

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI RADYOFARMASÖTİKLERİN EKLEM
KIKIRDAK MEKANİK ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ**

Nihal KUZU

Danışman: Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK

BURDUR, 2016

YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

Nihal KUZU tarafından Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK yönetiminde hazırlanan “**Bazı Radyofarmasötiklerin Eklem Kıkırdak Mekanik Özelliklerine Etkisi**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/06/2016

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN (Başkan)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.....(İmza)

Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK (Jüri Üyesi)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi(İmza)

Doç. Dr. Serdar ÜNLÜ (Jüri Üyesi)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi(İmza)

ONAY

Bu Tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nun _____ Tarih ve _____ Sayılı Kararı ile Kabul Edilmiştir.

(İmza)

Yrd. Doç. Dr. İ. İskender SOYASLAN

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı Radyofarmasötiklerin Eklem Kıkırdak Mekanik Özelliklerine Etkisi” başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

25 / 05 / 2016
(İmza)
Nihal KUZU

ÖNSÖZ

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK'e teşekkürlerimi sunarım.

0359-YL-16 no'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında beni her anlamda destekleyen aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Haziran, 2016

Nihal KUZU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iii
ÇİZELGE DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kaynak Özetleri.....	1
2. RADYASYON.....	5
2.1. Radyasyonun tanımı ve çeşitleri.....	5
2.1.1. İyonize Radyasyon Kaynakları.....	5
2.1.1.1. Alfa Parçacıkları.....	5
2.1.1.2. Beta Parçacıkları.....	5
2.1.1.3. Gama Işınları ve X-Işınları.....	5
2.1.1.4. Nötronlar.....	6
2.1.1.5. Diğerleri.....	6
2.2. Radyasyon Ölçüm Birimleri.....	6
2.2.1. Aktivite.....	6
2.2.2. Işınlanma Düzeyi.....	7
2.2.3. Soğurulan Doz.....	7
2.2.4. Doz Eşdeğeri.....	7
2.3. İyonize ve İyonize Olmayan Radyasyonun Etkileri.....	7
2.4. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri.....	8
2.4.1. Radyasyon Hasarını Belirleyen Faktörler.....	8
2.4.1.1. Radyasyon Tipi.....	8
2.4.1.2. Radyasyonun Alımı ve Doz Oranı.....	8
2.4.1.3. Ortam Isısı.....	9
2.4.1.4. Radyosensitivite.....	9
2.4.1.5. Hücrelerin Tamir Kapasitesi.....	9
2.4.1.6. Radyasyonun Neden Olduğu Hücre Hasarı.....	9
2.5. Radyasyonun Erken Etkileri.....	10
2.6. Radyasyonun Sonraki Etkileri.....	10
2.7. Tıbbi Prosedürlerden Radyasyona Maruz Kalma.....	10
2.8. Radyasyon Kaynakları.....	11
3. NÜKLEER TIP UYGULAMALARI.....	12
3.1. Nükleer Tıp Tarihçesi.....	12
3.2. Nükleer Tıpta Sıklıkla Kullanılan Terminolojik Kavramlar.....	13
3.3. Nükleer Tıbbın Kullanım Alanları.....	13
3.4. Nükleer Tıp Tetkikleri.....	14
3.5. Radyofarmasötikler.....	14
3.5.1. Biyoaktif Bileşenin Seçimi.....	14
3.5.2. Tam Amaçlı İdeal Radyofarmasötikler.....	15
3.5.2.1. Elde Edilme Kolaylığı.....	15
3.5.2.2. Efektif Yarı Ömür.....	15
3.5.2.3. Radyasyon Tipi ve Enerjisi.....	16

3.5.2.4. Hedef Organdaki Tutulum ve Metabolik Uygunluk.....	16
3.5.2.5. Hasta Güvenliği ve Radyasyon Dozu.....	16
3.5.3. Tedavide Kullanılan İdeal Radyofarmasötikler.....	17
3.5.4. Nükleer Tıpta Kullanılan Radyonüklidler.....	17
3.5.5. Radyonüklidlerin Üretimi.....	18
3.5.5.1. Radyonüklid Jeneratörleri.....	18
3.5.5.2. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS).....	19
3.5.6. Radyofarmasötiklerde Bağlama İşlemi.....	21
3.5.6.1. Kimyasal Sentez.....	21
3.5.6.2. Moleküle Yabancı Olan Radyonüklidin Bağlanması.....	21
3.5.6.3. Teknesyum ile İşaretleme.....	21
3.5.6.4. Radyonüklidlerin Yer Değiştirmesi.....	21
3.5.7. Radyofarmasötiklerde Kalite Kontrolü.....	22
3.5.7.1. Radyoizotopik Saflık.....	22
3.5.7.2. Kimyasal ve Radyokimyasal Saflık.....	22
3.5.7.3. Radyoassay.....	23
3.5.7.4. Stabilite.....	23
3.5.7.5. Biyolojik Testler.....	23
3.5.8. Radyofarmasötiklerin Lokalizasyon Mekanizmaları.....	23
3.5.8.1. Dilüsyon.....	24
3.5.8.2. Difüzyon (Pasif Transport).....	24
3.5.8.3. Aktif Transport.....	24
3.5.8.4. Metabolizmaya Katılım.....	24
3.6. Nükleer Tıpta Kullanılan Cihazlar.....	24
3.6.1. Doz Kalibratörleri.....	25
3.6.2. Gama Kameralar.....	25
4. İYONİZE RADYASYONUN ZARARLI ETKİLERİ: SERBEST RADİKALLER.....	27
4.1. Serbest Radikal tanımı.....	28
4.1.1. Serbest Radikal Oluşumu ve Reaktif Oksijen Türleri.....	28
4.1.1.1. Süperoksit Radikali.....	28
4.1.1.2. HidrojenPeroksit.....	29
4.1.1.3. Hidroksil Radikali.....	30
4.1.1.4. Singlet Oksijen.....	31
4.1.1.5. Nitrik Oksit.....	31
4.1.2. Serbest Radikal Kaynakları.....	31
4.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri.....	33
4.1.3.1. Membran Lipitlerine Etkileri.....	33
4.1.3.2. Proteinlere Etkileri.....	33
4.1.3.3. Nükleik Asitler ve DNA' ya Etkileri.....	34
4.1.4. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	34
4.1.5. Serbest Radikaller ve Hastalıklar.....	34
5. EKLEM KIKIRDAĞI.....	36
5.1. Eklem Kıkırdağı nedir?.....	36
5.2. Eklem Kıkırdağının işlevi.....	36
5.3. Eklem Kıkırdağının Bileşimi.....	36
5.3.1. Kondrositler.....	37
5.3.2. Proteoglikan.....	37
5.3.3. Kollajen.....	37
5.4. Kıkırdağın Yapısı ve İşleyişi.....	38
5.5. Eklem Kıkırdağının Biyomekanik Özellikleri.....	39

