyasyon maruziyetinde bile reaktif oksijen radikallerinin arttığı ve DNA kırıklarına neden olarak bu hücrelerin hareketlilik ve canlılık oranlarını azalttığı anlaşılmıştır. Ayrıca oksidatif stresin sperm plazma zarında peroksidatif hasarı indükleyerek insan spermlerinin dölleme potansiyelini sınırladığı bilinmektedir (40, 41).
  - b)** Gebelikte doğum öncesi etkisi.
  - c)** Gebelik dışı infertilite üzerine etkisi.

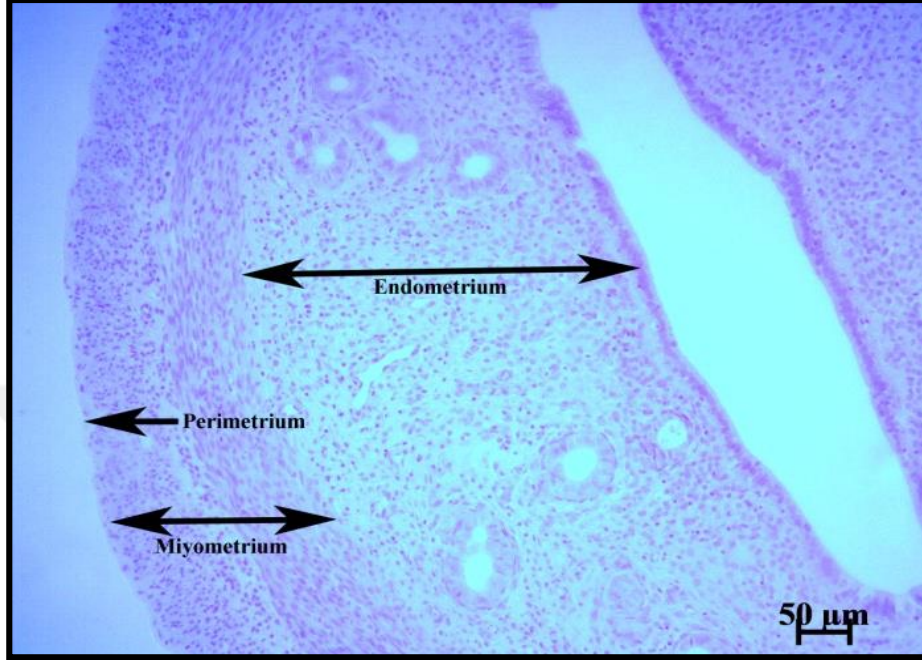
## 2.2. Uterus

Uterus, dişi genital sisteminin iç genital organlarından biridir. Pelvis boşluğu içerisinde bulunan uterus, rektum ile mesane arasında konulan durumdur. Histolojik olarak üç bölüme ayrılan uterus dişi genital sistemin duvarı en kalın organdır. Gebelikte çok kritik bir öneme sahip olan uterus, gebelik dışı dönemde de (menstrual dönem) hormonal uyarılarla yapısal değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler uterusun endometriyal tabakasının lamina propriyasındaki basit tubüler uterus bezlerinden salgılanan hormonlar vasıtasıyla meydana gelir. Bezlerin sayıları, yapıları, salgı kapasiteleri, ve faaliyetleri gebelik ya da menstrual dönemde olmasına, hatta menstrual dönemin aşamalarına göre değişiklikler göstermektedir. Fertilizasyon sonrasındaki 6. günden gebelik bitimine kadar yavruyu besleme ve koruma görevini üstlenen uterusdaki bu bezlerin kontrollü ve düzenli çalışması sağlıklı bir gebelik için hayati önem taşımaktadır.

Anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olarak 4 bölüme ayrılan uterus, histolojik olarak da içten dışa üç tabakadan oluşmaktadır. Uterus lümenine bakan en iç kısımda endometriyum tabakası, ortada düz kas tabakasından oluşan myometriyum tabakası ve en dış kısımda da perimetriyum tabakası bulunur.

- 1. Endometriyum;** Lümeneye bakan bu katman, zigotun implante olup, doğuma kadar kaldığı ve yaşamını sürdürüp ve sağlıklı bir gelişim sağlama için gerekli değişikliklerin, salgıların ve faaliyetlerin sürdürüldüğü en önemli tabakadır. Endometriyum yapısal ve fonksiyonel olarak 2 kısımdan oluşur. Üst kısımda menstrasyon sırasında dökülen fonksiyonel tabaka ve hemen altında da fonksiyonel tabakanın yenilenmesinden sorumlu bazal tabaka bulunmaktadır. Endometriyum yüzeyi tek katlı silli silindirik epitel tabakadan oluşmaktadır. Bu epitel tabaka ve hemen altında retikulum liflerinden zengin, farklı hücre gruplarını ve uterus bezlerini içeren lamina propria tabakası birlikte uterus mukozasını oluşturur.
- 2. Myometriyum;** Güçlü kas lifi demetlerinden oluşan kalın bir düz kas tabakasıdır. Endometriyuma komşu olan bu tabaka çok sayıda kan damarları içeren ince intersitisyel bağ dokusu ile ayrılmış yoğun düz kas demetleri içerir.

3. **Perimetrium;** uterusun en dış kısmında bulunan perimetrium yer yer seroza ve adventisya özellikleri gösteren elastik liflerden zengin gevşek bağ dokusundan oluşur (53).



Şekil 1. Uterus tabakaları

### 2.2.1. Genital kanalın embriyolojisi

Döllenme sonucu embriyonun cinsiyeti belirleniyor olmasına rağmen 7. Haftaya kadar olan gelişim dönemi her iki cinsiyette de benzer şekilde olmaktadır. Farklılaşmamış dönem olarak adlandırılan bu dönem genital gelişimin başlangıç periyodudur. Genital yolların gelişimindeki farklılaşmış döneme göz attığımızda; mezonefrik kanalın kranial son bölümünün, ürogenital çıkıntının anterolateral yüzündeki solom epiteli indüklemesi ile bu epitelyal kısmın longitudinal uzantısı olarak mezenşim içine gelişen invaginasyon paramezonefrik (Müller) kanalları oluşturur. Müller kanalları üçgene benzer bir başlangıç parçası(abdominal ostium) ile solöm boşluğuna açılır. Bu kanallar mezonefrik kanalın lateralinde kaudal yönde paralel seyrederek pelvik kısma gelindiğinde kaudomedial yönde mezonefrik kanalı ventral olarak keser. Sekizinci haftaya gelindiğinde müller kanallarının son kısımları ürogenital sinusun posterior yüzeyinde, median bir planda kaynaşarak ‘Y’ şeklinde kör olarak sonlanan uterovaginal primordiumu oluşturur. Dokuzuncu

haftada, uterovaginal primordiumun kör olan kaudal ucu ilerleyerek ürogenital sinusun posterior duvarına ulaşır. Temas ettiği nokta mezonefrik kanalların ürogenital sinusa açıldığı kısımlardandır ve bu kısımda urogenital sinus duvarında Müller tepesi denilen çıkıntı ortaya çıkar.

Farklılaşmamış dönemin ardından cinsiyete göre özelleşmeye başlayan dişi genital sisteme göz attığımızda, öncelikle dişi embriyolardaki testesteron ve müler baskılayıcı madde etkisi ortadan kalkması ile beraber mezonefrik kanallar inaktive olurken müller kanalları gelişmeye başlar. Müller kanallarının kranial parçası ve mezonefrik kanalı çaprazlayan kısmı tuba uterinanın epitel dokusunu ve glandular epitelini oluşturur. Uterovaginal primordium ise uterusu ve bez epitelini meydana getirir. Tuba uterina stroma kısmı ve kasları ile endometriyal stroma ve myometrium bitişik splanknik mezenşimden gelişir (42, 43).

### **2.2.2. Gebelik için uterusda meydana gelen değişiklikler**

Gebelik süreci fertilizasyon ile başlar ve doğuma kadar devam eder. Gebeliğe hazırlık sürecini yöneten uyarıların birçoğu fetus ya da fetal dokulardan kaynaklanmaktadır. Uterus, östrojen ve progesterondan direkt etkilenen hedef organdır. Bu hormonlar uterusun gerek gebeliğe uygunluğunda gerekse devamlılığında çok önemlidir. Müsküler yapıdaki uterusun özellikle myometrial düz kas hücrelerinin içerdiği hormonal reseptörler gebelik için gerekli anatomik değişikliklerin oluşmasını sağlar. Gebelikte uterus kas hücrelerinin hipertrofinin yanında kas tabakasındaki kollagen bağ dokusunda ve intersellüler matrikste de bir artış söz konusudur. Bu değişiklikler uterusu sağlamlık vermesinin yanı sıra kan damarlarının, lenfatiklerin genişlik ve sayılarında da artışa ve sinir ganglion çaplarının da hipertrofik olmasına uygun ortam sağlar. Benzer uteral değişiklikler embriyonun ektopik olarak uterusu implante olduğu durumlarda da meydana gelir.

Gebelikte uterusu; boyut, şekil ve pozisyon değişikliklerinin yanı sıra kontraktilitede de değişiklik meydana gelir.

Bunların yanında uteroplental kan akımının, ketakolaminlerin, anjiyotensin 2'nin, nitrik oksidin (NO) miktarlarındaki homeostazının sağlanması da sağlıklı gebeliğin devamı için çok önemlidir.



Gebelik için hazırlanan ve meydana gelen hormonal, anatomik ve fizyolojik değişiklikler sonrası farklılaşan gebelik endometriyumuna decidua denir. Decidua, endometriyumun salgılanan progesteron, östrojen ve relaksin hormonları etkisi ile bir takım yapısal değişiklik göstermesidir. Myometriumun iç kısmını döşeyen decidua kısmı olan decidua vera 22. haftadan sonra fetal membranlar ile direkt temasa geçerek onların beslenmesinde etkin rol oynar. Dolayısıyla decidua implantasyon ve erken gebelikte çok önemli rol oynar. Trofoblastlar ve myometrium arasında immunolojik bir bariyer görevi görür ve immunoglobulinler için reseptörler içerir. Deciduanın endokrin fonksiyonu da vardır. Yüksek miktarda prolaktin ve düşük miktarda relaksin salgılar. Steroid hormonları metabolize edebilecek enzimleri içerirler. Decidual hücreler prostaglandin sentezlemelerinin yanında sitokinler de bu hücrelerde sentezlenebilmektedir. Decidual hücrelerde peptid, immunoglobulin reseptörlerine ek olarak birçok sitokin için de membran reseptörleri bulunur. Progesteron, östrojen ve glikokortikoid gibi steroid hormon reseptörlerine de sahiptir (44, 45).

### **2.2.3. İmplantasyon**

Fertilizasyonun 6.gününde blastokist uterus endometriyumu ile temas eder. Bu temasın ardından meydana gelen bir dizi değişiklikler sonrasında embriyonik ve maternal dokular arasında meydana gelen ve embriyonun sağlıklı gelişmesi için en uygun ortam olan endometriyuma yerleşmesini sağlayacak kaynaşma olayına implantasyon denir. Blastokistin dış hücre kitlesinden gelişecek olan trofoblastlar implantasyon sürecinde endometriyuma penetrasyon ve implantasyonda; gebeliğin devamında ise uterus dokusuna düzenli ve derin invazyon, çoğalma, farklılaşma, anneden fötusa besin maddelerinin iletimi ve immuno-endokrin fonksiyonlarda görev alır.

Yapılan çalışmalarda hem implantasyonda hem de apoptozizde ortak olan faktörlere rastlanılmıştır. Ancak implantasyon aşamasında gerçekleşen apoptozisin kontrollü gerçekleştiği ve gerek embriyonun endometriyum içine yerleşmesi, gerekse beslenmesi için gerekli maternal kan akışının sağlanmasında gerekli olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında her ne kadar benzerlik gösteriyor olsa da embriyonal implantasyonu, tümoral invazyondan ve kimi inflamatuvar olaylardan ayıran

implantasyon mekanizmasının bir düzen içerisinde ve tamamen kontrollü olmasıdır. Bu bilgiler ışığında, implantasyon mekanizmasındaki aksaklığın inflamasyon ya da tümoral oluşumlara yol açarak infertiliteye neden olabilmesi mümkündür (46).

#### **2.2.4. İmplantasyon aşamasındaki endometriyumun yapısı ve implantasyon fazları**

İmplantasyon aşamasında kendini gebelik için adapte eden endometriyumda bir dizi değişimler olur. Lamina propria tabakası yapısal bazı özellikler kazanarak desidua olarak farklılaşır. Embriyonun implantasyonu anında, endometriyum silli yapısını kaybeder ve onun yerine blastokist ile temasını sağlayacak sitoplazmik uzantılar oluşur. Embriyonun endometriyuma temas bölgesindeki bağ doku hücreleri embriyonun beslenmesi için gerekli olan lipid ve glikojen depolamaya başlayarak şişerler.

İmplantasyon birbirini takip eden 2 evreden oluşur;

##### **1. Preimplantasyon evresi**

**1a) İnterimplantif faz;** Endometriyum epitelindeki mikrovilluslar fazla dallanma gösterir ve uterus yüzeyi kabarık bir görünüme sahiptir.

**1b) Prekontakt faz;** Blastosist endometriyum yüzeyine temasa yakındır ve zona pellucida katmanı erimeye başlamıştır. Endometriyum ile fiziksel temas gerçekleştiğinde bu faz son bulur.

##### **2. Aktuel İmplantasyon evresi**

**2a) Appozisyon faz;** Blastosistin trofoblast hücrelerinde fagositik aktivite artar. Bu esnada uterus epitelinde glikokaliks kaybı ve mikrovilluslarda düzleşmeler meydana gelir.

**2b) Adhezyon fazı;** Bu faza gelindiğinde blastosisti saran örtüler tamamen erimiştir ve embriyo ile maternal ilişkisi direkt olarak başlar. Trofoblast ve endometriyum mukozası arasında sağlam bağlantılar kurulur.

**2c) Penetrasyon ve invazyon faz;** Blastosist endometriyuma penetre olur ve bu fazın sonunda implantasyon tam olarak gerçekleşir (43-47).

### **2.2.5. Radyasyonun endometriyum-implantasyon ilişkisi üzerine olası etkileri ve infertilite**

Çiftlerin bir yıl boyunca korunmadan düzenli ilişkide bulunmalarına rağmen gebelik oluşmamasına infertilite (kısırlık) denir. İnfertilitenin fiziksel, hormonal, kalıtsal birçok nedeni vardır. Özellikle iç üreme organlarında mevcut olan problemler infertilite sebebi olabilir. Uterusta meydana gelebilecek bir hasar, sağlıklı bir gebelik olmasına engel olacağından önemli bir infertilite sebebidir.

Embriyonun endometriuma implantasyonu ve sonrasında korunup beslenmesi uterusun en önemli görevidir. Her ne kadar başarısız bir implantasyonun mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da implantasyon kompleks olaylar zinciridir ve başarılı bir gebeliğin olmazsa olmazlarından. Endometriyal tutunum ve invazyon başarısında embriyo kalitesi çok önemli olsa da endometriyal reseptivite implantasyonda anahtar rol oynar. Reseptivitenin disfonksiyonu subfertilite ve infertiliteye neden olabilir. Özellikle embriyonun uterusu tutunma aşamasında differasyon yeteneği yüksek olan trofoblastlar farklı özelliklere sahip iki hücre tipine dönüşürler. Bu hücrelerden sitotrofoblastlar mitotik aktiviteleri ve farklılaşma yeteneği yüksek hücrelerdir. Bölünme ve farklılaşma yeteneğinin yüksek olması göz önünde bulundurulduğunda özellikle embriyonun implantasyon aşamasındaki uterus endometriyumunun radyasyona hassasiyeti yüksektir diyebiliriz. Yine bunun yanında ovulasyondan 1-2 gün sonra başlayan menstrual siklusun sekretuar döneminde korpus luteumdan salınan progesteron hormonu, olası bir gebelikte glikojenden zengin salgısı ile implantasyon sonrası gelişimi desteklediği düşünülen bezlerin hipertrofiye olarak aktivasyonunun artmasını sağlar. Ancak radyasyona maruziyet sonrasında yıpranan glandular epitelde ortaya çıkabilecek disfonksiyonun gebeliği olumsuz etkilemesi ihtimali yüksektir. Radyasyonun uterus üzerindeki bir diğer olası olumsuz etkisi de uterus duvarında incelmeye meydana getirmesidir. Bu durum sağlıklı bir implantasyon olmasını ve sonrasındaki embriyo gelişimini engeller (47-49).