5.5.1. Eklem Kıkırdağının Biyomekanik Davranışı.....	39
5.5.1.1. Kıkırdağın Gerilme Tepkisi.....	42
5.5.1.2. Eklem Kıkırdağının Basma Etkisine karşı Visko-elastikliği.....	42
6. MATERYAL VE YÖNTEM.....	43
6.1. Doku Seçimi.....	43
6.2. Dokuların deney için hazırlanması.....	43
6.3. Aletler ve Cihazlar.....	44
6.3.1. LR5K Plus Genel Çekme Testi Makinası	44
6.3.2. Sanayi Yapımı Cihaz ile Baskı Gerilimi Testi	44
6.3.3. Kullanılan Diğer Malzeme ve Cihazlar.....	45
6.3.4. Kullanılan Radyofarmasötik Maddeler.....	45
6.4. Metod.....	45
7. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	47
7.1. Işık Mikroskobu Görüntüleri.....	47
7.2. Deney Grupları Baskı Gerilimi Testi Osiloskop Görüntüleri.....	48
7.3. Deney Grafikleri	50
8. SONUÇ	53
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	63

ŞEKİLDİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Gama Kamera	26
Şekil 5.1. Eklem kıkırdağının tabakaları ve eklem kıkırdağındaki kondrosit düzeni	38
Şekil 5.2. Esneme Modülü Hesabında Kullanılan Değişkenler.....	41
Şekil 6.1. LR5K Plus Genel Çekme Testi.....	44
Şekil 6.2. Sanayi Yapımı Baskı-Gerilimi Cihazı.....	45
Şekil 7.1. Kontrol Grubu Sığır Eklem Kıkırdağı Işık Mikroskobu Görüntüsü (4x Objektif Faz Kontrast)	47
Şekil 7.2. Kontrol Grubu Sığır Eklem Kıkırdağı Işık Mikroskobu Görüntüsü(10x Objektif Faz Kontrast)	47
Şekil 7.3. Kontrol Grubu Sığır Eklem Kıkırdağı Işık Mikroskobu Görüntüsü(10x Objektif Faz Kontrast)	48
Şekil 7.4. Baskı Deneyi Kontrol Osiloskop Görüntüsü.....	48
Şekil 7.5. Baskı Deneyi Tc-99m Osiloskop Görüntüsü.....	49
Şekil 7.6. Baskı Deneyi MIBI Osiloskop Görüntüsü	49
Şekil 7.7. Kontrol Grubu Gerilim-Gerinim Grafiği.....	50
Şekil 7.8. Kontrol ve MIBI Grubu Gerilim-Gerinim Grafikleri.....	50
Şekil 7.9. Kontrol ve Tc-99m Grubu Gerilim-Gerinim Grafikleri.....	50
Şekil 7.10. Kontrol Gurubu Denge Durumu Grafikleri.....	51
Şekil 7.11. Kontrol-MIBI Gurubu Denge Durumu Grafikleri.....	51
Şekil 7.12. Kontrol-Tc-99m Gurubu Denge Durumu Grafikleri.....	51

ÇİZELGE DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Ortalama Radyasyon Dozuna Göre Hücresel Hasar Tipleri	10
Çizelge 3.1. Teknesyum-99m Özellikleri	18

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Atm	: Atmosfer
Bq	: Bequerel
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
¹¹ C	: Karbon
Cat	: Katalaz
Ci	: Curie
⁵⁷ Co	: Kobalt
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECM	: Ekstrasellüermatriks
¹⁸ F	: Flor
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
GAG	: Glikoz-amino-glikan
⁶⁷ Ga	: Galyum
GBq	: GigaBequerel
GPx	: Glutasyonperoksidaz
Gy	: Gray
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HA	: Hiyaluronan
Hg-201	: Civa
HNE	: Hidroksinonenal
I-123	: İyot
IGF-1	: İnsuline Growth Factor-1
IN-111	: İndiyum-111
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KeV	: Kilo elektron volt
KIT	: Kullanıma Hazır Materyal
^{81m} Kr	: Kripton
LET	: Lineer Enerji Transferi
MDA	: Malondialdehit
meV	: Milielektron Volt
MIBI	: Metoksiizobutilizonitril

mm	: Milimetre
⁹⁹Mo	: Molibden
MPa	: Megapaskal
MPS	: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
MR	: Manyetik Rezonans
¹³N	: Azot
NaCl	: Sodyum Klorür
NaI	: Sodyum İyodür
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
¹⁵O	: Oksijen
Pb-201	: Kurşun
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PG	: Proteoglikan
PUFA	: Poliansatüre Yağ Asitleri
R	: Röntgen
Ra	: Radyum
Rad	: Radiation Absorbed Dose
Rem	: Radyasyon Doz Eşdeğer Birimi
RNA	: Ribonükleik asit
⁸²Ru	: Rubidyum-82
SI	: Uluslararası Sistem
SOD	: Süperoksitdismutaz
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
Tb	: Biyolojik yarılanma süresi
Tc-99m	: Teknesyum-99m
Te	: Efektif yarı-ömür
²⁰¹Tl	: Talyum
US	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole
¹³³X	: Ksenon
α	: Alfa
B	: Beta
γ	: Gama

μCi : Mikroküri
 σ : Sigma
 ε : Epsilon

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Bazı Radyofarmasötiklerin Eklem Kıkırdak Mekanik Özelliklerine Etkisi