Eğer endometriyum reseptivitesi implantasyona uygun olursa, yüzeyinde bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Hem glikokaliks tabakasındaki farklılaşma hem de bu tabakanın negatif yükünün azalması, blastokistin endometriyal tutunma ve invazyonunda ihtiyacı olan adezyon moleküllerinin ve pinopod denilen yapıların ortaya çıkması en önemli değişikliklerdir. Bu değişikliklerin görünmesi

endometriumun implantasyona hazır olduğunun bir göstergesidir. Radyasyon maruziyeti sonucunda bu değişikliklerin önüne geçebilecek bir hasar yine implantasyon sorunu ve infertilite ile sonuçlanabilir (46, 52, 53).

İmplantasyon safhasında endometriyal hücrelerde apoptozis gerçekleştiği görülmüştür. Özellikle preimplantasyon dönemindeki embriyodaki ilk boşlukların meydana gelmesinde apoptozisin sorumlu olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. İmplantasyon boşluklarının oluşmaya başladığı dönemde gerçekleşen apoptozisin embriyonun endometriyuma invazyonunun yanında, embriyoya maternal kan akışının sağlanmasında görevli olduğu anlaşılmıştır. Bu noktada apoptozisin ve implantasyonun düzenlenmesinde etkili olan faktörlerin her iki olayda da ortak olması, sağlıklı bir embriyo gelişimi için gerekli homeostazi kontrollü olarak sürdürdüklerini göstermektedir (50-52, 54-56). Ancak radyasyonun hücrelerdeki apoptozu indüklediği kabul edilmiş ve kanıtlanmış bilimsel bir gerçektir. Bu bilgilerin ışığında radyasyon hasarı altında endometriyal apoptoz-implantasyon homeostazının bozulacağı dikkate alınır, yine olası bir subfertilite ya da infertilite ile karşı karşıya kalınabilme ihtimali söz konusudur.

### **2.3. Antioksidanlar**

Kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan antioksidan savunma sisteminin bileşenleri, serbest radikalleri nötralize ederek, bunların organizmada oluşturduğu hasarların ve gıdalar üzerindeki negatif etkilerini engelleyen ya da hasar meydana gelmeden önce farklı yollardan direkt olarak serbest radikalleri yok ederek faydalı etkisini gösteren maddelerdir. Bu maddeler hücre için toksik olabilecek serbest radikallerin bulunduğu reaksiyonları durdurarak, hücre için toksik olmayacak formlara dönüştürür. Antioksidan etkisi kuvvetli olan bileşikler ile serbest radikallerin oluşumu ve reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif hasar engellenebilmektedir (57). Antioksidanlar, serbest radikal ara ürünlerini yok ederek ve kendileri oksidasyona uğrayarak oksidan reaksiyonlarının önüne geçerler. Bazı gıda antioksidanlarının, oksidasyonun önüne geçerek malarya, arteroskleroz, romatoid artrit, kanser ve diyabette faydalı olabileceği, antiülser, antitümoral, antifungal, antimitojenik, antimetastatik, antiviral, antitrombotik, antikarsinojenik, antibiyotik ve antihipertansif etkili olduğu, bunların yanında yaşlanma belirtilerini

geciktirici etki gösterebildiği de pek çok in-vivo çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (58-60). Ayrıca antioksidanlar ile yapılan tedavinin Alzheimer hastalığının gelişiminde bazı olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (61).

Genel olarak endojen antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olarak iki grupta değerlendirilir;

- 1. Enzimatik olanlar:** Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve paraoksonaz gibi enzimler.
- 2. Non-Enzimatik olanlar:** A vitamini, retinol, C vitamini, bilirubin, E vitamini, indirgenmiş glutatyon, ürik asit, koenzim q10, tioller, transport proteinleri, albumin, stres proteinleri...vb. L-Karnitin de non-enzimatik antioksidan grubuna girmektedir (62-64).

### 2.3.1. Antioksidanların etki mekanizmaları

Antioksidanların tespit edilmiş 4 temel etki mekanizması vardır:

- I. Toplayıcı etki;** Oksijen radikallerine tesir ederek, onların tutma kapasitelerini inhibe ederek veya transformasyona uğratarak çok daha güçsüz yeni moleküle dönüştürürler.
- II. Bastırıcı etki;** Mevcut reaktif oksijen radikallerine bir hidrojen atomu daha ilave ederek faaliyetlerini yavaşlatarak ya da inaktif hale getirerek etki ederler.
- III. Zincir kırıcı etki;** Antioksidanların serbest radikallere bağlanıp, onların bazlarını ya da zincirlerini kırarak, inaktive olmalarını sağlar.
- IV. Onarıcı etki;** Serbest oksijen hasarına uğramış biyolojik molekülü tamir ederek, ölümcül mekanizmanın geri dönüşümünü sağlar. Süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler kullanılarak non-enzimatik etkili (L-Karnitin gibi) antioksidanların sentezini arttırarak tesir ederler (65-67).

### 2.4. L-Karnitin

Latin kökenli olan ve et anlamına gelen Karnitin, 1905 yılında ilk olarak, Gulewitsch ve Krimberg adındaki iki Rus bilim adamı tarafından sığır eti üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda izole edilmiştir. 1927 yılında kimyasal yapısı

çözümlemesinden 8 sene sonra da ilgili ilk makale yazılmıştır (68). 1952’de Carter ve arkadaşları tarafından aktif bir bileşen olduğunun anlaşılmasının ardından yine aynı yıl Fraenkel ve Freidman L-Karnitin’i, ‘B<sup>T</sup> vitamini’ olarak adlandırmışlar ve büyüme için elzem olduğunu tespit etmişlerdir (69). 1958’de Fritz mitokondri, yağ asitleri ve enerji metabolizması ile yakından ilişkili olduğunu saptamıştır. 1962’de Kaneko ve Yoshida yaptıkları sınıflandırma ile Karnitin’i ‘D ve L formları’ olarak ayırmış ve L formunu fizyolojik form olarak belirlemişlerdir (70). Özellikle 1950’li ve 1980’li yıllar arasında yapılan çalışmalar çeşitlendirilmiş ve hız kazanmıştır ve görülen olumlu etkileri sonucu 80’li yıllardan sonra L-Karnitin’in ticari preparatları geliştirilmiştir. Günümüzde de merak duyularak, araştırılmaya devam edilen L-Karnitin’in, özellikle kırmızı et başta olmak üzere beyaz et ve süt ürünlerinde fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (71-74).

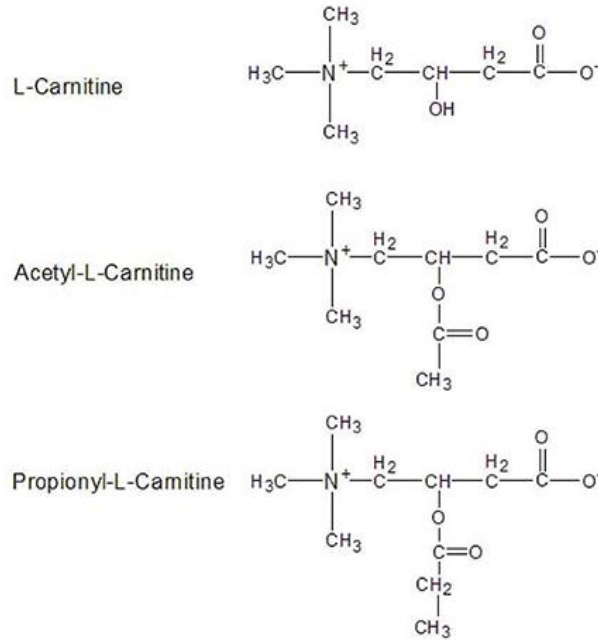
Fonksiyonları ve yapısı tam olarak çözümlenmeden önce ‘*Tenebrio molitor*’ (un kurdu) üzerinde yapılan çalışmalarda Karnitin, vitamin benzeri faaliyetler göstermesinden dolayı B<sup>T</sup> vitamini olarak isimlendirilmiştir. Ancak günümüzde Karnitin’in özellikle karaciğer, böbrek ve beyinde son ürün oluşuncaya kadar, kalp ile iskelet kasında ise son sentez basamağına kadar sentezlenebiliyor olması bu isimlendirmenin geçerliliğini ortadan kaldırmıştır. Karnitin’in %25’i endojen olarak sentezleniyor olmasına rağmen %75 i dışarıdan gıdalarla alınmaktadır. Bu bileşiğin ¼ miktarda da olsa vücutta sentezleniyor ve kas, kalp, beyin gibi dokularda depolanıyor olması nedeniyle, özellikle erişkin canlılar için esansiyel bir besin kategorisinde değildir. 1927 yılında yapısı daha detaylı anlaşılan Karnitin, ‘β-hidroksi-α-trimetilaminobutirat’ kimyasal açılımında ve aminoasit yapısına benzerlik gösteren bir yapıda olan ancak hiçbir proteinin yapısına girmeyen vitamin benzeri bir bileşiktir. Non-esansiyel olan Karnitin esansiyel aminoasitler olan metiyonin ve lizinden sentez edilmektedir. Bileşiminde kofaktör olarak görev yapan niyasin (Nikotinik asit, B3), ferröz demir, askorbik asit, piridoksinin (B6) herhangi birindeki yetersizlik Karnitin’in yeteri kadar sentez edilebilmesini engellemektedir (72, 75-77).

Karnitin kuvvetli suda çözünebilme yeteneğine sahip ve moleküler ağırlığı 161 dalton olan bir bileşiktir (78). Karnitin yapısında sahip olduğu karbon atomunun simetrik olmaması nedeniyle iki forma dönüşebilmektedir. Bu L ve D formlarından sadece L formun otosentezi olan aktif bir metabolittir (79). Toplam Karnitin’in %80 gibi baskın bir çoğunluğunu serbest Karnitin yani L-Karnitin oluşturmaktadır. L-Karnitin, Karnitin ile aynı sırayla bağlar oluşturan aynı atomlardan oluşan, ancak

birbirinden farklı üç boyutlu yapıları ile fiziksel olarak ayrılan bir stereoizomerdir (75). Çok düşük toksisiteye sahip (LD50=9g/kg) olan L-Karnitin'in asetil ve propionil L-Karnitin olmak üzere iki çeşidi mevcuttur (80).

Temel olarak L-Karnitin'in oto sentezi ard arda gerçekleşen reaksiyonlardan oluşur. Bu biyosentez, lizinin metilasyonu ile başlar, deoksikarnitin hidroksilaz enzimi ile katalize olması sonucu Karnitin'e dönüşmesi ile sonlanır. L-Karnitin, insanlarda ve hayvanlarda yağ metabolizması ve bununla bağlantılı olarak enerji metabolizması için olmazsa olmaz bir kofaktör amonyum bileşiğidir. Oluşumuna bakıldığında ihtiva ettiği metil gruplarını metioninden, nitrojen ve karbon zincirlerini ise L-lizinden aldığı görülmüştür (73, 76, 77).

L-Karnitin ve onun esterleri olan, propionil-L-Karnitin ve asetil-L-Karnitin'in hücre içi önemli fonksiyonları vardır.



**Şekil 2.**L-Karnitin ve onun esterleri olan, propionil-L-Karnitin ve asetil-L-Karnitin'in kimyasal yapıları.

Öncelikle uzun zincirli yağ asitlerinin, enerji üretebilmek adına mitokondri iç membranından geçirilmesi gerekmektedir ve bu aktivitenin gerçekleşmesi için Karnitin'e ihtiyaç vardır. Açıl transferaz 1 enzimi Karnitin'i katalize eder ve uzun zincirli yağ asitlerinin asetil-Koenzim A (asetil KoA) esterleri ile birleşebilecek duruma getirir. Akabinde birleşme olur ve mitokondriyal matrikse girebilen açıl

Karnitin meydana gelir. Mitokondriyal matriksi geçmesinin ardından transferaz 2 enzimi vasıtasıyla parçalanan açıl Karnitin tekrar Karnitin ve asetil KoA bileşenlerine ayrılır. Mitokondri içerisine girmiş olan asetil KoA esterleri  $\beta$ -oksidasyona uğrar ve enerji metabolizmasında önemli rol oynar. Bunun yanında lipid peroksidasyonunda ve mitokondri içerisindeki KoA hemostasında görev alır. L-Karnitin'in önemli bir görevi de antioksidatif aktivitesidir (72, 77, 81).

#### 2.4.1. L – Karnitin'in antioksidan etkisi

- $Fe^{++}$ 'ler organizmada serbest oksijen radikallerinin sentezini artırır. L-Karnitin ise  $Fe^{++}$ 'lere bağlanarak oluşturduğu bileşikler ile lipid peroksidasyonun azaltır (82). L-Karnitin hidroksil radikalının oluşması için gerekli olan demiri şelatlar ve Fenton reaksiyonunda bu radikal üretimini baskılayarak antioksidan etki gösterir (83, 84).

- Kalaiselvi ve Panneerselavam'ın yaptığı çalışmada L-Karnitin'in, nitrik oksit miktarını dengelemeye, hücresel solunumu düzenlemeye, oksidatif hasara karşı savunmaya yardımcı olan enzimlerin aktivitelerini düzenlemeye katkıda bulunarak antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (85).

- L-Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine taşınmasını ve dönüşmesini sağlar ve asetil KoA' nın trikarboksilik asit çemberine dahil olması ile bu reaksiyon için gerekli olan oksijenin önemli bir kısmı ortamdan uzaklaştırılır. Elektron taşıma zincirinde oksidatif fosforilasyonla ATP oluşur ve bu siklusun sonunda oksijen  $H^2O$ ' ya dönüştürülerek serbest oksijen konsantrasyonu düşer ve kısmen oksijen radikalleri hasarının önüne geçilmiş olur (86).

- Serbest radikalleri yakalayarak ve bağlayarak da antioksidan özellik gösterir (81).

- Serbest radikallerin oksijenle reaksiyonu oldukça hızlıdır ve özellikle çoklu doymamış yağ asitleri ve fosfolipidler otooksidasyona eğilimlidir. Otooksidasyonda ilk oluşan ana ürünlerin hidroperoksit ürünleri olduğu düşünülmektedir (87). Yapılan bir dizi çalışmada otooksidasyon ve özellikle radyasyon etkisi ile de ortaya çıkan lipid peroksidasyonunun, hücre membran yapısını bozarak, membran permeabilitesinde artışa sebep olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte de enzim aktivitelerinde gerileme ve DNA yapısal hasarları ortaya çıkar. Sonuçta hücreyi ölüme kadar götürebilecek olumsuzluklar meydana gelebilir. Bu noktada L-Karnitin



membran oluşumu ve rejenarasyonu için önemli olan fosfolipidlerin sentezini arttırarak ve bu fosfolipid reaçilasyonu uyararak etki gösterir (88).

- L- Karnitin gastrik mukoza üzerine de antioksidatif etkiye sahiptir (89).

- L-Karnitin membran stabilizasyonu sağlayarak serbest radikallerin oluşturduğu membran hasarın önüne geçebilir ve bununla birlikte mitokondriyal defektleri de önleyebilir. Böylece radikallerden ileri gelen kaçağı minimize ederek, enerjide tasarruf sağlayabilmektedir (90, 91).

- Ksantin/ksantin oksidaz sistemi sonucu meydana gelen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu baskılayıcı etkiye sahiptir (92, 93).

- Ayrıca son çalışmalarda L-Karnitin'in apoptozis için aracı olarak da etkili olduğu tespit edilmiştir (72, 90, 92, 94, 95). Kontrollü ölüm mekanizmasını destekleyerek, serbest oksijen hasarı gören hücrenin yaygın bir zarar vermesini engelleme suretiyle etkili olabileceği de düşünülebilir.