Nihal KUZU

**Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Ekrem Çiçek

Haziran, 2016

Nükleer tıp uygulamalarının her geçen gün daha fazla kullanıma geçmesiyle, radyofarmasötiklerin biyolojik etkilerinin anlaşılması büyük önem kazanmıştır. Eklem kıkırdağının damarı olmadığından zayıf onarım özelliklerine sahiptir. Bu çalışmada, teknesyum-99m ve teknesyum-99m MIBI'nin sıgır eklem kıkırdakları üzerine etkileri incelenmiştir. Örnekler erişkin sıgırların dizlerinden alınmıştır. Baskı gerilmelerinin hesaplanabilmesi için iki farklı mekanik deney uygulanmıştır. Birinci deneyde kıkırdak yüzeyi tek adımda 0,5 mm, ikinci tür deneylerde ise kıkırdak yüzeyi yedi adımda 0,7 mm yer değiştirmiştir. Baskı gerilmeleri birinci tür deneylerde baskı durumundan, ikinci tür deneylerde denge durumundan hesaplanmıştır.

Elde edilen sonuçlar nükleer tıpta kullanılan teknesyum-99m ve teknesyum-99mMIBI'nin eklem kıkırdak sertliğini azalttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Teknesyum-99m, teknesyum-99m MIBI, iyonize radyasyon, eklem kıkırdağı, baskı gerilmesi.

Hazırlanan bu Yüksek Lisans Tezi Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0359-YL-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

SUMMARY

M. Sc. Thesis

Some Radiopharmaceuticals Effects on Articular Cartilage Mechanical Properties

Nihal KUZU

Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Physics

Supervisor: Doç. Dr. Ekrem Çiçek

June, 2016

As the nuclear medicine practices have been increasingly used globally, therefore understanding the biological impacts of radiopharmaceuticals have become essential. Articular cartilage has poor impairment capabilities as it has no vascular tissue. In this study, effects of technetium-99m and technetium-99m sestamibi on bovine articular cartilage were investigated. Samples were taken from mature bovine patellae. Two different mechanical tests were applied to calculate compressive modulus. The cartilage surface compressed to get a total displacement of 0,5 mm with single step in the first set and 0,7 mm with seven steps in second set of tests. Compressive moduli were calculated from compressed position the in first set and equilibrium position in the second set of experiments. Our results show that technetium-99m and technetium-99m sestamibi reduced stiffness of articular cartilage.

Keywords: Technetium-99m, Technetium-99m sestamibi, ionizing radiation, articular cartilage, compressive modulus.

The present M.Sc. Thesis was supported by Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Projects Coordination Under the Project number of 0359-YL-16 .

1. GİRİŞ

Yaklaşık bir yüzyıl boyunca, çeşitli canlı türleri üzerine radyasyonun etkilerini inceleyen çok kapsamlı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Daha da özelleştirirsek yapılan birçok çalışma göstermiştir ki radyasyona maruz kalmak kemik için de oldukça zararlıdır. Hücreler radyasyona maruz kaldığında radyasyon enerjisi su molekülleri ile etkileşir ve serbest radikaller meydana gelir. Oluşan serbest radikaller hücre organellerinden özellikle DNA (Deoksiribo nükleik asit) ile etkileşir ve zararlı etkiler ortaya çıkar.

1.1. Kaynak Özetleri

X-ışınlarının 1895 yılında W.C. Roentgen tarafından keşfedilmesinden çok kısa bir zaman sonra, iyonize radyasyonun insan dokusu üzerine zararlı etkilerinin olabileceğini gösteren klinik etkiler görülmeye başlamıştır.

Tespit edilmiş ilk radyasyon yaralanması 1896'da Emile Grubbe'in çalışır haldeki bir Crooke tüpünü kaldırmasından dolayı ellerinde meydana gelen yanıklardır. Bilinen ilk radyonuklid kazası ise yine 1896'da radyoaktivite keşfini yapan Bequerel'in radyum test tüpünü yelek cebinde unutmasıyla göğsünde yanıkların meydana gelmesidir (Yülek, 1992).

X-ışınlarının meydana getirdiği ilk kanser vakasıyla alakalı rapor 1902 yılında yayınlanmıştır. O yıllarda X-ışınlarına fazla maruz kalınması ile önemli cilt reaksiyonlarının olduğu, vücuttaki saç ve kılların döküldüğü bilinmekteydi. Daha sonraları X-ışınlarına fazla maruz kalmanın sadece cilt üzerinde değil, vücut organları üzerinde de sistematik tahribat meydana getirdiği anlaşılmıştır (Yıldız vd., 2003).

Radyoaktif bir madde olan radyumun iç radyasyon tehlikesi ilk kez 1920 yılında New Jersey'de bir saat fabrikasında çalışan işçi kızlarda, fosforlu saat rakamını radyumlu boya ile boyamaları sonucu görülmüştür (Yülek, 1992).

1939'da nükleer fisyonun keşfedilmesi ve bunun üzerine askeri amaçlı kullanılmaya başlanmasıyla araştırmalar çok büyük bir hız kazanmış, insanın kendisini ve çevreyi iyonize radyasyonun zararlı etkilerinden koruyabilmesi için biyolojik etkilerinin iyi anlaşılması gerektiği ortaya çıkmıştır (Bayhan, 1994).

Radyasyonun kullanım alanları yaklaşık bir yüzyıl boyunca araştırılmış, radyasyonun etkilerinin çeşitli canlı türleri üzerindeki etkilerini inceleyen çok kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmalar yapılırken, zararlı etkilerin sadece insan üzerine

değil, bitki ve hayvanların üreme hücrelerine de etkili olduğu ve sonuçlarının sonraki nesillere aktarılabilceği anlaşılmıştır.

İlk kez 1954 yılında, oksijenin biyolojik sistemlerde görülen zehirli etkilerinin oksijenin bazı reaktif türlerinden dolayı oluştuğu ileri sürülmüştür. Günümüzde, oksijenin canlılar üzerindeki toksik etkisinin oksijenin vücutta reaksiyona girmesi sırasında oluşan reaktif türlerden kaynaklandığı ortaya çıkarılmıştır (Akkuş, 1995; Çiçek, 2005).