## 2.5. İnflamasyon

İnflamasyon (yangı), zarar verici etkenlere karşı organizmanın savunma sistemidir. Bu savunma sistemi içerisinde organizmanın gösterdiği tepkiler humoral, vasküler ve hücrel reaksiyonlar şeklinde olur ve bunların tümüne inflamasyon denir.

Eğer ortamdaki zararlının etki gücü az ise; organizmada reaksiyon, kan damarlarının daralması hemen akabinde de genişlemesi ile devam eder. Kaslar kontraksiyona geçer ve kimi bezlerde sekresyonlar başlar. Eğer zararlının etki gücü yüksek ve sürekli ise; hücrel dejenerasyonlar ve ölümler meydana gelir. Hücre membran permeabilitesinin artması sonucu bir takım hücre içi kimyasallar hücre dışına çıkar ve bu maddeler çevredeki diğer hücrelere zarar verebilir ve meydana gelen bu bozukluk birbirini takip eden bir dizi olayların meydana gelmesini sağlar. Bu olaylar;

1. Kısa süreli vasküler kontraksiyon ve hemen ardından meydana gelen uzun vasküler dilatasyon
2. Kan damarlarında kan akışının hızlanması
3. Vasküler permeabilitenin artması

4. Liquordiapedesis; kandaki proteinlerin kan plazması ile birlikte artan damar geçirgenliği sayesinde damar dışına çıkmasıdır. Bu durum damar içi proteinlerin sağladığı ozmotik basıncın düşmesine de neden olur ve basınç değişikliğinden ötürü kanın sıvı kısmının dokular arasında toplanması yangısal ödem meydana getirir
5. Kapillar damarlar içerisinde eritrositler birikerek yığınlar yapmaya başlar.
6. Damar içi akış yavaşlar hatta durur. Lökositler damar çeperlerine yakın kısımlarda konulanmaya başlarlar.
7. Leukodiapedesis; savunma sisteminin hücrelerinin damardan dışarıya çıkarak inflamasyon bölgesine göç etmesidir. Önce lökositler ardından monosit ve lenfositler göç ederler. Bu arada eritrositler de damar dışına çıkarlar (erythrodiapedesis) (96).

#### **2.5.1. L – Karnitin’in antiinflamatuvar etkisi**

Antiinflamatuvar etki mekanizması ile ilgili yapılan birçok çalışmada oksidatif stres, antioksidan mekanizmalar ile inflamasyon arasında yakın bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Birçok hastalığın patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin ölçülmesi dokudaki hasarın şiddetini belirlemektedir. Yara iyileşmesinde oksidanlar, rejenerasyonun her evresinde rol oynamakla beraber oksijen radikallerinin miktarının inflamatuvar fazda en yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (97-101). Dolayısıyla yapılan bu çalışmalar ışığında antioksidan ve inflamasyon ilişkisi göz önünde tutularak; L-Karnitin’in yukarıda belirtilen antioksidan özellikleri vasıtasıyla organizmanın inflamasyona karşı tepkisinde direkt ya da serbest oksijen radikallerini engelleyerek olumlu etkide bulunduğu sonucuna varabiliriz.

Çalışmamızda L-Karnitin’in antiinflamatuvar özellikleri de kullanılarak X-ışınlamaya bağlı gelişen uterus hasarındaki koruyucu etkisini tespit etmeye çalıştık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın planlanma aşamasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvuruldu ve 03.10.2019 tarihinde yapılan toplantıda 2019/09 protokol numarası ile Etik Kurul onayı alındı. Araştırmanın her aşamasında yapılan tüm işlemler, etik kurul yönergesinde belirtilen kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda; Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Biriminde üretilen, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip, 2.5-3 aylık, 250-310 gr ağırlığında, 30 adet Wistar albino dişi sıçanlar kullanılarak, 1'i kontrol, 4'ü deney olmak üzere, toplam 5 grup oluşturuldu. Denekler tüm deney süresince, optimum laboratuvar koşulları (ortalama 22°C sıcaklık, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde) altında, günlük içme suyu ve %21 ham protein içeren, pellet yemler ile beslendi.

Deney grupları aşağıdaki gibi oluşturuldu;

- I. Kontrol grubu:** Işınlama ortamına götürülen ancak ışın uygulanmayan, deney süresince ip yoldan plasebo serum fizyolojik (sf) uygulanan grup.
- II. Radyasyon 6 saat grubu:** Tüm vücut 8.3 Gy X ışını alan ve ışınlamadan sonra 6. saatte sakrifiye edilen, ip yoldan plasebo sf uygulanan grup.
- III. Radyasyon 4 gün grubu:** Tüm vücut 8.3 Gy X ışını alan ve ışınlamadan sonra 4. günde sakrifiye edilen, ip yoldan plasebo sf uygulanan grup.
- IV. Radyasyon 6 saat+L-Karnitin grubu:** Tüm vücut 8.3 Gy X ışını alan ve ışınlamadan 1 gün önce ve ışınlama günü ip yoldan 200 mg/kg L-Karnitin uygulanan, ışınlamadan sonra 6. saatte sakrifiye edilen grup.
- V. Radyasyon 4 gün+L-Karnitin grubu:** Tüm vücut 8.3 Gy X ışını alan ve ışınlamadan 1 gün önce başlayıp sakrifikasyona kadar ip yoldan günlük 200 mg/kg L-Karnitin uygulanan, ışınlamadan sonra 4. günde sakrifiye edilen grup.

**Tablo 1.** Deney grupları

<b>I.</b>	GRUP (n=6)	Kontrol Grubu (K)
<b>II.</b>	GRUP (n=6)	Radyasyon 6saat Grubu (Rd 6h)
<b>III.</b>	GRUP (n=6)	Radyasyon 4gün Grubu (Rd 4d)
<b>IV.</b>	GRUP (n=6)	Radyasyon 6saat+L-Karnitin Grubu (Rd 6h+LK)
<b>V.</b>	GRUP (n=6)	Radyasyon 4 gün+L-Karnitin Grubu (Rd 4d+LK)

Çalışmanın başından itibaren denekler günlük olarak tartıldı. Deney süresince düzenli olarak gözlemlenen deneklerin sağlık muayenesi yapılarak, kayıt altına alındı.

### **3.2. Sakrifikasyon ve Dokuların Alınması**

Işılama öncesinde ve sakrifikasyon sırasında deneklerde herhangi bir ağrı ve acı oluşturmamak adına, intraperitoneal (ip) yoldan 90 mg/kg dozda ketamin (Ketalar/Eczacıbaşı) ve 10 mg/kg dozda da xylazine (Rompun/Bayer) deneklere uygulanarak derin anestezi sağlandı. Gerek ışık mikroskopik incelemeler için gerekse total antioksidan ve oksidan durumun (TAS, TOS) saptanarak, oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanabilmesi için, tüm deneklerden uterus biyopsi örnekleri alındı. Biyokimyasal analizlerin yapılacağı zamana kadar yaş doku örnekleri -80 C<sup>0</sup>'lik derin dondurucuda saklandı. TAS ve TOS analizleri ticari ELISA kitler kullanılarak yapıldı.

### **3.3. Histopatolojik Analizler**

Histopatolojik incelemeler için alınan uterus biyopsi örnekleri, %10'luk formaldehit ile fiske edildi. Rutin doku takip işlemleri uygulanarak (Tablo 2) hazırlanan parafin bloklardan 5µm kalınlığında kesitler alındı. Uterusun histolojik yapısını değerlendirmek amacı ile kesitlere hematoksilin-eosin boyası (Tablo 3) uygulandı. Hazırlanan preparatlar, Zeiss marka Axio Lab A1 görüntüleme sistemli ışık mikroskobu altında değerlendirilerek, bulguların fotoğrafları çekildi.

### 3.4. İmmünohistokimyasal Analizler

Uterus biyopsi örnekleri ile hazırlanan parafin bloklardan Shandon Finesse 325 marka silindirik mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Pozitif şarjlı lamlara alınan kesitlerde; DNA tamir enzimi olan PARP-1, inflamatuvar belirteçlerden IL-1β, IL-6, Nf-κB ve TNF-α ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler immünohistokimyasal ABC (Avidin-Biotin Kompleks) yöntemi kullanılarak değerlendirildi (Tablo 4).

Kesitler ilk olarak deparafinizasyon işlemi için, 58 °C 'de inkübe edilip sırasıyla ksilen ve alkol serilerinden geçirilerek distile suya alındı. Dokuda formaldehit fiksasyonundan kaynaklanan reseptör maskelenmesini önlemek için sitrat tamponuna alınan kesitlere mikrodalgada yüksek ısı uygulandı. Antijenik determinant bölgelerinin açığa çıkarılmasından sonra, kesitler distile suya alınıp 20 dk oda sıcaklığında tutuldu. Daha sonra kesitler fosfat tamponu (PBS; pH 7.6) ile (2x5 dk) yıkandı. Hücre membranlarını açmak için, kesitler PBS-Triton X solüsyonunda 5 dk bekletildikten sonra PBS ile (2x5 dk) yıkandı. Kesitlerin çevresi hidrofobik kalemle çizildi. Nemli kabin içine alınan kesitler, endojen peroksidaz aktivitesini gidermek amacıyla, %3'lük hidrojen peroksit ile 15 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Kesitler, PBS ile yıkandı (2x5 dk). Nonspesifik antikor bağlanmalarını önlemek amacıyla kesitlere %1'lik preimmün rabbit serum (Ultra V Block, LabVision, TA-015-UB) 5 dk uygulandı. Daha sonra nemli kabin içinde kesitler primer antikorlar (PARP-1, IL-1β, IL-6, Nf-κB ve TNF-α) ile oda ısısında 1'er saat inkübe edildi. PBS ile (2x5 dk) yıkanan kesitler, nemli kabin içerisinde sekonder antikor (Dako Biotinylated Link, K0609) ile 30 dk inkübe edildi. Ardından tekrar PBS ile (2x5 dk) yıkayıp, 10 dk Streptavidin peroksidaz kompleksi (Streptavidin HRP, Dako, K0609) ile inkübe edildi. Ardından PBS ile (2x5 dk) yıkama yapıldı. Nemli kabindeki kesitlere kromojen (3',3-diaminobenzidine; DAB, Vector, SK-4100) damlatıldı. Mikroskop ile kontrol edilerek, immün reaksiyon gerçekleşince, kesitler distile suya alınarak kromojen reaksiyonu sonlandırıldı. Yıkamanın ardından, zıt boyama 1 dk Mayer'in Hematoksilen'i (Bio-optica, 0506002/L) ile yapıldı. Distile su ile (3x3 dk) yıkandı. Son olarak, kesitler alkol serilerinden geçirilip, ksilen ile muamale edildikten sonra entellan ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Zeiss marka Axio Lab A1 görüntüleme sistemli ışık mikroskobu altında değerlendirilerek, bulguların fotoğrafları çekildi.

**Tablo 2.**Histopatolojik incelemeler için doku takibi prosedürü.

<b>Kullanılan Kimyasal Madde</b>	<b>Muamele Süresi</b>
Formaldehit Çözeltisi (%10'luk)	2 gün
Akar Çeşme Suyu	1 gece
Alkol (%70'lik)	1 gün
Alkol (%90'lık)	1 saat
Alkol(%90'lık)	1 saat
Alkol(%96'lık)	1 saat
Alkol(%96'lık)	1 saat
Alkol(%100'lük)	1 saat
Alkol(%100'lük)	1 saat
Ksilen 1	7 dakika
Ksilen 2	7 dakika
Sıvı Parafin (58 °C Etüv)	1 gün
<b>BLOKLAMA</b>	-

**Tablo 3.** Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama prosedürü.

<b>Kullanılan Kimyasal Madde</b>	<b>Muamele Süresi</b>
Ksilen	3x15'er dakika
Alkol(%100'lük)	1 dakika
Alkol(%96'lık)	3 dakika
Alkol (%90'lık)	5 dakika
Alkol (%70'lik)	5 dakika
Durgun su	5 dakika
Hematoksilen	12 dakika
Asit alkol	Çalkala
Morartma (Akar musluk suyu altında)	30 dakika
Eozin	5 dakika
Alkol (%70'lik)	Çalkala
Alkol (%90'lık)	Çalkala
Alkol(%96'lık)	5 dakika
Alkol 1 (%100'lük)	10 dakika
Alkol 2 (%100'lük)	10 dakika
Ksilen	3x15 dakika
Entellan damlatılarak lamel ile kapatma	-

**Tablo 4.** İmmunohistokimyasal boyama prosedürü.

<b>Kullanılan Kimyasal Madde</b>	<b>Muamele Süresi</b>
Ksilen	3x15 dakika
Alkol(%100'lük)	5 dakika
Alkol(%96'lık)	5 dakika
Alkol (%90'lık)	5 dakika
Alkol (%70'lik)	5 dakika
Distile Su	5 dakika
Triton X ile membranların açılması	5 dakika
PBS ile yıkama	2x5 dakika
Hidrofobik kalemle kesitlerin işaretlenmesi	-
%3'lük H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ile endojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi	15 dakika
PBS ile yıkama	2x5 dakika
%1'lik preimmün rabbit serum	10 dakika
Primer Antikor	1 saat
PBS ile yıkama	2x5 dakika
Sekonder Antikor	30 dakika
PBS ile yıkama	2x5 dakika
Streptavidin	10 dakika
PBS ile yıkama	2x5 dakika
Kromojen (DAB) ile muamele	Mikroskop altında ideal süre belirlenir
Distile su- kromojen reaksiyonunu kesme	Yıkama
Mayer'in Hematoksilen'i	1 dakika
Distile Su	3x3 dakika
Alkol (%70'lik)	5 dakika
Alkol (%90'lık)	5 dakika
Alkol (%96'lık)	5 dakika
Alkol (%100'lük)	5 dakika
Ksilen	3x15 dakika
Entellan damlatılarak lamel ile kapatma	-



## **4. BULGULAR**

Kontrol ve deney gruplarından alınan uterus dokusu ışık mikroskopik düzeyde incelenerek karşılaştırıldı.

### **4.1. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları**

Kontrol ve deney gruplarında uterus endometrium tabakasına ait histopatolojik bulgularının karşılaştırılması;

#### **4.1.1. Hematoksilen-Eozin Boyama Sonuçları**

##### **4.1.1.1. Kontrol grubu**

Kontrol grubu deneklerin uterus dokusu biyopsi materyallerinden alınan kesitlere H-E boyası uygulanmış olup, elde edilen preparatlarda uterus endometrium epitelinin normal yapısal özellikler sergilediği, sekretuar ve silyalı hücrelerden oluşan tek katlı prizmatik şekle sahip olduğu görüldü. Bez epithelial hücrelerinin, epitel altını ve bezlerin arasını dolduran bağ dokunun da normal yapısal özellik gösterdiği tespit edildi (Şekil 3 A).

##### **4.1.1.2. Radyasyon 6 saat grubu**

Radyasyon uygulamasından 6 saat sonra sakrifiye edilen deneklerin uterus dokusu biyopsi materyallerinden alınan kesitlere H-E boyası uygulanmış olup, elde edilen preparatlarda uterus endometrium epitelinin düzensiz morfolojiye sahip olduğu, yer yer kalınlaşmalar gösterdiği, epitel hattında bazı bölgelerde bütünlüğün bozulduğu dikkati çekmiştir. Bez epithelial hücrelerinde de bazı morfolojik değişiklikler olduğu, özellikle epitel altını ve bezlerin arasını dolduran bağ dokusu içeren lamina propriyada yer yer hücresel yoğunlaşmalar olduğu saptanmıştır (Şekil 3 B).