Radyasyon etkisiyle biyolojik etkinin başlangıcında su molekülünün parçalandığını görürüz. Su molekülü parçalandığında, hidroksil radikali açığa çıkar (Bayhan, 1994).

Hidroksil radikali radyasyonun etki etmesi üzerine oluşan, serbest radikallerin en önemlisidir. Bundan sonra hidroksil radikalının oluşturduğu radikaller membran lipitlerine saldırır ve membran moleküllerinin akışkanlığını, geçirgenliğini ve yapısını bozan bir zincir reaksiyonun başlamasına sebep olurlar (Archer ve Wills, 1973; Çiçek, 2005).

İyonize radyasyon absorblama dozlarına ve ışınlamanın sürekliliğine bağlı olarak canlı hücrelerde birçok değişikliklere neden olurlar. İyonize radyasyonun etki etmesi ile oluşan serbest radikaller nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlar gibi hücrede bulunan makromoleküllere zarar verirler (Sies, 1986).

1967 yılında Kolar vd. radyasyonun kıkırdak dokuya etkilerini araştırmışlardır. Kolar vd. özellikle radyasyon tedavisi sonrası kalça eklemlerinde oluşan semptomlar üzerine araştırmalarını yoğunlaştırmışlardır (Kolar vd.,1967).

2005 yılında Baxter vd. ile 2010 yılında Willey vd. yaptıkları çalışmalarda iskelet dokusuna iyonize radyasyon uygulanmasının, iskelet sisteminin yapısal bütünlüğünde belirgin bir azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (Baxter vd., 2005; Willey vd., 2010).

1996 yılında Konski and Sowers ile 2004'te Luxton ve diğerleri; tümör tedavisi için uygulanan radyasyon terapisi süresince, kansersiz normal iskelet sistemindeki eklemlerin oldukça sağlam olduğunu gözlemlemişlerdir (Konski ve Sowers, 1996; Luxton vd., 2004). Damron ve diğerleri 2008'de, Kwon vd. 2008'de, Pritchard vd. 2010'da, Jia vd. 2011'de, Alwood vd. 2012'de yaptıkları çalışmalarda uygulanan çeşitli dozlarda γ ışınlarının IGF-1 faktörü ile veya onsuz, kemiğin içeriği ve yapısı ile kıkırdağın büyüme tabakasındaki tahribatlarını incelemişlerdir (Damron vd., 2008; Kwon vd., 2008; Pritchard vd., 2010; Jia vd., 2011).

Hugenberg 1989'da, Jikko 1996'da, Cornelissen 1996'da uygulanan X-ışınlarının çeşitli kıkırdak tiplerindeki fonksiyonel matriks üretimine ve matriksin metabolizmasına etkilerini incelemişlerdir. Olgun eklem kıkırdağı, yüksek çoğalma kapasitesi ile diğer dokularla benzer özellikler gösterdiğini belirtmişlerdir. Eklem kıkırdağı hücrelerindeki

radasyon direnci miktarını incelemişlerdir. Hugenberg, uygulanan direk radasyon, matriks üretimi üzerinde etkili veya öldürücü olduğu için; radasyon sinovektomi yöntemi gibi iyileştirici amaçlarla eklem kıkırdağına uygulanan radasyonun, işlevsel ve hücrenel sonuçlarını incelemiştir (Hugenberg, 1989; Cornelissen, 1996; Jikko, 1996).

Cornelissen 1996'da, Hiranuma 1996'da, Margulies 2006'da, Damron 2008 ve 2009'da yaptığı çalışmalarda görmüşlerdir ki radasyon tedavisi alan pediatrik hastaların kıkırdak matriks metabolizmasına olan etkilerin yanında, kemik büyümesinde de eksiklikler görülmüşdür (Cornelissen, 1996; Hiranuma, 1996; Margulies, 2006; Damron, 2008; 2009). Tüm bu yapılanların sonucunda matriks metabolizmasına radasyonun etkileri anlaşılamamıştır. Ancak insana uygulanan radasyondan sonra eklemlerde oluşan hastalıklara radasyonun katkısını anlamak mümkün olmuştur.

Kıkırdak dokunun mekanik özellikleri birincil olarak matrikste bulunan PG molekülleri ve tip II kollajen lifler tarafından belirlenir (Leong vd., 2010). Negatif yüklü GAG (Glikoz-amino-glikan) molekülleri kovalent bir şekilde PG moleküllerine bağlıdır ve su tutma özelliği ile uygulanan baskıya dayanır (Torzilli vd., 1997; Yoo vd., 2011). Kıkırdaktaki PG miktarının azalması, baskıya dayanıklılığı düşürür. Bu da osteoartrit gibi eklem hastalıklarına sebep olur (Goldring ve Marcu, 2009; Loeser, 2009; Yin vd., 2009).

Radasyon uygulamaları ile eklem hastalıklarının dolaylı olarak oluşumu hakkında çok az çalışma varken, eklem kıkırdağının mekanik özelliklerini radasyon uygulamasından sonra direk belirleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır. Ancak yakın zamanda denekler üzerinde yapılan çalışmalar, fare ve domuzların eklem kıkırdağının yüzey mekanik özelliklerinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (Lindburg vd., 2011). Radasyon uygulamasına bir cevap olarak eklem kıkırdağında zayıflama, özellikle matriks metabolizmasındaki değişim, eklemden topyekün bir aşınmaya sebep olmaktadır. Oeffinger ise yetişkinlerdeki radasyon tedavisindeki radasyonun zararlarının, çocuklardaki kadar etkili olmadığını söylemiştir (Oeffinger, 2006).

Eklem kıkırdağının hücrelerarası maddesi olan ECM, çok önemli fizyolojik fonksiyonlar içermesinden dolayı dokunun mekanik özelliklerini belirler. Kıkırdak birincil olarak proteoglikan ve tip II kollajenin bileşiminden oluşan kaygan bir birleşim bölgesidir (Halonen vd., 2013; Çiçek, 2016). Eklem kıkırdağının mekanik özelliklerini belirlemesinin yanında ikincil olarak doku bütünlüğünü sağlamada da kritik bir role sahiptir (Leong vd., 2010; Çiçek, 2016).

Eklem kıkırdağı baskı durumu gibi, kollajen mikroyapısındaki en ufak bir değişim, kıkırdağın anizotropi özelliği sayesinde mekanik özellikler değişir ve o bölgeye yayılır

(Xia vd., 2008; Çiçek ve Arıkanoglu, 2014; Çiçek, 2016). Statik yükleme süresince proteoglikanlar kıkırdak yapıdaki değişimlere direnirler (Mow vd., 1984; Korhonen vd., 2003; Halonen, 2013; Çiçek, 2016). Derinliğe bağlı proteoglikan içeriği kıkırdağın gerilme tepkisini belirler. Kıkırdak matriksindeki proteoglikan içeriğinin azaltılması baskıya karşı dayanıklılığı düşürür ve osteoartirit gibi eklem rahatsızlıklarını doğurur (Goldring vd., 2009; Willey vd., 2013; Çiçek, 2016).

İyonize radyasyon uygulandığında, iskelet dokusunda yapısal bütünlüğü azaltan önemli ve kalıcı sorunlara sebep olmaktadır (Baxter, 2005; Çiçek, 2016).

Literatürde radyasyonun eklem kıkırdağı üzerine etkileriyle ilgili çok fazla bilgi bulunmamakla birlikte, kanser tedaviler veya mesleki radyasyon uygulamaları sonucu eklemlerde oluşan hasarı belirten birçok rapor bulunmaktadır (Willey vd., 2013; Çiçek, 2016).

Radyasyonun, kıkırdak dokuya etkileri konulu çalışmalar daha çok hücreler üzerine odaklanmıştır. Ekstrasellülmatriks denilen hücrelerarası maddeye çok dikkat edilmemiştir (Baxter vd.,2005; Çiçek, 2016). İnsan ve domuzların kondrositleri üzerinde yapılan çalışmalarda, proteoglikan sentezindeki azalmanın kıkırdak zayıflamasında veya azalmasında önemli bir radyasyon etkisi olduğu belirlenmiştir (Willey vd., 2013).

Shepherd ve Seedhom 1997-1999'da yapılan bir çalışma ile ve Çiçek 2016'da yaptığı çalışmada X-radyasyon uygulamasının eklem kıkırdağının mekanik özelliklerini nasıl etkilediğini baskı gerilimi testi uygulanarak araştırmış ve uygulanan X-ışınlarının kıkırdak dokunun yumuşamasına sebep olduğunu göstermiştir (Shepherd ve Seedhom, 1997; 1999; Çiçek, 2016).

Martinho vd. rekonstraktif cerrahi amacıyla dondurulmuş veya gliserol içinde saklanmış kıkırdak dokuların iyonize radyasyon yoluyla sterilizasyonu için uygulanması gereken en iyi doz hakkında çalışmışlardır (Martinho vd., 2013).

Mavrogenis vd. radyasyonun kemik ve eklem kıkırdağındaki yan etkilerini araştırmış, FTIR spektroskopisini kullanarak sağlıklı ve ışınlanmış dokuların yapıları arasında karşılaştırmalar yapmışlardır (Mavrogenis vd., 2015).

2. RADYASYON

2.1. Radyasyonun tanımı ve çeşitleri

Elektromanyetik radyasyon; enerjinin, elektrik ve manyetik alan dalgaları şeklinde bir formudur. Çoğu kişi radyasyonu iyonize radyasyon olarak bilir. Ancak tüm radyasyon çeşitleri iyonize değildir. İyonize olmayan radyasyon türleri termal radyasyon, radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızılötesi ışık, görünür ışık ve morötesi ışığın bir kısmıdır. Bu radyasyon çeşitleri genelde uzun dalga boyuna sahiptir ve enerjisi iyonize olmak için yeterli değildir.

2.1.1. İyonize Radyasyon Kaynakları

İyonize radyasyonun dört çeşidi vardır: alfa parçacıkları, beta parçacıkları, gama ve X-ışınları ve nötronlar.

2.1.1.1. Alfa Parçacıkları

Alfa parçacıkları, 2 proton ve 2 nötrona sahiptir (Mettler ve Upton, 2008; Lindburg, 2012). Alfa parçacıkları çok fazla enerjiye sahip olduklarından dolayı iyonize radyasyonun en etkili halidir. Vücuda nüfuz aralığı oldukça sınırlı olduğu için çok zararlıdır. Alfa parçacıkları hava tarafından dağıtılmadan önce ancak çok az miktarda (cm) ilerleyebilirler ve eğer deriye temas ederse muhtemelen üst deri onu emer. Hatta alfa parçacıkları solunum veya sindirim yolu ile alınırsa dokuda ağır tahribata sebep olur.

2.1.1.2. Beta Parçacıkları

Beta parçacıkları daha küçüktürler ve alfa parçacıklarının yarısı kadar elektrik yüküne sahiptirler. Buna rağmen betalar, alfa parçacıklara göre çok daha fazla nüfuz etkisine sahiptirler. Bu da onlara insan derisinde 1-2 cm ilerleme özelliği verir. Beta parçacıkları, deriyi tahrip edebilirler ancak kemiğin iç kısımları gibi daha derindeki dokulara ulaşamazlar. Kalın plastik veya alüminyum tabakaların, beta parçacıklarını emme ve tutma kabiliyetleri yüksektir (Lindburg, 2012; Martin v.d., 2012).

2.1.1.3. Gama Işınları ve X-Işınları

Gama ışınları ve X-ışınları kütesiz olmaları ve yük taşımamaları gibi benzer fiziksel özelliklere sahiptirler (Mettler ve Upton, 2008; Lindburg, 2012). Aralarındaki fark ise Bunların oluşum şekilleri yani kaynaklarıdır. Gama ışınlarının kaynağı çekirdek, X-

ışınlarının kaynağı ise elektronlardır. Ancak ikisinin de girişkenliği yüksek olduğu için, vücut için ikisi de zararlıdır. Gama ve X-ışınlarından tamamen korunmak için kalın tabakalar halindeki kurşun veya çelik malzemeler gerekmektedir (Lindburg, 2012; Martin v.d., 2012).