#### **4.1.1.3.Radyasyon 4 gün grubu**

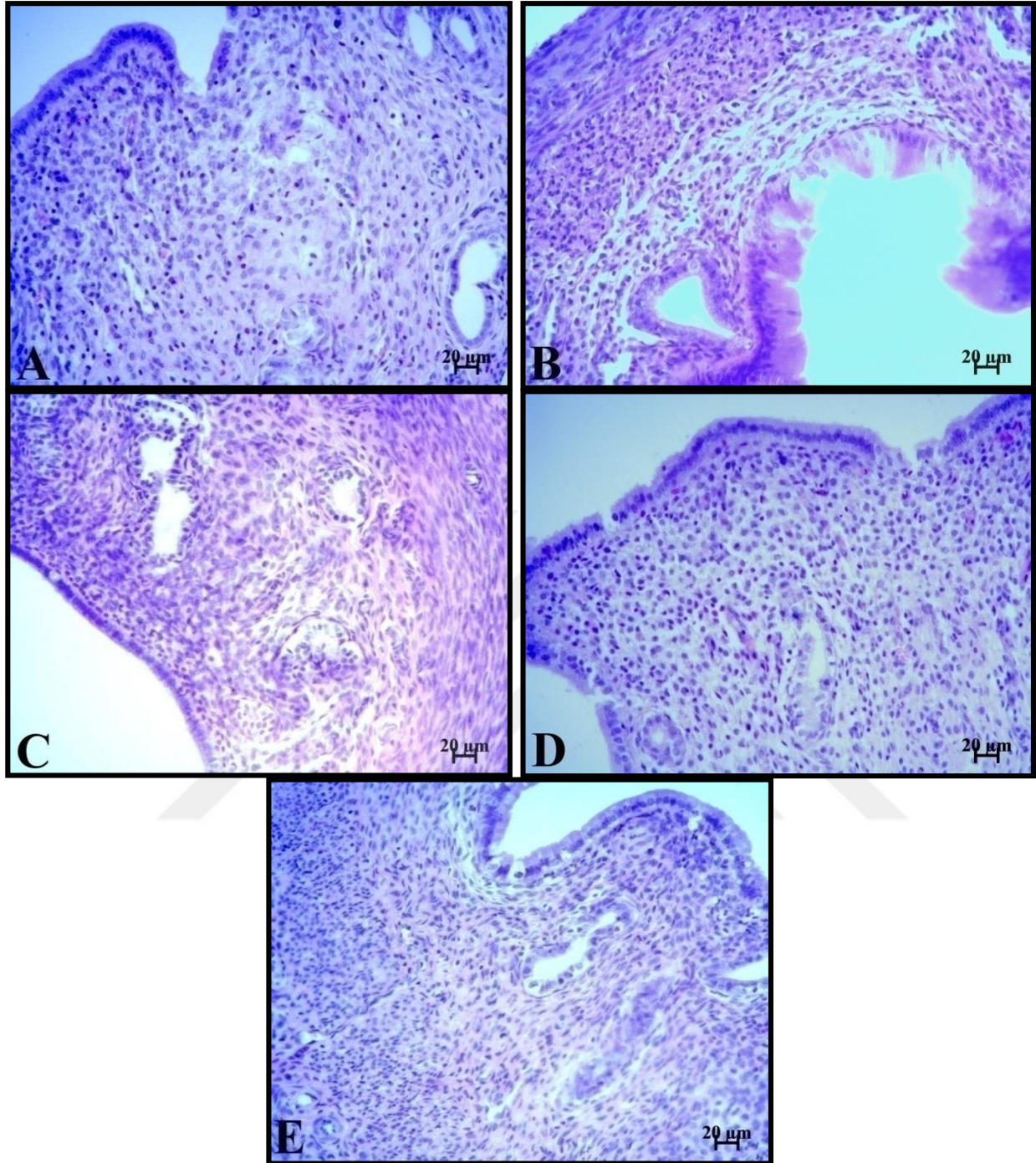
Radyasyon uygulamasından 4 gün sonra sakrifiye edilen deneklerin uterus dokusu biyopsi materyallerinden alınan kesitlere H-E boyası uygulanmış olup, elde edilen preparatlarda uterus endometrium epitelinin tek katlı prizmatik yapısının yer yer kübik, bazı bölgelerde alçak kübik forma dönüştüğü görülmüştür. Bezlerin yapısındaki hücrelerin düzensiz yerleşimi, Lamina propriyada ise gerek lif, gerekse hücre yoğunluğundaki artış dikkati çekmiştir (Şekil 3 C).

#### **4.1.1.4.Radyasyon 6 saat+L-Karnitin grubu**

Radyasyon uygulamasından 6 saat sonra sakrifiye edilen ve bu süreye kadar L-Karnitin uygulaması yapılan deneklerin uterus dokusu biyopsi materyallerinden alınan kesitlere H-E boyası uygulanmış olup, elde edilen preparatlarda uterus endometrium epitelinin tek katlı prizmatik yapısı dikkati çekmiştir. Bezlerin bazılarının düzenli bir morfolojik yapı sergilediği bazılarının ise içerdiği hücrelerde morfolojik bozukluklar görülmüştür.Lamina propriyanın görünümünün kontrole yakın olduğu saptanmıştır (Şekil 3 D).

#### **4.1.1.5.Radyasyon 4 gün+L-Karnitin grubu**

Radyasyon uygulamasından 4 gün sonra sakrifiye edilen ve bu süreye kadar L-Karnitin uygulaması yapılan deneklerin uterus dokusu biyopsi materyallerinden alınan kesitlere H-E boyası uygulanmış olup, elde edilen preparatlarda uterus endometrium epitelinin tek katlı prizmatik yapısı, silyalı ve salgı hücrelerini içerdiği dikkati çekmiştir. Bezlerin normale yakın morfoloji sergilediği, lamina propriyanın ise hem lif açısından hem de hücre açısından yoğun bir görünüme sahip olduğu saptanmıştır (Şekil 3 E).



**Şekil 3.** Uterus dokusu endometrium tabakasında Hematoksilen-Eozin boyaması. A: Kontrol, B: Radyasyon 6 saat, C: Radyasyon 4 gün, D: Radyasyon 6 saat+L-Karnitin, E: Radyasyon 4 gün+L-Karnitin. Sacale bar:20µm.

## **4.1.2.İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçları**

### **4.1.2.1.IL-1 $\beta$ ekspresyonunun değerlendirilmesi**

Uterus dokusu endometrium tabakasında IL-1 $\beta$  ekspresyonu açısından yapılan değerlendirmede; kontrol grubu deneklerin uterus endometrium tabakasında IL-1 $\beta$  ekspresyonu gözlenmezken, hem radyasyon 6 saat grubu hem de radyasyon 4 gün grubu deneklerde özellikle endometrium epitelinde IL-1 $\beta$  ifadesine rastlandı. Radyasyon 6 saat+L-Karnitin grubu deneklerde kontrol grubuna benzer bir ifade mevcut iken, radyasyon 4 gün+L-Karnitin grubu deneklerde endometrium epitelinde, lamina propriada ve bez hücrelerinde oldukça zayıf IL-1 $\beta$  ifadesine rastlandı (Şekil 4).

### **4.1.2.2.IL-6 ekspresyonunun değerlendirilmesi**

Uterus dokusu endometrium tabakasında IL-6 ekspresyonu açısından yapılan değerlendirmede; en belirgin ifadenin radyasyon uygulamasından sonra 6.saatte sakrifiye edilen deneklerde görüldüğü tespit edildi. Radyasyon 4 gün grubunda da kontrol ve tedavili gruplara kıyasla IL-6 ekspresyonunda artış olduğu saptandı. Radyasyon 6 saat+L-Karnitin ve radyasyon 4 gün+L-Karnitin grubu deneklerin endometrium tabakasında IL-6 ifadesinin belirgin düzeyde az olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 5).

### **4.1.2.3.NF $\kappa$ B ekspresyonunun değerlendirilmesi**

Uterus dokusu endometrium tabakasında NF $\kappa$ B ekspresyonu açısından yapılan değerlendirmede; radyasyon 6 saat ve radyasyon 4 gün grubu deneklerde, özellikle lamina propriada diğer gruplara göre daha belirgin bir NF $\kappa$ B ifadesine rastlandı. Kontrol ve L-Karnitin tedavili gruplarda zayıf immün ifade dikkati çekmiştir (Şekil 6).

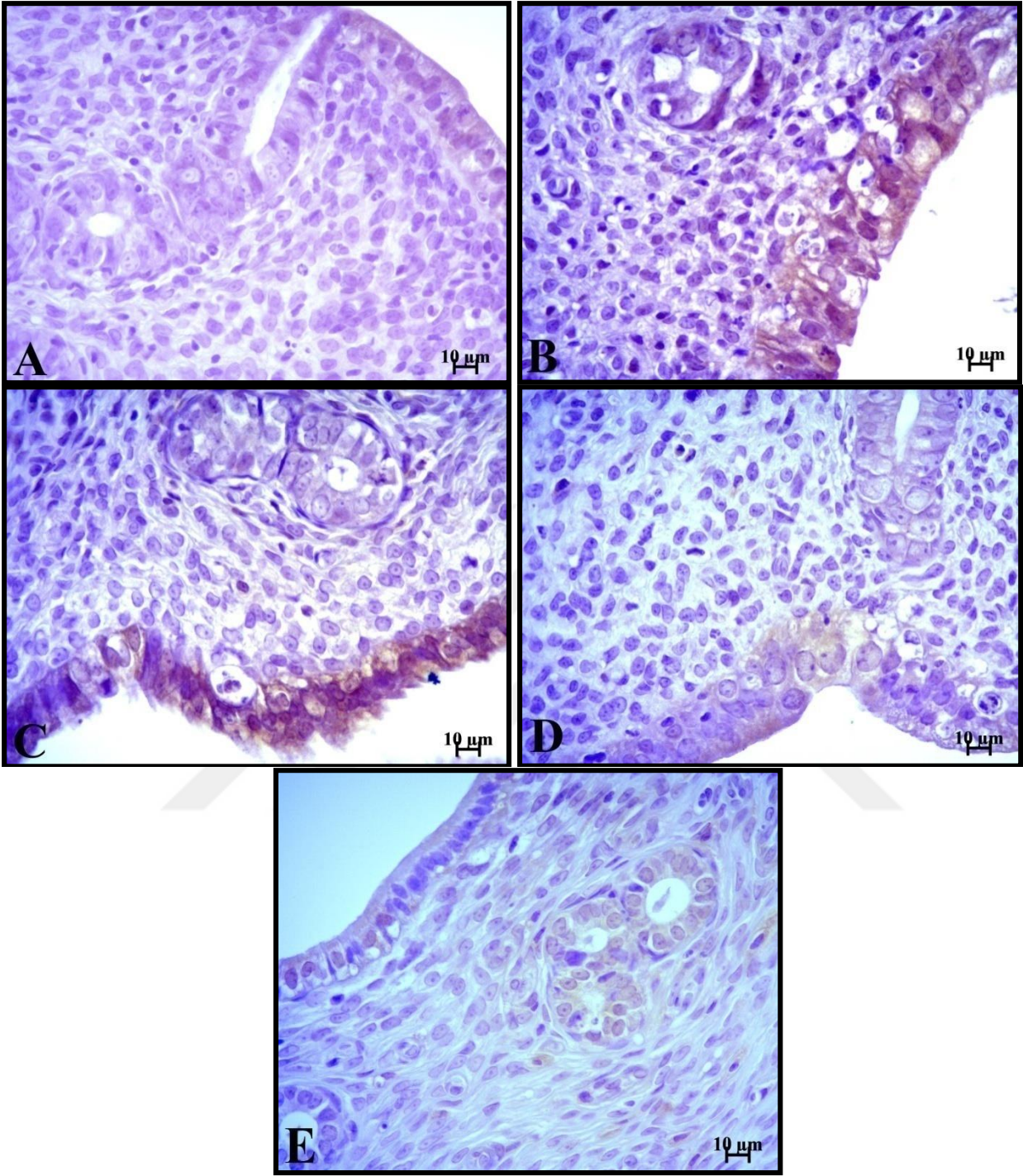
### **4.1.2.4.PARP-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi**

Uterus dokusu endometrium tabakasında PARP-1 ekspresyonu açısından yapılan değerlendirmede; Radyasyon 6 saat grubu deneklerde, özellikle endometrium epitelinde ve bez epitel hücrelerinde çok belirgin bir PARP-1 ifadesi görüldü. Radyasyon 4 gün

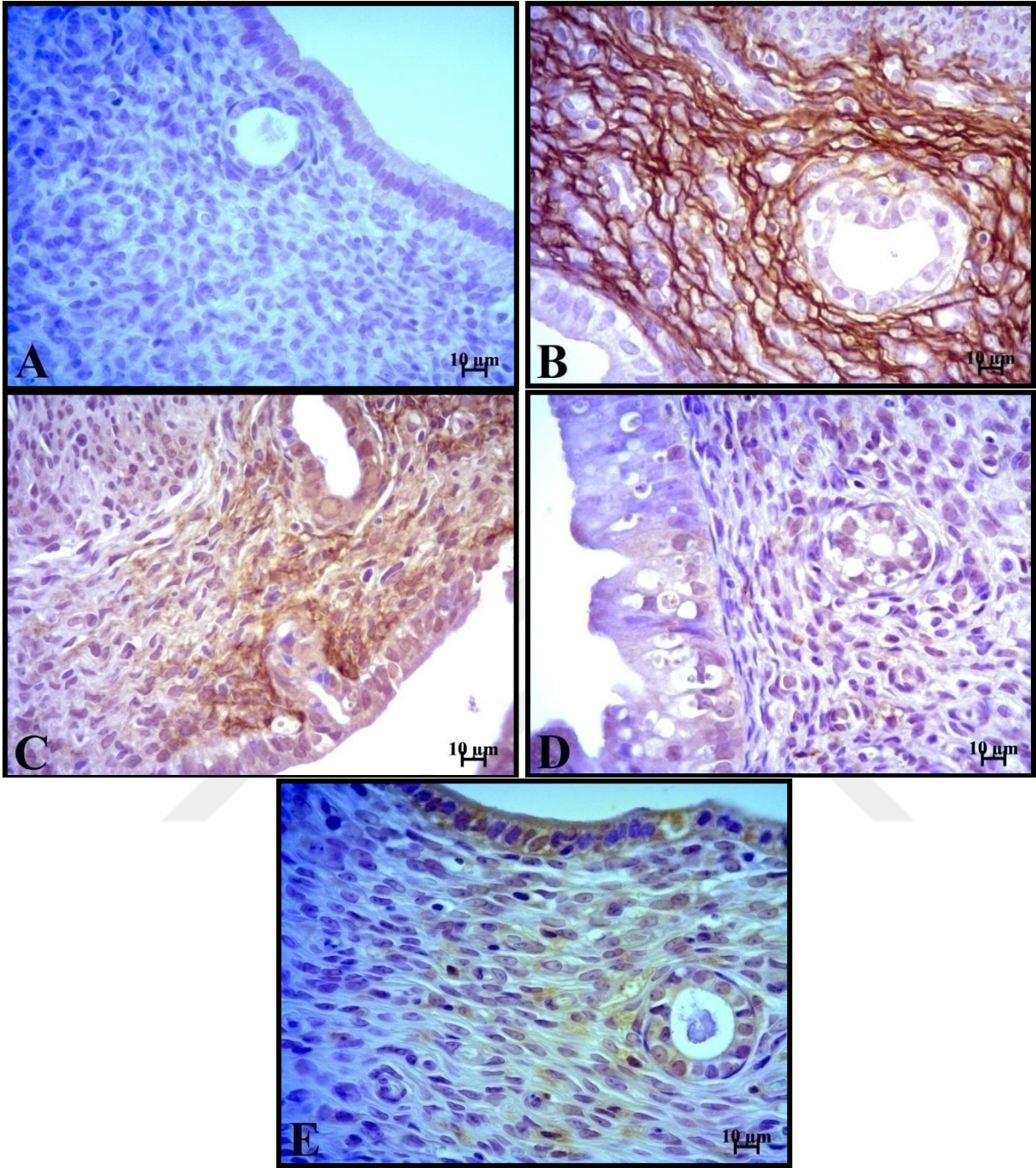
grubu deneklerde ise, yüzey ve bez epitel hücrelerinin yanı sıra yer yer lamina propriadaki bazı bağ dokusu hücrelerinde de PARP-1 ekspresyonuna rastlandı.Kontrol ve L-Karnitin tedavili gruplarda ise belirgin bir ekspresyona rastlanmadı.Bu gruplarda yüzey epitelinde yer yer zayıf PARP-1 ifadesi tespit edildi (Şekil 7).