2.1.1.4. Nötronlar

Nötronlar çekirdek içinde dururken oldukça kararlı olmalarına rağmen, serbest nötronlar oldukça kararsız ve radyoaktifirler (Lindburg, 2012; Martin v.d., 2012). Nötronlar nükleer füzyon ve fisyon sırasında orijinal çekirdeklerine bağlanırlar. Nötronlar da, yüksek girişkenliklerinden dolayı, onlar kadar olmasa da, gama ve X-ışınları gibi zararlıdır.

2.1.1.5. Diğerleri

Uzayda kendine has özelliklere ve kaynaklara sahip ışın türleri vardır. Bunlar uzaydaki patlamalardan dolayı, astronotların maruz kaldıkları galaktik kozmik ışınlar ve güneşten kopan parçacıklar gibi kaynağı çeşitlilik gösteren zararlı radyasyonlardır (Miroshnichenko, 2010; Lindburg, 2012). Uzaydaki bu ışınlar beta parçacıkları, protonlar ve yüksek enerji ve yüke sahip parçacıklar içerir. Bu nedenle X ve gama ışınlarından daha zararlı etkilere sahiptirler (Smith, 1997; Lindburg, 2012).

2.2. Radyasyon Ölçüm Birimleri

Birçok radyasyon ölçüm birimi vardır. Ancak dört temel iyonize radyasyon ölçü birimi bulunmaktadır: Aktivite, ışınlanma düzeyi, soğurulan doz miktarı, doz eşdeğeri.

2.2.1. Aktivite

Temel radyasyon ölçüm birimidir. Tekrarlayan zaman aralıklarında maddenin kaç atomunun bozunduğunu ölçme esasına dayanır yani birim zamandaki bozunma sayısıdır. Aktivitenin birimi Curie (Ci)'dir. Bir Ci, bir gram 226 Ra atomunun aktivitesine eşittir. SI birim sisteminde ise aktivite birimi Becquerel (Bq)'dir. Bir Becquerel bir saniyede bozulan çekirdek miktarı olarak tanımlanır. Dolayısıyla Bq birimi s^{-1} dir. Aradaki bağlantı:

1 Ci=37 GBq olarak verilir.

2.2.2. Işınlanma Düzeyi

Diğer bir radyasyon birimi ışınlanma düzeyi yani maruziyettir. Işınlanma düzeyi ise radyasyon kaynağının, etkilediği maddeyi iyonlaştırabilme yetisi olarak tanımlanır. Klasik birimi Röntgen (R)'dir. SI birimi coloumb/kilogram (C/kg)'dir.

1 C/kg=3876 R olarak verilir.

2.2.3. Soğurulan Doz

Soğurulan doz ise sonucusudur. Vücut tarafından emilen radyasyon miktarı olarak tanımlanır. Başka bir deyişle radyasyon enerjisinin iyonize olması dolayısıyla enerji olarak karşılığıdır. Birimi rad (radiation absorbed dose)'dir. SI'de ise birimi Gray (Gy)'dir.

1Gy=100 rad'dır.

2.2.4. Doz Eşdeğeri

Radyasyon dozu ölçümleri iki şekildedir: Fiziksel ölçüm, emilen doz miktarı olarak; biyolojik ölçüm ise eşdeğer doz miktarı olarak adlandırılır. Emilen doz karşılaştırılırken rad ve gray kullanılır. Ancak SI birim sisteminde emilen dozlar için, her bir kg maddenin absorbladığı bir joule enerji olarak tanımlanan, Gray kullanılmaktadır. Son olarak doz eşdeğerliği, absorbe edilen doz miktarını hesaplar ve yayılan radyasyonun çeşidinin biyolojik etkileri ile ilgilenir.

2.3. İyonize ve İyonize Olmayan Radyasyonun Etkileri

İyonize olmayan radyasyon, iyonize radyasyondan daha tehlikesiz gibi düşünülse de, bazı iyonize olmayan radyasyon tipleri iyonize radyasyon tahribatına sebep olarak gösterilmektedir. Örneğin iyonize olmayan morötesi ışık (UV), hücre DNA'sının kimyasal bağlarını değiştirerek önemli bir tahribata sebep olmaktadır. UV ışığı insanlar için çevresel bir kanserojen faktör olarak düşünülmekte, özellikle de cilt kanserinin önemli bir sebebi olarak kabul edilmektedir (Matsumura ve Ananthaswamy, 2004; Lindburg, 2012).

İyonize olmayan radyasyon tiplerinin çoğunun sağlığa etkileri ihtilafıdır. Örneğin bazı çalışmalar cep telefonları tarafından yayımlanan bu radyasyonun bir dereceye kadar zararlı olduğunu söylerken, bazıları ise hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir (Lindburg, 2012; Leitgeb, 2012).

İyonize radyasyon, bir atomun yörüngesine kuvvetlice bağlanmış bir elektronu sökebilme kabiliyetine sahiptir (Mettler ve Upton, 2008; Lindburg, 2012).

2.4. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Radyasyon biyolojik dokularda, genellikle kötü etkileri ve öldürücülüğü ile bilinir. Bunun sebebi kimyasal bağları değiştirmesi, DNA, RNA gibi hücre için hayati önem taşıyan moleküler yapıların yapısını değiştirmesinden kaynaklanır. İnsanlar çok yüksek dozda radyasyon zehirlenmesine maruz kaldıklarında bu, kusmaya, sinirsel ve kardiyovasküler rahatsızlıklara veya ölüme sebep olabilir. Radyasyona maruz kalmak artan kanser riski ve bazı dokuların daha hassas olması gibi nedenlerle de birleşebilir. Örneğin eritrositler, epitel hücreleri hassas hücrelerdir. Bu da biyolojik etkiyi daha da artırır.

2.4.1. Radyasyon Hasarını Belirleyen Faktörler

2.4.1.1. Radyasyon Tipi

Lineer enerji transferi (LET), bir radyasyonun birim yol boyunca meydana getirdiği iyonizasyon ve ortama transfer ettiği enerji miktarına verilen isimdir (KeV/ μ .m). X ve gama ışınları düşük, alfa ışınları, nötronlar yüksek LET'e sahip radyasyonlardır. LET değeri arttıkça

radyasyonların organizma üzerindeki etkisi de artmaktadır. Nötronlar gibi girici ve yüksek lineer enerji transferine (LET) sahip radyasyon ile alfa parçacıkları gibi dokuda kısa menzilli yüksek LET'e sahip radyasyonlar, düşük LET'li radyasyonlara göre birim soğurulmuş doz başına daha fazla hasara neden olmaktadır (Prasad, 1995; Çiçek, 2005).

2.4.1.2. Radyasyonun Alımı ve Doz Oranı

Aynı miktar radyasyon tek dozda alındığında, aralıklı dozlar şeklinde alındığından çok daha fazla hasara yol açmaktadır. Düşük dozdaki radyasyonun oluşturduğu etki başlangıçta küçüktür ve hemen onarılabilir, oluşabilecek ardışık hasarlar bu şekilde ortadan kaldırılabilir. Örneğin DNA daki tek zincir kırığı bir saatte onarılabilir ancak çift zincir kırığının onarımı çok daha zordur ve zaman alır. Bu bakımdan radyasyon dozunun düşük olması ve dozların uygulanma aralıklarının arttırılması organizmayı daha dirençli yapabilir (Elgazzar, 2001; Çiçek, 2005).

2.4.1.3. Ortam Isısı

Ortam ısısı arttırıldıkça veya arttıkça hücrelerin radyosensitivitesi artar. Ancak radyasyonla oluşan kromozomal değişiklikler düşük ısıda daha fazla meydana gelir. Bunun nedeni düşük ısıda DNA onarımının durmasıdır.

2.4.1.4. Radyosensitivite

Bütün hücreler radyasyondan etkilenir ancak, normal hücreler ile onların tümörlerinin radyasyona karşı hassasiyetleri değişiktir. Zamanla veya hızla gelişen hücrelerin, hücre hareketleriyle bağıntılı olarak farklı hassasiyetleri vardır. Hassasiyet mitoz bölünme oranı veya hücre olgunluğuna bağlı olarak değişir. Kan yapıcı hücreler radyasyona karşı çok hassas olurken adale ve paratiroid hücreleri radyasyona karşı çok dayanıksızdır. Bir hücrede genel olarak çekirdek, sitoplâzmaya göre çok daha fazla radyasyon hassasiyetlidir (Elgazzar, 2001; Çiçek, 2005).

2.4.1.5. Hücrelerin Tamir Kapasitesi

Bazı hücreler iyonlaşmış radyasyonla oluşan hasarın onarılması bakımından, diğer hücrelere göre daha yüksek kapasiteye sahiptirler. Dolayısıyla aynı dozdaki radyasyonun farklı hücrelere biyolojik etkileri farklıdır.

2.4.1.6. Radyasyonun Neden Olduğu Hücre Hasarı

Hücrede onarılma ihtimali yüksek olan tüm hasarlar az öldürücüdür ve tedaviyle onarılabirler, kalıcı olan hasarlar ise öldürücüdür. Hücre çekirdeği stoplazmada bulunan yapılardan daha radyosensitiftir. Radyasyon uygulandıktan sonra görülen nükleer değişiklikler, nükleer zarın şişmesi ve kromatin materyallerin bozulması olarak görülür. Sitoplâzmada ise şişme, vakuolizasyon, mitokondrinin parçalanması, endoplazmik retikulum ve polisom sayısında azalma gibi olaylar karşımıza çıkar. Radyasyon miktarına göre, hücresel hasar tipleri değişir (Ward, 1998; Çiçek, 2005). Çizelge 2.1.'de hasar tipleri doz miktarına bağlı olarak verilmiştir.

Çizelge 2.1. Ortalama radyasyon dozuna göre hücresel hasar tipleri (Elgazzar, 2001)

Doz (rad)	Hasar Çeşiti	Yorumlar
1-5	Mutasyon (Kromozomsal sapma,gen hasarı)	Kromozom kırılmaları onarılabilir.
100	Mitotik gecikme, hücre fonksiyonlarında yavaşlaması	Onarılabilir
300	Sürekli mitotik yavaşlama, hücre fonksiyonlarının bozulması	Bazı fonksiyonlar onarılabilir. Bir veya daha fazla bölünme olabilir.
>400-1000	İnterfaz ölümü	Bölünme yok
50000	Ani ölüm	Bölünme yok. Proteinler pıhtılaştır.

2.5. Radyasyonun Erken Etkileri

Radyasyon tedavisi muhtemelen tedaviden hemen sonra görülebilecek yan etkilere sahiptir. Bunlar yorgunluk, bulantı ve kusma, ishal, ağrılı işeme, kuru ve kaşıntılı cilt ve saç dökülmesidir (Lindburg, 2012). Buna ek olarak iyonize radyasyon cilt yanıklarına sebep olabilir. Bu yan etkiler birkaç hafta sonra azalır ve saçlar yeniden çıkar.

2.6. Radyasyonun Sonraki Etkileri

Radyasyonun yukarıda belirtilen yan etkileri hemen ortaya çıkarken bazı etkileri de zamanla ortaya çıkar ve kalıcı problemlere sebep olur (Stone v.d., 2003; Lindburg, 2012). Bazı çalışmalar radyasyonun uygulandıktan 20-30 yıl sonraki yan etkilerini gösterir (Eifel v.d., 1995; Johansson v.d., 2000; Lindburg, 2012). Doku körelmesi, fibrosis, ölümler, damar tahribatları; akciğer, karaciğer, cilt ve böbrek dokularında meydana gelen hasarlarla ilişkilendirilmektedir (Zhao ve Robbins, 2009; Lindburg, 2012). Meydana gelen hasarın tüm mekanizması iyi anlaşılmasa da, radyasyonun sonradan ortaya çıkan yan etkilerinin kalıcı oksidatif strese ve iltihaplanmaya neden olduğuna inanılmaktadır.