#### **4.1.2.5.TNF- $\alpha$ ekspresyonunun değerlendirilmesi**

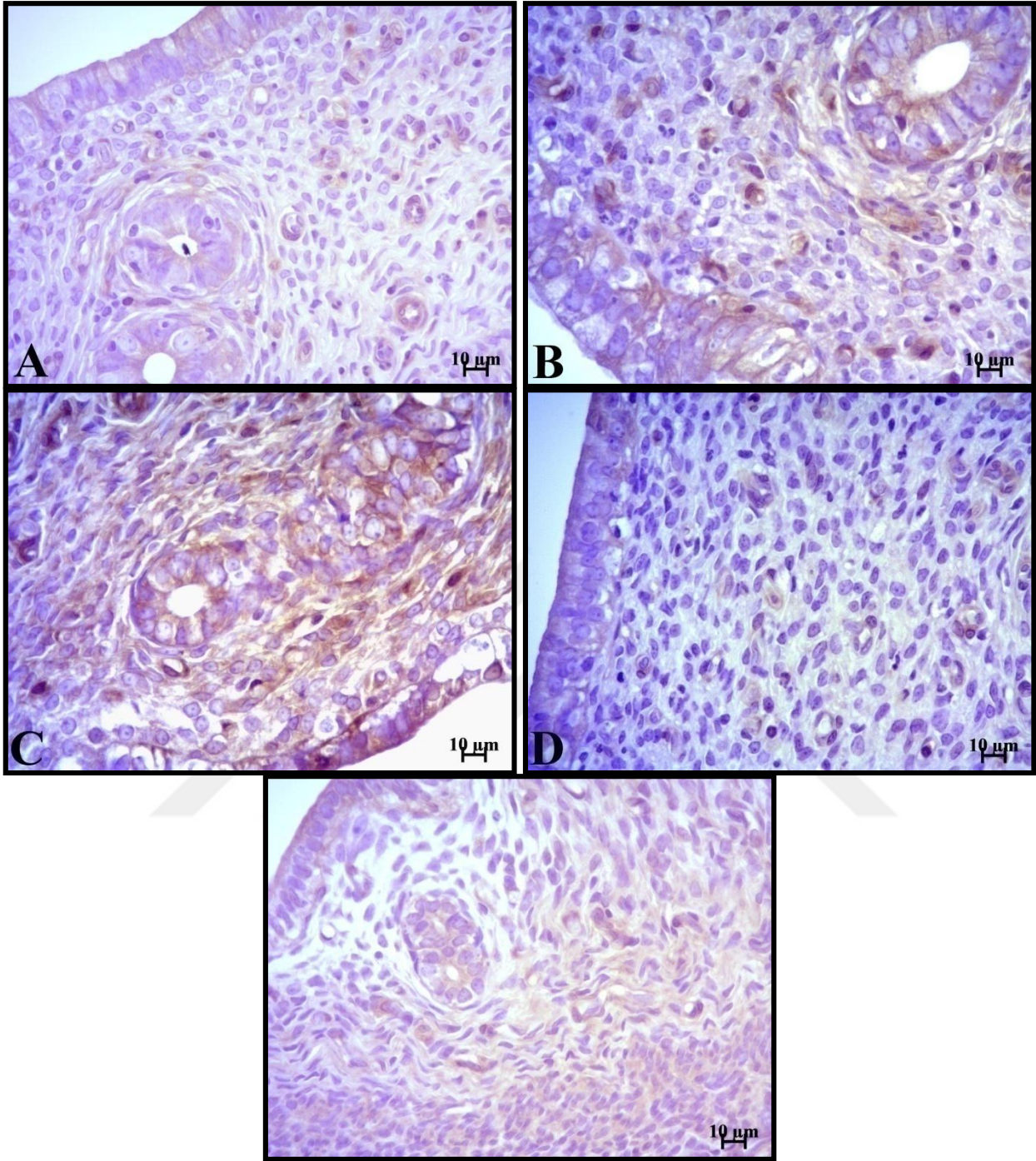
Uterus dokusu endometrium tabakasında TNF- $\alpha$  ekspresyonu açısından yapılan değerlendirmede; radyasyon 6 saat grubunda lamina propriada yer yer immün pozitif alanlara rastlandı.Radyasyon 4 gün grubu deneklerde, bağ dokudaki TNF- $\alpha$  ekspresyonunda belirgin bir artış olduğu dikkati çekti.L-Karnitin tedavili gruplardaki TNF- $\alpha$  ifadesinin kontrole yakın olduğu saptandı (Şekil 8).



**Şekil 4.** Uterus dokusu endometrium tabakasında IL-1 $\beta$  ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi. A: Kontrol, B: Radyasyon 6 saat, C: Radyasyon 4 gün, D: Radyasyon 6 saat+L-Karnitin, E: Radyasyon 4 gün+L-Karnitin. Sacale bar:10 $\mu$ m.

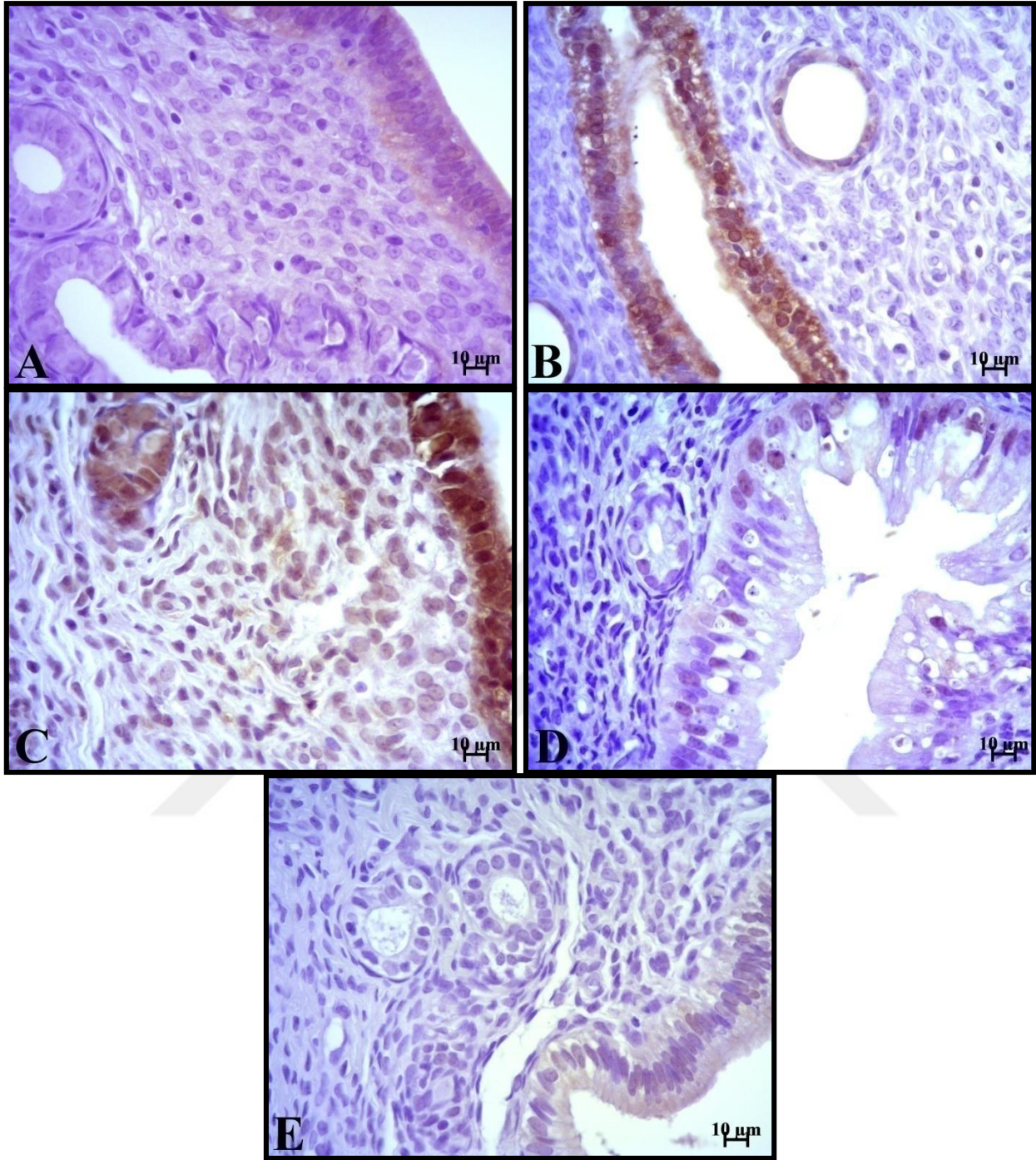


**Şekil 5.** Uterus dokusu endometrium tabakasında IL-6 ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak ifadesi. A: Kontrol, B: Radyasyon 6 saat, C: Radyasyon 4 gün, D: Radyasyon 6 saat+L-Karnitin, E: Radyasyon 4 gün+L-Karnitin. Sacale bar:10µm.

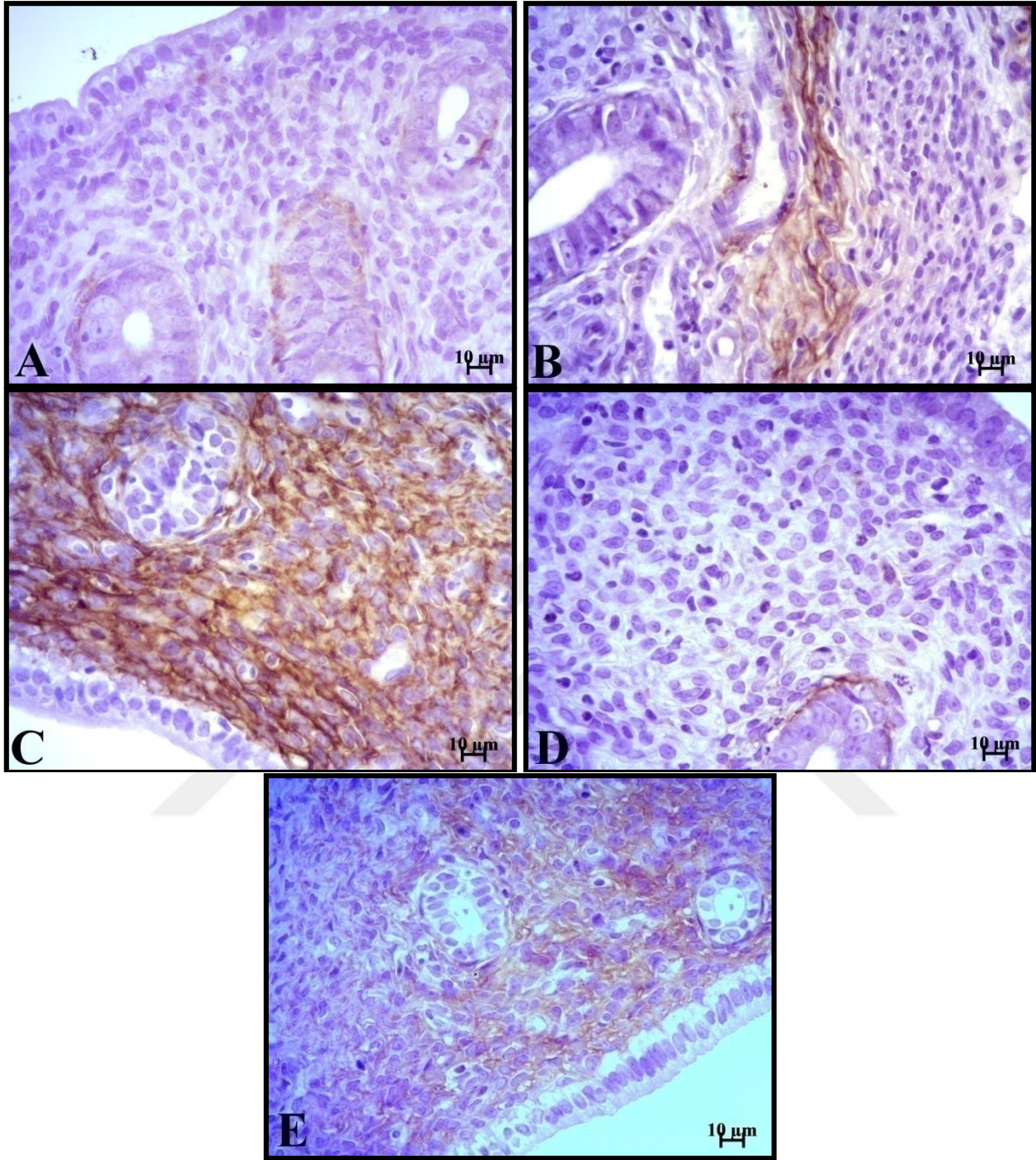


**Şekil 6.** Uterus dokusu endometrium tabakasında NFκB ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi. A: Kontrol, B: Radyasyon 6 saat, C: Radyasyon 4 gün, D: Radyasyon 6 saat+L-Karnitin, E: Radyasyon 4 gün+L-Karnitin. Sacale bar:10μm.





**Şekil 7.** Uterus dokusu endometrium tabakasında PARP-1 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi. A: Kontrol, B: Radyasyon 6 saat, C: Radyasyon 4 gün, D: Radyasyon 6 saat+L-Karnitin, E: Radyasyon 4 gün+L-Karnitin. Sacale bar:10µm.



**Şekil 8.** Uterus dokusu endometrium tabakasında TNF- $\alpha$  ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak ifadesi. A: Kontrol, B: Radyasyon 6 saat, C: Radyasyon 4 gün, D: Radyasyon 6 saat+L-Karnitin, E: Radyasyon 4 gün+L-Karnitin. Sacale bar:10 $\mu$ m.

## 4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

### 4.2.1. Total antioksidan durum değerlendirmesi

Kontrol ve radyasyon 6 saat+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p=0.041$ ). Kontrol ve radyasyon 4 gün+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p=0.009$ ). Radyasyon 6 saat ve radyasyon 6 saat+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p=0.026$ ). Radyasyon 6 saat ve radyasyon 4 gün+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p=0.026$ ). Radyasyon uygulamasının antioksidan savunma sistemini uyardığı, radyasyon 6 saat ve radyasyon 4 gün gruplarında kontrole göre anlamlı fark oluşturmayan bir yükselme olduğu dikkati çekti. Radyasyon 6 saat+L-Karnitin ve radyasyon 4 gün+L-Karnitin gruplarında zamana göre TAS değerlerinde giderek artış olduğu ve bu artışın kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü (Tablo 5).

### 4.2.2. Total oksidan durum değerlendirmesi

Kontrol ve Radyasyon 4 gün grupları arasında TOS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p=0.035$ ). Kontrol ve Radyasyon 6 saat grupları arasında TOS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ). Radyasyon 4 gün + L-Karnitin ve Radyasyon 6 saat grupları arasında TOS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p=0.003$ ). Radyasyona bağlı açığa çıkan serbest radikallerden dolayı, radyasyon 6 saat ve radyasyon 4 gün gruplarında, kontrole ve L-Karnitin tedavili gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu dikkati çekmiştir. L-Karnitin'in antioksidan etkinliği, L-Karnitin tedavili gruplarda TOS değerlerindeki düşüş ile ortaya konmuştur (Tablo 5).

#### 4.2.3. Oksidatif stres indeksinin değerlendirilmesi

Radyasyon 4 gün+L-Karnitin ve radyasyon 4 gün grupları arasında OSİ değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.032**). Radyasyon 4 gün+L-Karnitin ve radyasyon 6 saat grupları arasında OSİ değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p<0.001**). Oksidatif stres indeksinin radyasyon gruplarında yükseldiği, L-Karnitin tedavili gruplarda ise oksidatif stres indeksi değerlerinin azaldığı, dolayısı ile L-Karnitin'in oksidatif stresi önlemede etkili bir tedavi ajanı olabileceği tespit edildi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kontrol ve deney gruplarına ait total antioksidan, total oksidan ve oksidatif stres indeksi verileri.

Deney Grupları (n=6)	TAS (mmol/L) Ort±S.S	TOS (µmol/L) Ort±S.S	OSİ Ort±S.S
Kontrol	0.6117 ± 0.4688 <sup>a,b</sup>	9.0033 ± 2.9391 <sup>e,f</sup>	3.2824 ± 3.8501
Rad 6 h	0.6700 ± 0.4796 <sup>c,d</sup>	47.8100 ± 8.8046 <sup>f,g</sup>	11.4750 ± 8.3050 <sup>l</sup>
Rad 4 d	0.9967 ± 0.3840	34.2517 ± 16.8324 <sup>e</sup>	3.4715 ± 1.0704 <sup>h</sup>
Rad 6 h+LC	1.2650 ± 0.4441 <sup>a,c</sup>	20.9917 ± 4.2256	1.7954 ± 0.5245
Rad 4 d +LC	1.4367 ± 0.3985 <sup>b,d</sup>	9.7467 ± 5.1376 <sup>g</sup>	0.7275 ± 0.3731 <sup>h,i</sup>
p	p=0.017	p<0.001	p<0.001

<sup>a</sup>Kontrol ve radyasyon 6 saat+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.041**)

<sup>b</sup>Kontrol ve radyasyon 4 gün+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.009**)

<sup>c</sup>Radyasyon 6 saat ve radyasyon 6 saat+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.026**)

<sup>d</sup> Radyasyon 6 saat ve radyasyon 4 gün+L-Karnitin grupları arasında TAS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.026**)

<sup>e</sup> Kontrol ve radyasyon 4 gün grupları arasında TOS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.035**)

<sup>f</sup>Kontrol ve radyasyon 6 saat grupları arasında TOS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.001**)

<sup>g</sup>Radyasyon 4 gün+L-Karnitin ve radyasyon 6 saat grupları arasında TOS değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.003**)

<sup>h</sup>Radyasyon 4 gün+L-Karnitin ve radyasyon 4 gün grupları arasında OSI değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p=0.032**)

<sup>h</sup>Radyasyon 4 gün+L-Karnitin ve radyasyon 6 saat grupları arasında OSI değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (**p<0.001**)



## 5.TARTIŞMA

Günlük yaşantımızda birçok alanda radyoaktif izotopların kullanımının yaygınlaşmış olması, organizma ile radyasyon ilişkisinin araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir (27). Günümüzde bilinçli (terapi amaçlı-radyoterapi, endüstriyel ve tarım alanlarında ve benzeri amaçlarla) ya da bilinçsiz (nükleer saçılımlar, güneş ışınları, radyoaktif dalgalar ve benzeri maruziyetler nedeni ile) maruz kalınan radyasyonun dokular üzerinde ciddi ve kalıcı hasarlara neden olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (5). Yeryüzündeki tüm varlıklar; sudaki, havadaki, topraktaki, organizmanın kendi bünyesindeki ve bunların yanında insanların ürettiği yapay radyasyonun her gün ışınımına maruz kalmaktadırlar. Doğal radyasyon kaynaklarından ortaya çıkan saçılma maruziyet %80 oranındayken, insanlar tarafından oluşturulan radyasyon kaynaklarından ortaya çıkan saçılma maruziyet %20 oranındadır (31).

Yakın zamanda meydana gelen ve Çernobil'den sonraki en büyük nükleer felaket olarak tarihe geçen Fukuşima nükleer santral kazası bilinçsiz radyasyon maruziyetinin en güncel örneklerinden biridir. 'World Nuclear Industry Status Report 2019' verilerine göre,tüm insanlığı tehdit eden bu felaketin üzerinden 8 yıl geçmiş olmasına rağmen saçılan radyasyon miktarının artarak devam ediyor olması tehlikenin ciddiyetini ve radyoprotektif ajanların kullanımının önemini bir kez daha göstermiştir (102).

İçinde bulunduğumuz yüzyıl, teknolojinin hızla geliştiği ve insan hayatını kolaylaştıran, bilimin her alanının ilerlemesine katkıda bulunan, iletişimin ve bilgiye ulaşılmasının kolaylaşmasına imkan veren icatların hayatımıza girmesine olanak vermiştir. Ancak bu icatların bir kısmı insan vücuduna zararlı X-ışınımı saçılımı yaparak, biyolojik sistemler üzerine zararlar verebilmektedir.

Geoffry N De Iuliis ve ark. yapmış olduğu çalışmada, cep telefonlarının yaymış olduğu radyasyon yoğunluğunun insan spermi tarafından üretilen serbest oksijen radikallerini arttırdığı, dolayısıyla DNA'da hasar oluşması sonucu bu hücrelerin hareketliliğinin ve canlılık oranlarının azaldığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuç cep telefonu ve benzer radyasyon saçılımı yoğunluğuna sahip günlük hayatımızda kullandığımız teknolojik aletlerin üreme çağındaki erkeklerin fertilitite oranlarını düşürebileceğini göstermiştir(103). Yine benzer bir çalışmada Conrado Avendano ve

ark. wifi ile internete bağlanan laptop kullanımının insan spermi üzerine etkilerini araştırmış ve sperm hareketlerinde belirgin azalma ve sperm DNA fragmentasyonunda bir artış olduğu sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla erkek fertilitesinde azalmaya sebep olabileceğini göstermişlerdir (104).Biz de çalışmamızda DNA tamir enzimi olan PARP-1 ekspresyon düzeyini ölçtük ve radyasyon alan deney gruplarımızda PARP-1 seviyesinin belirgin düzeyde arttığını tespit ettik. Bu sonuç ile çalışmamızda da, faydalandığımız literatür çalışmalara paralel olarak radyasyon maruziyetinin DNA hasarı oluşturduğunu gördük. Buna ek olarak radyasyon sonucu DNA hasarı oluşan ve L-Karnitin ile tedavi edilen gruplarda ise PARP-1 düzeyinin gözle görülür düzeyde gerilediğini ve dolayısıyla L-Karnitin'in radyasyon hasarına karşı protektif etkisinin bulunduğu sonucuna vardık.

X-ışınının hücreler üzerine olumsuz etkilerinden biri de, hücrelerin DNA'larını etkileyerek mutasyonlara yol açması nedeniyle hatalı ve kontrolsüz hücre üremelerine yol açmasıdır (28, 39). Son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kanser vakaları gittikçe artmaktadır (10). Özellikle kanser hastalığında diagnostik ve terapötik amaçla iyonize radyasyon kullanılmaktadır. Radyoterapiye insan vücudunun birçok sistemi farklı düzeylerde hassasiyete sahiptir. Özellikle dişilerde üreme sistemi organları üzerine meydana gelebilecek radyasyon hasarı infertiliteye kadar gidebilen ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Patrici Ash yapmış olduğu 'Radyasyonun insanlarda fertilité üzerine etkisi' isimli çalışmasında 400 cGy dozundaki X-ışını maruziyetinin genç kadınlarda %30, 40 yaşın üzerindekilerde ise %100'e kadar kısırlık meydana getirebileceğini ortaya koymuştur (105). Bizler de çalışmamızda endometriyum dokusunda meydana gelen hasarın ve dolayısıyla etkilenecek fertilitenin önüne geçebilecek antioksidan ajan olan L-Karnitin'i incelemeyi tercih ettik. Radyasyon uygulamasından sonra sakrifiye edilen deneklerin uterus dokusu biyopsi materyallerinden alınan kesitlere H-E boyası uyguladık ve elde edilen preparatlarda; radyasyona bağlı olarak endometrium yüzey ve bez epitelyal hücrelerinde düzleşme ve morfolojik değişiklikler, yer yer epitel bütünlüğünde bozulmalar ve derin bezlerde kayıplar, lamina propriya tabakasında hücresel yoğunlaşmalar olduğu görüldü. L-Karnitin tedavisi ile bu değişikliklerin kısmen önlendiği saptandı. Bu sonuç bizlere; radyasyon maruziyeti nedeniyle meydana gelen hasar sonucu oluşabilecek infertiliteden, L-Karnitin kullanılarak korunulabileceğini gösterdi.

Çeşitli kaynaklar ile ortaya çıkan radyasyon hasarının patogeneğinde oksidatif stresin rolü büyüktür. Bu bilginin ışığında, radyasyon maruziyeti sonrası meydana gelebilecek infertilitenin engellenmesinde antioksidan mekanizmalar önem kazanmıştır. Son yıllarda antioksidanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışma ve ortaya çıkan olumlu sonuçlar bizlere de bu konu üzerinde çalışmaya teşvik etmiştir. Mete Keçeci ve ark. yapmış olduğu çalışmada ovaryumda hasar meydana getiren radyasyonun, folliküler hücreleri apoptoza sürüklediği, oksidatif stresi indükleyerek kromozomal hasarlar meydana getirebildiği görülmüştür. Araştırmacılar çalışmalarında total antioksidan kapasiteyi ölçmüş ve radyasyon hasarı sonrasında shilajit antioksidan maddesi ile tedavi ettikleri gruplardaki ortaya çıkan değerin, sadece radyasyon alan gruplara göre biraz daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarında tespit ettikleri malondialdehit (MDA) seviyesinin shilajit ile tedavi gruplarında daha düşük olduğunu, dolayısıyla lipid peroksidasyonunun daha düşük düzeyde olduğunu belirlemişlerdir. Bu sonuçlar ile hasar karşısında kullanılan shilajit bileşeninin antioksidan özellik gösterdiğini ve özellikle ilkel follikülleri koruduğu sonucuna varmışlardır (106). Bizler de yaptığımız çalışma sonucunda; hesapladığımız oksidatif stres indeksinin L-Karnitin uygulanan gruplarda daha düşük olduğunu gördük. L-Karnitin'in oksidatif stres karşısında etkin olabileceğini gösterdi.

Yine travmatik beyin hasarı karşısında antioksidan kombinasyonların etkilerini araştıran bir çalışma yapan Edward D. ve ark. meydana gelen hasarda serbest radikal kaynaklı oksidatif hasar reaksiyonlarının ve lipid peroksidasyonun önemli rol oynadığı ve kullanılacak; resveratrol, kurkumin, lipoik asit; demir şelatör deferoksamin ve bazı nitroksit içeren antioksidanlar gibi bir takım antioksidanlar ile yapılan kombinasyonların hasara karşı olumlu etki gösterdiği sonucuna varmışlardır (107).

Alzheimer hastalığı üzerine antioksidanların etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, Ye Feng ve Xiaochuan Wang uzun yıllardır süren çalışmalar sonucunda antioksidan tedavilerin genel bir başarı elde ettiğini, özellikle hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalarda metabolik ve mitokondrial antioksidanların Alzheimer hastalığında etkin olduğunu belirtmişlerdir (108).

L-Karnitin, insanlarda yağ metabolizması ve dolayısıyla enerji metabolizması için çok önemli olan, hem ekzojen olarak gıdalardan alınabilen hem de endojen olarak organizma tarafından kısıtlı olarak üretilen bir kuarterner amonyum



bileşigidir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranına geçerek enerjiye dönüşebilmesi L-Karnitin rehberliğinde olmaktadır. L-Karnitin'in, farklı yollarla antioksidan aktivite göstererek DNA'yı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasardan koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (72,77).

Lucia Gomez Amores ve ark. yapmış oldukları çalışmada; propionil-L-Karnitin'in antioksidan özelliğini araştırmış ve propionil-L-Karnitin'in uzun süre uygulanmasının kardiyak ve hepatik antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği ve spontan hipertansif sıçanlardaki sistemik oksidanların azalmasına yol açtığını belirtmişlerdir (109).

Koroner arter hastalığı olan hastalarda L-Karnitin takviyesinin oksidatif stres ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerinden antiinflamatuvar etkilerinin araştırıldığı çalışmada, Bor-Jen Lee ve ark. çalışmaya katılan gönüllü hastalara 1000 mg/gün dozda L-Karnitin takviyesi yapıldığında, oksidatif streste belirgin bir azalma ve antioksidan enzim aktivitelerinde artış olduğunu ve buna bağlı olarak koroner arter hastalığındaki inflamasyonu azalttığını tespit ettiler. Hastaların antioksidan kapasitelerini arttırmak amacıyla L-Karnitin takviyesi kullanmasının yararlı olabileceğini belirttiler (110).

Çalışmamızda, X-ışını sonucu meydana gelen uterus hasarına karşı L-Karnitin'in koruyucu etki mekanizmalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Radyasyon gruplarımıza uyguladığımız tek doz 8.3 Gy total vücut ışınlamasının uterus dokusunda hasarlara sebep olduğu görülmüştür. Deneklerimize, bu hasarlardan korunmak amacıyla radyasyon uygulamasıyla birlikte günlük 200 mg/kg dozda L-Karnitin intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Sonuçlar morfolojik, histolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

Meryem Akpolat ve ark. L-Karnitin ile ilişkili deneysel hayvan modeli üzerinde yaptığı çalışmada; L-Karnitin'in, radyasyon sonucu meydana gelen ileum mukoza hasarına karşı koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada deneklere tek doz 8.3 Gy total vücut ışınlaması ile hasar oluşturulmuş ve protektif amaç ile L-Karnitin günlük 200 mg/kg dozda intraperitoneal olarak kullanılmıştır. Çalışma sonunda L-Karnitin'in radyoprotektif etki sağladığı görülmüştür (111).

Heba H. Mansour ve ark. asetil-L-Karnitin'in (ALC), sıçanlarda radyasyon etkisi ile oluşan oksidatif strese karşı koruyucu rolünü araştırdıkları çalışmalarında, tek doz 6 Gy total vücut ışınlaması uygulaması ile oksidatif stres meydana getirilmiş olan gruba, 5 gün boyunca ALC uygulandıktan sonra tek doz ışınlama ile hasar

oluşturulan grubun karaciğer ve akciğerlerindeki durum mukayese edilmiştir. Çalışmada 5 gün boyunca her gün ALC uygulamasının, radyasyon hasarı oluşan akciğer ve karaciğer dokularında radyoterapi ile indirgenmiş hem süperoksit dismutaz (SOD) hem de glutasyon peroksidaz (GPx) ve azaltılmış glutasyon aktivitelerinde önemli bir artışa yol açtığını tespit etmişlerdir. Ayrıca ALC, hem akciğer hem de karaciğer dokularında toplam nitrat/nitrit ve malondialdehit (MDA) seviyelerindeki önemli düşüşe ve bunların yanında trigliseritlerde, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterolde (LDL) de belirgin bir düşüşe yol açtığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler ALC'nin sıçandaki endojen antioksidan savunma mekanizmasını arttırabileceği ve hayvanları radyasyona bağlı organlarda meydana gelen toksisiteden koruyabileceğini göstermiştir (112). Bizler de çalışmamızın sonunda yaptığımız genel değerlendirmede diyebiliriz ki; gerek rutin histolojik boyamada, gerekse immünohistokimyasal boyamalarda görülen radyasyona bağlı doku hasarının kimi L-Karnitin gruplarında kontrol grubu görüntüsüne yakın düzeyde gerilemiş olmasının yanında, biyokimyasal analiz neticesinde L-Karnitin gruplarındaki TOS ve OSİ değerlerinin radyasyon gruplarına göre düşük, TAS değerinin ise radyasyon gruplarına göre daha yüksek çıkmış olması L-Karnitin'in radyoprotektif ve antiinflamatuvar özellikli bir ajan olduğu kanaatine varmamızı sağladı.

Bazı çalışmalarda L-Karnitin ile farklı maddelerin kombinasyonları kullanılarak, beklenen olumlu etkilerin daha kuvvetli olması hedeflenmiştir. Bu çalışmalardan biri Sezen O. ve ark. vit E ve L-Karnitin'in ayrı ayrı ya da kombinasyon olarak kullanıldığında, radyasyon sonucu oluşan beyin ve retinal hasar karşısındaki koruyucu etkilerini tespit ettikleri çalışmalarındadır. Bu amaçla; 15 Gy tüm beyin ışınlanması ile beyin ve retina hasarı meydana gelmiş ve sadece ışın alan grupta malondialdehit düzeylerinde önemli bir artış, beyinde süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinde bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşın radyasyon hasarının ardından ayrı ayrı E Vitamini ve L- Karnitin ile tedavi edilen gruplarda, beyin ve retina hasarlarının önemli ölçüde gerilediği ve malondialdehit (MDA) düzeylerinin düştüğü, beyindeki süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin aktivitelerinin arttığını belirlemişlerdir (113). Buna benzer diğer bir çalışmada ise; Üçüncü H. ve ark. tarafından, yine E vitamini ve L-Karnitin'in, ayrı ayrı veya kombinasyon halinde kullanımının radyasyona bağlı oral mukozit ve miyelosüpresyonun önlenmesindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Işınlama ile

birlikte ayrı ayrı uygulanan E vitamini ve L-Karnitin'in oral mukozit şiddetini azaltmakla beraber ışınlamanın neden olduğu trombosit ve beyaz kan hücre sayısındaki düşüşü azaltmış, MDA seviyesini düşürmüş ve plazmadaki SOD ve katalaz (CAD) enzimlerinin aktivitesini arttırmıştır. Sonuç olarak radyasyona bağlı toksisitelere karşı olumlu etkiler gözlemlenmiştir. Ancak her iki çalışmada da E vitamini ve L-Karnitin kombinasyonu kullanımı, sonuca herhangi bir etki yapmamıştır (114). Bizler de çalışmamızda L-Karnitin antioksidanı ile tedavi edilen tüm grupların total antioksidan seviyelerinin belirgin düzeyde yükseldiğini tespit ettik ve bu sonuçla serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla oluşacak radyasyon hasarında oksidan-antioksidan dengenin bozulmasının L-Karnitin ile önüne geçilebileceği kanaatine vardık.

Taş Ş. ve ark. L-Karnitin'in kolonik mukoza üzerindeki radyasyona karşı koruyucu etkisini histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada tedavi grubuna intraperitoneal L- Karnitin uygulandı. Ardından 30 dakika sonra, 20 Gy güçte tek doz abdominopelvik ışınlama uygulandı ve ışınlamadan sonraki 5. gün sakrifiye edilerek hasar skorları belirlendi. Sadece radyasyon uygulaması yapılmış olan grup 3'te hasar skoru en yüksek ( $10.25 \pm 0.71$ ) ve radyasyon ve L-Karnitin'in birlikte uygulandığı grup 4'te ise hasar skoru ( $3.63 \pm 1.41$ ) grup 3'ten anlamlı olarak düşüktü (her ikisi de  $p = 0.0001$ ). Radyasyon öncesi uygulanan L-Karnitin'in, mukozal incelmeyi, kript distorsiyonunu ve kriptiti, inflamasyonu ve reaktif lenf nodu hiperplazisini önemli ölçüde azaltmış olduğu gözlemlendi (tümü  $p < 0.01$ ). Bu sonuçlar L-Karnitin'in, sıçan kolon mukozası üzerinde radyoprotektif bir etkiye sahip olduğunu gösterdi (115). Bizler de çalışmamızda radyasyonun uterus dokusu üzerinde yaptığı benzer hasarların ve değişikliklerin L-Karnitin tedavisi ile kısmen önlendiğini saptadık.

Yaptığımız literatür taramalarında, bazı enzimler ve ölçümlere önem verilmiştir. Bu enzimlerin bazıları, hücre içi antioksidanların en başta gelenleri CAD, SOD ve GPx enzimleridir. Süperoksit radikalının dismutasyonu sonucu meydana gelen hidrojen peroksit, myeloperoksidaz enzimi vasıtasıyla reaksiyona girerek kuvvetli bir antibakteriyel olan hipoklorik asidi oluşturur. Hipoklorik asidin kan hücreleri tarafından dengeli salınımı infeksiyöz ajanlarla mücadelede için önemlidir (116). İnsanlarda etkin oksidan kaynaklarından biri de, hidrojen peroksit tarafından klorid iyonlarının oksidasyonu vasıtasıyla hipoklorik asit oluşumunu katalizleyen myeloperoksidaz enzimidir (MPO). Bu reaksiyon sonucu oluşacak toksisite savunma

sistemine yardımcı olarak bakterilerin öldürülmesini destekler. Ancak hipoklorik asitin fazla salgılanması,  $\alpha$ 1-antiproteinaz'ı inaktive etmek suretiyle insan dokusunda iltihaplanmalara yol açabilmektedir (117). MPO,  $H^2O^2$  ile beraber uygun ortamda antibakteriyel etki göstermektedir. Memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzimdir ve fagosite edilen bakterilerin öldürülmesinde rol oynamaktadır (118).

Zaman zaman biyolojik sistemlerde birçok reaktif oksijen partikülleri (ROP) açığa çıkabilir. Bunlar içerisinde en fazla olan lipid yapılarıdır. Şayet doymamış yağ asitlerinin açıl grubundan bir hidrojen koparsa lipid radikalleri oluşur. Yüksek derecede sitotoksik etkiye sahip olan lipid radikalleri organizma için zararlı ürünlere dönüşebilir. Bu ürünler içerisinde en çok bilinen ürün aldehit grubuna dahil olan MDA'dır. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sonlanmaktadır. Bu bileşiklerden biri oluşan MDA miktarı ölçülmesi lipid peroksit düzeylerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Aldehit bileşiklerin, lipid peroksidasyonunun etkilediği organlardaki meydana gelen hasarlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (119-123).

Varol S ve ark. tarım ve veteriner hekimlikte sıkça kullanılan geniş spektrumlu bir sentetik dibromo-piretroid pestisit olan deltametrine insanların maruz kalması sonucu meydana gelen nörotoksisiteye karşı, l-glutaminin dişi Wistar albino sıçanlarında nöroprotektif ve antioksidan etkisini incelemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada sıçan beyin dokusunda total antioksidan durumu (TAS) ve oksidan durumu (TOS) yanında TNF- $\alpha$ , IL -1 $\beta$  ve IL-6 düzeyleri ve apoptozis değerlendirilmiştir. Deltametrine maruz kalan sıçanlarda beyin parametrelerinde, TAS ve TOS değerlerinde önemli bir artış meydana gelmiş ve beyin dokusunun histopatolojik değerlendirilmesinde nöron dejenerasyonu olduğu tespit edilmiştir. L-glutamin tedavisi sonucu TOS seviyesinde ve nöron dejenerasyonunda azalma meydana geldiğini belirtmişlerdir. Ancak gruplar arasında TNF- $\alpha$ , IL -1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinde herhangi bir fark olmadığını görmüşlerdir. Sonuç olarak L-glutaminin antioksidan etkisi sayesinde deltametrinin beyin dokusundaki toksik etkilerine karşı koruyucu olduğunu tespit etmişlerdir (124). Bizler de çalışmamızda, taramış olduğumuz literatür bilgilerine paralel olarak, radyasyon maruziyeti karşısında L-Karnitin'in antioksidan etkisi ile radyoprotektivitesini belirleyebilmek amacıyla, sıçan uterus kesitlerinde DNA tamir enzimi olan PARP-1, inflamatuvar belirteçlerden IL-1 $\beta$ , IL-6, Nf- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  ekspresyon düzeylerindeki değişiklikleri immünohistokimyasal yöntem ile inceledik. Deneklerin uterus doku örneklerinde

ELİSA yöntemi ile total oksidan seviyesi ve total antioksidan seviyesi durum belirteçleri çalışılarak oksidatif stres indeksi hesapladık. Çalışmamızda yaptığımız immünohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda; radyasyon sonrası L-Karnitin ile tedavi edilen gruplardaki PARP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, Nf- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  ekspresyonlarının tümünde, sadece radyasyon alan gruplara göre belirgin düzeyde düşük ifade tespit ettik. Yaptığımız biyokimyasal analizler sonucunda da; TAS'ın radyasyon sonrasında L-Karnitin ile tedavi edilen gruplarda, sadece radyasyon alan gruplara göre yüksek; TOS'un ise düşük olduğunu belirledik. Çalışmamız sonucunda ulaştığımız oksidatif stres indeks (OSİ) verileri bizlere; oksidatif stres indeksinin radyasyon gruplarında yükseldiğini, L-Karnitin tedavili gruplarda ise OSİ değerlerinin azaldığını, dolayısı ile L-Karnitin'in oksidatif stresi önlemede etkili bir tedavi ajanı olabileceğini gösterdi.

## 6.SONUÇ

Yeryüzündeki tüm canlıların doku ve hücreleri birçok nedenle ortaya çıkan radyoaktif kirliliğe maruz kalarak hasar görebilmektedir. Özellikle nükleer santral kazaları ve radyasyon tedavileri gibi önceden önlem alınabilecek durumlarda, iyonize radyasyonun olası hasarlarının önüne geçebilmek adına, planladığımız çalışmamızda; deneklerimize uyguladığımız L-Karnitin'in, genel anlamda serbest radikalleri süpürerek, antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler açığa çıkararak, radyoprotektif özellik gösterdiğini saptadık.

Radyasyona maruz kalan tedavisiz gruplarda, kontrol grubuna kıyasla, uterus endometrium epitelinde ve bez epitel hücrelerinde belirgin morfolojik değişiklikler olduğunu gözlemledik. Hücrelerin radyasyon duyarlılığının, mitotik aktiviteyle doğru orantılı artışı, hasarın özellikle epitelial hücrelerde yoğunlaşmasının izahını kolaylaştırmıştır. Özellikle epitel altını ve bezlerin arasını dolduran bağ dokusunda yer yer hücresel yoğunlaşmaların olması ve bu bölgedeki hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarının artışı, radyasyona bağlı inflamatuvar kaskatın da aktive olduğunun bir işaretidir. İmmünohistokimyasal analiz sonuçlarına göre, L-Karnitin tedavisi alan gruplarda, sadece radyasyon uygulanan gruplara kıyasla, tüm çalışılan immün belirteçlerin, belirgin düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. L-Karnitin'in özellikle proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak, antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir.

İyonize radyasyona bağlı açığa çıkan hasarın %70'inin serbest radikal kaynaklı olduğu düşünüldüğünde, L-Karnitin, antioksidan özelliği ile serbest radikalleri süpürerek, oksidatif stres indeksini aşağıya çekerek, oksidan-antioksidan dengenin korunmasına katkı sağlayarak, implantasyonda büyük öneme sahip olan uterus endometriyum tabakasını radyasyonun hasarlayıcı etkisinden, morfolojik düzeyde korumuştur.

Ortaya koyduğumuz tüm bu histopatolojik değerlendirmeler ve biyokimyasal analiz sonuçları; radyasyon maruziyeti sonucunda meydana gelen uterus endometriyum hasarı ve buna bağlı implantasyonda oluşabilecek güçlükler nedeni ile gelişebilecek infertilite karşısında, L-Karnitin uygulamasının antiinflamatuvar ve antioksidan yollar ile radyoprotektif etkili olduğu ve oluşan hasarı önlemede klinik kullanımda fayda sağlayabileceği kanaatine varılmasını sağlamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Arslan N. The Effects of Radiation on Biological Systems: Review. Nucl Med Semin 3:178-183, 2017.
- 2) Varanda EA, Tavares DC. Radioprotection: Mechanisms and radioprotective agents including honeybee venom. Journal of Venomous Animals and Toxins 4:5-21, 1998.
- 3) Radyasyonun Sağlık Etkileri. Ulusal Nükleer veya Radyolojik Kaza ve Tehlike Durumu Yönetimi Sempozyumu. 19-20 Kasım - GATA, Ankara 2008.
- 4) Sugarman SL, Goans RE, Garrett SA, Livingston GK. Delayed Effects. In: The Medical Aspects of Radiation Incidents. REAC/ TS, Oak Ridge, US. 44-46, 2009.
- 5) Kocaman N, Şimşek FS. Radyasyon uygulamasının sıçan uterus dokuları üzerine etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 29(3):103-108, 2015.
- 6) Hernández-Sánchez L, Castro-Puyana M, Garcia-Ruiz C, Crego AL. Determination of L- and D- carnitine in dietary food supplements using capillary electrophoresis-tandem mass spectrometry. Food Chemistry 120:921-928, 2010.
- 7) Sharifi AM, Zare B, Keshavarz M, Ghaderpanahi M. Effect of short term treatment of L-Carnitine on tissue ACE activity in streptozotocin-induced diabetic rats. Pathophysiology 16:53-56, 2009.
- 8) Yeste M, Sancho S, Briz M, Pinart E, Bussalleu E, Bonet S. A diet supplemented with L-Carnitine improves the sperm quality of Piétrain but not of Duroc and Large White boars when photoperiod and temperature increase. Theriogenology 73:577-586, 2010.
- 9) Crensil V. Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. Aging Research Reviews 9:265-268, 2010.
- 10) New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018> Erişim Tarihi: 18.11.2019.
- 11) International Diabetes Federation (IDF) Data 1985-2015. <https://idf.org/> Erişim Tarihi: 22.11.2019.
- 12) Kelle İ. Radyoprotektif etkili ajanlar. Dicle Tıp Dergisi 35(1):69-76, 2008.

- 13) Fedorocko P, Mackova NO. Combined modality radioprotection: enhancement of survival and hematopoietic recovery in gammairradiated mice by the joint use of liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE) and indomethacin. *Int J Immunopharmacol* 18:329-337, 1996.
- 14) Prasad KN. Rationale for using highdose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr* 134:3182-3183, 2004.
- 15) Abdelrazik H, Agarwal A, Kader A, Eyada MMK, Sabanegh E, Sharma R. L carnitine has a potent antioxidant effect in the mouse embryos culture media. Reproductive Research Center, Glickman Urological Institute and Department of Obstetrics & Gynecology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; Department of Andrology, Suez Canal University, Ismailia, Egypt, 2007.
- 16) Kuter S. Türkiye’de radyoloji biliminin kuruluş tarihi. *Türk Onkoloji Dergisi* 26(1):1-2, 2011.
- 17) Saclariides TJ. Radiation injuries of the gastrointestinal tract. *Surgical Clinics of North America* 77:261-168, 1997.
- 18) Nussbaum ML, Campana TJ, Weese LJ. Radiation-induced intestinal injury. *Clinics in Plastic Surgery* 20:573-580, 1993.
- 19) Trier JS, Browning TH. Morphologic response of the mucosa of the human small intestine to x-ray exposure. *J Clin Invest* 45:95-97, 1966.
- 20) Kurtman C, Çelebioğlu B. Radyoterapi ve radyasyonun tarihçesi. *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı* 1(1):49-50, 2000.
- 21) Bomford CK. *Textbook of radiotherapy*. Churchill Livingstone Pbl. 1993.
- 22) Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Principles and Practise of Oncology*. Vincent Williams & Wilkins Publishers 6:162-168, 2001.
- 23) Steel GG. The Significance of Radiobiology for Radiotherapy. In; Steel GG (Ed.). *Basic Clinical Radiobiology*. Oxford University Pres, p.1-7, New York, 1997.
- 24) Özalpan A. *Temel Radyobiyoloji*. Haliç Üniversitesi Yayınları, 1:1-218, İstanbul, 2001.
- 25) Algüneş Ç. *Radyasyon Biyofiziği*. Trakya Üniversitesi Yayınları No:51, 1:59-62, Edirne, 2002.
- 26) Dönmez S. *Radyasyon Tespiti ve Ölçümü: Derleme*. *Nucl Med Semin* 3:172-177, 2017.



- 27) Akpolat M. Gamma radyasyonun ileum kadehsi hücrelerinde oluşturduğu hasarlara karşı Curcumin ve C vitamininin koruyucu etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeylerde incelenmesi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Edirne, 2007.
- 28) Çimen B, Erdoğan M, Oğul R. İyonlaştırıcı radyasyon ve korunma yöntemleri. Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi 43(2):139-147, Ekim 2017.
- 29) Demir M. Radyasyon güvenliği ve radyasyondan korunma. İstanbul Üniversitesi Yayınları no:5148 s:46-52, 2013.
- 30) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi. Radyasyon Güvenliği El Kitabı, s:20, İzmir, 2014.
- 31) UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation) 2008. Sources and effects of ionizing radiation: Raport Vol.1:3-18, New York, 2010.
- 32) Yeyin N. Radyasyonun biyolojik etkileri: Derleme. Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi 3:139-43, 2015.
- 33) Geleijns J, Broerse JJ, Brugmans MJP. Health effects of radiation exposure in diagnostic radiology. Eur Radiol Syllabus 14:19-27, 2004.
- 34) Akpoyraz M, Durak İ. Serbest radikallerin biyolojik etkileri. Ankara Tıp Dergisi 48:253-262, 1995.
- 35) Kassis AI. Therapeutic radionuclides: Biophysical and radiobiologic principles. Semin Nucl Med 38:358-366, 2008.
- 36) Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları 1:1-157, Konya, 1995.
- 37) Karabulut H, Gülay MŞ. Free Radicals. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 4(1):50-59, 2016.
- 38) Valko M, Izakovic M, Mazur M. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol. Cell. Biochem 266(1-2):37-56, 2004.
- 39) Manisalıgil YA, Yurt A. İyonlaştırıcı radyasyonun hücresel ve moleküler düzeydeki etkileri: Derleme. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 20(2):50-53, 2018.
- 40) Jones R, Mann T, Sherins RJ. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa: spermicidal effects of fatty acid peroxides and protective action of seminal plasma. Fertil Steril 31:531-537, 1979.

- 41) De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile Phone Radiation Induces Reactive Oxygen Species Production and DNA Damage in Human Spermatozoa In Vitro. Plos One 8(3):10.1371, 2013.
- 42) Dansuk R. Kadın genital sisteminin embriyolojisi ve cinsel farklılaşma: derleme. Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi 46:115-117, 2011.
- 43) Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Chapter: Lippincott Williams & Wilkins. 10th edition 15, 2006.
- 44) Buyru F. Uterusta gebelik için oluşan değişimler, hormonal uyarılara yanıt: Derleme. Perinatoloji Dergisi 9(4):224-229, 2001.
- 45) Rosenfeld CR, Morris FH Jr, Makowski EL, Meschia G, Battaglia FC. Circulatory changes in the reproductive tissues of ewes during pregnancy. Gynecol Invest 5:252, 1974.
- 46) Gökçimen A, Temel S. İmplantasyon ve moleküler etkileşimler: derleme. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 11(4):25-33, 2004.
- 47) Eşrefoğlu M. Embriyoloji. İstanbul Medikal Yayıncılık, 1:58-66, İstanbul, 2017.
- 48) Cakmak H. Tylor HS. İmplantasyon failure; Moleküler mekanizms and clinical treatment. Hum Reprod Update 17(2):242-253, 2011.
- 49) Sarani SA, Ghaffari-Novin M, Warren MA, Dockery P, Cooke ID. Morphological evidence for the 'implantation window' in human luminal endometrium. Hum Reprod 14:3101-3106, 1999.
- 50) Galan A, O'Connor E, Valbuena D. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. Biol Reprod 63:430-439, 2000.
- 51) Susan JK, Ph. D. Molecular Interactions at the Maternal Embryonic Interface During the Early Phase of Implantation. Sem Reproductive Med 18(3):237-253, 2000.
- 52) Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. In: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H, ed. Blastosist Oluşumu. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 40-42:130-135, 2002.
- 53) Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2:314-322, İstanbul, 2016.

- 54) Parr EL, Parr MB. Epithelial cell death during rodent embryo implantation. In: Yoshinago K, ed. Blastocyst Implantation. Boston: Serono Symposia USA Adams Publishing Group 105-115, 1989.
- 55) Kamijo T, Rajabi MR, Mizunuma H, Ibuki Y. Biochemical evidence for autocrine/paracrine regulation of apoptosis in cultured uterine epithelial cells during mouse embryo implantation in vitro. *Mol Hum Reprod* 4:990-998, 1998.
- 56) Galan A, O'Connor E, Valbuena D. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod* 63:430-439, 2000.
- 57) Katakwar P, Metgud R, Naik S, Mittal R. Oxidative stress marker in oral cancer: A review. *J Can Res Ther* 12:438-446, 2016.
- 58) Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol* 27:175–194, 2009.
- 59) Moure A, Cruz JM, Franco D, Dominguez JM, Sineiro J, Dominguez H, Nunez MJ, Parajo JC. Natural antioxidants from residual sources. *Food Chem* 172:145–171, 2000.
- 60) Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release* 113:189–207, 2006.
- 61) Feng Y, Wang X. Antioxidant Therapies for Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 1–17, 2012.
- 62) Stanković M, Radovanović D. Oxidative stress and physical activity. *Sportlogia* 8(1):1-11, 2012.
- 63) Atabek, HÇ, Özdemir, F. C Vitamini katkısının egzersiz performansına etkisi. *BESBD* 5(2):60-69, 2010.
- 64) Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet* 26:427-432, 2009.
- 65) Cross, CE, Halliwell B., Borish, E T, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCORD JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine* 107(4):526-545, 1987.
- 66) Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions* 30:280–285, 2002.
- 67) Radovanovic, D, Rankovic G. Oxidative stress, stress proteins and antioxidants in exercise. *Acta Medica Medianae* 43(4):45–47, 2004.

- 68) Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *The Journal of Physiology* 581(2):431–444, 2007.
- 69) Ferrari R, Lisa FD, Jong JW, Ceconi C, Pasini E, Barbato R, Menabo R, Barbieri M, Cerbai E, Mugelli A. Prolonged propionyl-L-Carnitine pre-treatment of rabbit: Biochemical, hemodynamic and electrophysiological effects on myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 24(3):219-232, 1992.
- 70) Matera M, Bellinghieri G, Costantino G, Santoro D, Calvani M, Savica V. History of L-Carnitine: Implications for renal disease. *Journal of Renal Nutrition* 13(1):2–14, 2003.
- 71) Bieber LL. Carnitine. *Ann Rev Biochem* 57:261-283, 1988.
- 72) Topcu-Tarlacalisir Y, Kanter M, Uzal MC. Role of L-Carnitine in the prevention of seminiferous tubules damage induced by gamma radiation: a light and electron microscopic study. *Archives of Toxicology* 83(8):735–746, 2008.
- 73) Tuna N. L-Carnitine uygulamasının ratlarda bazı hemotolojik parametreler üzerine etkisi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fiziyojji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2014.
- 74) Kurt Ö. Kırmızı etin (M. Longissimus Dorsi) L-Karnitin içeriği, in vitro biyoyararlılığı ve antioksidan aktivitesi üzerine ısısasal işlemlerin ve saklama yöntemlerinin etkisi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Bilimleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 2010.
- 75) Özdemir S, Aydın A. Karnitin ve karaciğer hastalıklarının tedavisindeki yeri: Derleme. *Nobel Med* 9(3):5-8, 2013.
- 76) Yavuz H, Kurtoğlu F. Biyokimyasal özellikleri ile L-Karnitin. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 38(2):207-218, 2012.
- 77) Kurt Ö, El SN. Biyoaktif bir gıda bileşeni L-Karnitin: Beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi* 4(2):97-102, 2011.
- 78) Çitil M. Veteriner hekimlikte Karnitin. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 8(1):77-82, 2002.
- 79) Da Torre SD, Creer MH, Progwizd SM, Corr PB. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in ischemic heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 23(1):11-22, 1991.
- 80) Harmeyer J. The Physiological role of L-Carnitine. *Lohmann information* 27:15-21, 2002.

- 81) Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Uzal C, Doganay L, Turan FN. The protective effect of L-Carnitine on ionizing radiation-induced free oxygen radicals. *Scand J Lab Anim Sci* 33(2):75-83, 2006.
- 82) Arduini A. Carnitine and its acetyl esters as secondary antioxidants? *American Heart Journal* 123:1726-1727, 1992.
- 83) Gülçin İ. Antioksidan and antiradical activities of L-Carnitine. *Life Sci* 78:803-811, 2006.
- 84) Schlatt S, Foppiani L, Rolf C, Weinbauer GF, Nieschlag E. Germ cell transplantation into X-irradiated monkey testes. *Hum Reprod* 17:55-62, 2002.
- 85) Kalaiselvi T, Panneerselvam C. Effect of L-Carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* 9:575-581, 1998.
- 86) Mayes PA. Lipids of physiologic significance. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's Biochemistry*, 25th edition. Stamford: Appleton and Lange 160–171, 2000.
- 87) Porter N, Zuraw P. The allylic rearrangement of hydroperoxides: oxygen entrapment of the proposed carbon radical intermediate. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (21):1472, 1985.
- 88) Vicari E, Calogera AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesicular-epididymitis. *Hum Reprod* 16:2338-2342, 2001.
- 89) Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Doğanay L, Tufan FN. L-Carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacol Res* 57:481-488, 2005.
- 90) Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam and L-Carnitine/acetyl-L-Carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl* 25:761-770, 2004.
- 91) Kumaran S, Subathra M, Balu M, Panneerselvam C. Age-associated decreased activities of mitochondrial electron transport chain complexes in heart and skeletal muscle: role of carnitine. *Chem Biol Interact* 148:11-18, 2004.
- 92) Kocer I, Taysi S, Ertekin MV, Karslioglu I, Gepdiremen A, Sezen O, Serifoglu K. The effect of L-Carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts: A rat model. *Graefe's Arc Clin Exp Ophthalmol* 245(4):588-594, 2006.

- 93) Guitton N, Brouazin-Jousseume V, Dupaix A, Jegou B, Chenal C. Radiation effect on rat sertoli cell function in vitro and in vivo. *Int J Radiat Biol* 75:327-333, 1999.
- 94) Garolla A, Maiorino M, Roverato A, Roveri A, Ursini F, Foresta C. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertility and Sterility* 83(2):355–361, 2005.
- 95) Ishii T, Shimpo Y, Matsuoka Y, Kinoshita, K. Anti-apoptotic Effect of acetyl-L-Carnitine and L-Carnitine in Primary Cultured Neurons. *The Japanese Journal of Pharmacology* 83(2):119–124, 2000.
- 96) Köküslü C. Genel Patoloji, Medisan Yayın Serisi No:23, 1:13-14, Ankara, 1996.
- 97) Ozgun E, Sayilan Ozgun G, Eskiocak S, Yalcin O, Suer Gokmen S. Effect of L-Carnitine on serum paraoxonase, arylesterase and lactonase activities and oxidative status in experimental colitis. *Turkish Journal of Biochemistry*, 38(2):145-153, 2013.
- 98) Aksoy H, Bingöl Özakpınar Ö. Yara İyileşmesi ve oksidatif stress: Derleme. *Marmara Pharmaceutical Journal* 18:153-158, 2014.
- 99) Yeoh-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *J Invest Dermatol* 121:918-925, 2003.
- 100) Stenvinkel P, Alverstand A. Inflammation in end stage renal disease: Sources, consequences and therapy. *Semin dial* 15(5):329-337, 2002.
- 101) Güler M. Kronik hemodiyaliz olgularında sıkı volüm kontrolünün bilişsel fonksiyonlar, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerine olan etkileri. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Elazığ, 2006.
- 102) World Nuclear Industry Status Report 2019. <https://www.worldnuclearreport.org/-World-Nuclear-Industry-Status-Report-2019-.html> Erişim Tarihi: 01.01.2020.
- 103) De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS ONE*, 4(7):e6446, 2009.


- 104) Avendano C, Mata A, Sanchez Sarmiento CA, Doncel GF. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility* 97(1):39–45, 2012.
- 105) Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *The British Journal of Radiology* 53(628):271–278, 1980.
- 106) Kececi M, Akpolat M, Gulle K, Gencer E, Sahbaz A. Evaluation of preventive effect of shilajit on radiation-induced apoptosis on ovaries. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 293(6):1255–1262, 2015.
- 107) Hall ED, Vaishnav RA, Mustafa AG. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 7(1):51–61, 2010.
- 108) Feng Y, Wang X. Antioxidant Therapies for Alzheimer’s Disease: Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 1–17, 2012.
- 109) Gomez-Amores L, Mate A, Revilla E, Santa-María C, Vazquez CM. Antioxidant activity of propionyl-L-Carnitine in liver and heart of spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences* 78(17):1945–1952, 2006.
- 110) Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Antiinflammatory effects of L-Carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients. *Nutrition* 31(3):475–479, 2015.
- 111) Akpolat M, Gulle K, Topcu Tarladacalisir Y, Safi Oz Z, Bakkal BH, Arasli M, Ozel Turkcu U. Protection by L-Carnitine against radiation-induced ileal mucosal injury in the rat: Pattern of oxidative stress, apoptosis and cytokines. *International Journal of Radiation Biology* 89(9):732–740, 2013.
- 112) Mansour H. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacological Research* 54(3):165–171, 2006.
- 113) Sezen O, Ertekin MV, Demircan B, Karshoğlu İ, Erdoğan F, Koçer İ, Gepdiremen A. Vitamin E and L-Carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. *Neurosurgical Review* 31(2):205–213, 2008.
- 114) Üçüncü H, Ertekin MV, Yörük Ö, Sezen O, Özkan A, Erdoğan F, Gündoğdu C. Vitamin E and L-Carnitine, Separately or in combination, in the prevention of radiation-induced oral mucositis and myelosuppression: A controlled study in a rat model. *Journal of Radiation Research* 47(1):91–102, 2006.

- 115) Taş Ş, Özkan ÖF, Cıkman Ö, Kiraz A, Akgün Y, Karaayvaz M. L-Carnitine has a protective effect on the colonic mucosa during abdominopelvic radiotherapy in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira* 31(9):615, 2016.
- 116) Ertürk B. Akçiğer kanserli hastalarda malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasite (TAOK) düzeyi ölçümü ile oksidan-antioksidan dengesinin araştırılması. Thesis, Republic of Turkey Ministry of Health, İstanbul, Turkey, 2006.
- 117) Lavelli V, Peri C, Rizzola A. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copperinduced lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.* 48(5):1442-1448, 2000.
- 118) Develioğlu AH, Taner İL. Myeloperoksidazın özellikleri ve peridontal hastalıklarda önemli. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 1(1), 1998.
- 119) Kour H, Perkins MJ. The free radical chemistry of food additives, In Ed: Arvoma OI, Halliwell B. *Free radicals and food additives*. New York. 1991.
- 120) Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology* 3-4:92-95, 1997.
- 121) Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* Dec;41(12 Pt 2):1819-1828, 1995.
- 122) Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 57(suppl):715-725, 1993.
- 123) Hruszkewycz AM. Lipid peroxidation and mt DNAdegeneration. A hypothesis. *Mutation Research* 275:243-248, 1992.
- 124) Varol S. Protective effects of l-glutamine against toxicity of deltamethrin in the cerebral tissue. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 12:1005–1011, 2016.




## 8. EKLER

### 8.1. Türkçe Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**

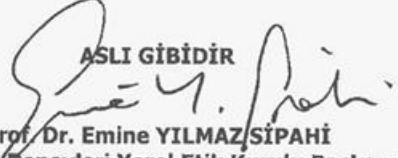


**TOPLANTI TARİHİ** : 03/10/2019  
**TOPLANTI NO** : 2019/09

1- 25/11/2010 tarih ve 2010/10 sayılı Etik Kurul toplantısında uygun bulunan Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "İyonize Radyasyona Maruz Kalan Sıçan Ovaryumunda Gelişen Foliküllerde Apoptozisin Ortaya Çıkması ve Morfolojik Değişiklikler Üzerine L-Karnitinin Koruyucu Etkisi" konulu çalışmada sakrifiye edilen hayvanlardan alınan dokulardan sıçan uterus dokusu ile "L-Karnitin'in X Işınlamaya Bağlı Gelişen Uterus Hasarında Antioksidan ve Anti-İnflamatuvar Yollar ile Koruyucu Etkileri" konulu yeni bir çalışma yapma talebinin Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

**ASLI GİBİDİR**



**Prof. Dr. Emine YILMAZ/SİPAHİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı**

---

Zonguldak B.E.Ü. HADYEK , 67600 Kozlu/ZONGULDAK, Tel:0 372 261 3135-3136-3260 Fax: 0 372 261 02 65

## 9.ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Bartın'da doğdum. İlköğretimimi 'Bartın İnönü İlköğretim Okulu'nda, ortaöğretimimi 'Bartın Anadolu Lisesi'nde, lise eğitimimi ise 'Ankara Yüce Fen Lisesi' ve 'Bartın Köksal Toptan Lisesi'nde 2000 senesinde tamamladım. Aynı yıl girdiğim 'Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2005 yılında mezun oldum. 2005 yılından itibaren Bartın'da klinisyen Veteriner Hekim olarak çalışmaktayım. 2016 yılında 'Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda 'Yüksek Lisans' eğitimime başladım. 2016 senesinden bu yana bu bölümde çalışmalarına devam etmekteyim.