2.7. Tıbbi Prosedürlerden Radyasyona Maruz Kalma

Akciğer grafisinde (röntgen çekiminde) 0,01- 0,02 rem radyasyon dozu göğüs kafesine verilmektedir. Bir nükleer tıp tetkiki genel olarak tüm vücudu ortalama 0,3 rem

radasyona maruz bırakır. C-14 üre nefes testinden vücuda emilen edilen doz 1 saatlik uçuştan alınan doza eşittir. Tıbbi uygulamalardan dolayı alınan radyasyon düzeylerinin kayda değer biyolojik etkileri bu güne kadar görülmemiştir. Hatta son zamanlarda olumlu sağlık etkinliklerinin olduğuna işaret edilmiştir, örneğin düşük düzeyde radyasyona maruz kalan bireylerde kanser ve buna bağlı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir (Cohen, 1995; Elgazzar, 2001; Çiçek, 2005).

2.8. Radyasyon Kaynakları

Radyoaktif bir dünya içinde yaşadığımız için doğal ve yapay radyasyonların etkisi altında bulunmaktayız.

Doğal radyasyon insanların katkısı olmaksızın oluşan radyasyonlardır. Dış ve iç kaynaklı olabilirler. Dış kaynaklı olanlar kozmik ışınlar ve yeryüzündeki kayalar ile toprakların yapısında bulunan radyoaktif elementlerin yaydığı radyasyonlardır. İç kaynaklı olanlar ise canlıların vücudunda doğal olarak bulunan potasyum-40 ve karbon-14 gibi maddeler ile radon gazı gibi radyoaktif izotopların yaydığı radyasyondur.

Bireylerin doğal radyasyondan aldıkları doz oranı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılıklar gösterir. Deniz seviyesinden yükseklik arttıkça kozmik ışınlardan alınan doz oranı da artar.

Yapay radyasyon insan aktiviteleri sonucu çevreye ilave olan radyoaktif maddeler nedeniyle oluşur. Yapay radyasyonlar tıp, endüstri, sterilizasyon, gıda korunması ve tarım gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Nükleer silahlar ve nükleer santral kazaları ile dünyadaki radyoaktivite düzeyleri insanlar tarafından artırılmaktadır (Göksel, 1973; Yıldız ve Çiçek, 2004).

3. NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

3.1. Nükleer Tıp Tarihçesi

Tıbbın, radyoaktif element kullanarak insan hastalıklarının tanı ve tedavisi ile uğraşan dalına nükleer tıp denir. Nükleer tıp oldukça yeni bir tıp dalıdır ancak tarihçesi 1800'lü yılların başında İngiliz kimyager John Dalton'un atom teorisini ortaya atmasına, Alman W. C. Röntgen'in 1895'de X-ışınlarını bulmasına ve 1928'de Amerika'da Ernest Lawrence'ın siklotronu yapmasına kadar gitmektedir (Yıldız vd., 2003; Çiçek, 2005).

Nükleer Tıp uygulamalarının önemli adımlarından birini Irene Juliot ve Frederic Curie'nin 1934 yılında yapay radyoaktifliği bulması oluşturmaktadır. Bu tarihten sonraki gelişmeler aygıtların da yapılmasıyla hızlanmış ve günümüzdeki göreceli yaygınlığa ulaşmıştır. Aygıtlardaki gelişmeler, farmasötik teknolojisindeki gelişmeler ve biyomedikal problemlerin daha iyi anlaşılması hiç şüphe yoktur ki bu süreçte önemli bir yer tutmaktadır. Ancak 1930-1940'lı yıllara oranla günümüzdeki Nükleer Tıp uygulamalarında tanı ve tedavi amacıyla kullanılacak radyonüklid tür ve sayısındaki artışı yüzlerle ifade etmek mümkündür ve bu artış genel tıp uygulamalarında da büyük bir olumlu etki oluşturmaktadır (Bayhan, 2001; Çiçek, 2005).

Halen nükleer tıp görüntülemelerinde çokça kullanılan radyoaktif olan teknesyum yapay olarak 1937 yılında üretilmiş, 1965 yılından sonra da ticari üretim, dağıtım ve kullanıma geçilmiştir. Takip eden yıllarda ise karaciğer-dalak ve beyin görüntülemelerinde kullanılan radyoaktif ajanlar bulunmuş, nükleer tıp günümüze kadar süren hızlı gelişmesine başlamıştır.

Nükleer tıp, 20. yy'ın 3. çeyreğinde çok hızlı bir gelişme göstermiş ancak radyolojide kesit görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkması ile bir yavaşlama dönemine girmiştir. Ancak radyolojide BT (Bilgisayarlı tomografi), US (Ultrasonografi) ve MR (Manyetik rezonans) gibi kontrast ve uzaysal çözünürlüğüne gittikçe daha üst seviyelere taşıyan görüntüleme yöntemlerinin daha çok anatomiye dayalı olması, nükleer tıpta fizyolojiye (fonksiyona) dayalı görüntülerin ağırlık kazanarak öneminin yeniden açığa çıkarak atağa geçmesine neden olmuştur. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ve PET (Pozitron emisyon tomografi) gibi metotların ortaya çıkışı, radyolojinin yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerini, nükleer tıbbın aynı hassasiyetteki fonksiyonel görüntüleri ile birleştirerek insan vücudu hakkında daha fazla bilgi elde etmemizi sağlamıştır. Ayrıca bilgisayardaki gelişme, diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi nükleer tıp'ta da yeni buluşlara zemin hazırlamıştır. Bunların

başında modern sayım cihazlarının çeşitli şekillerde hesaplama özelliği ve buna bağlı olarak kalitatif ve kantitatif çalışmalar yapabilmesi gelmektedir. Bu çalışmalar çoğu zaman renkli görüntüler ve üç boyutlu görüntü çalışmaları ile beraber değerlendirilerek çok daha iyi tanı ve tedavilere olanak sağlamıştır (Demir, 2000; Yıldız vd., 2003; Çiçek, 2005).

İstenilen radyofarmasötik ve aygıt bulunabilirse bütün biyomedikal bilinmezlerin ortaya çıkarılmasının mümkün olduğu teorik anlamda ifade edilmektedir. Nükleer tıbbın dünyadaki öncülerinden A.B.D. Johns Hopkins Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Henry Wagner Jr. moleküler tıp alanındaki gelişmelerin üzerine “moleküler tıp ve genetik ile klinik uygulamalar arasındaki köprünün sadece nükleer tıp ile oluşturulabileceği” açıklamasında bulunmuştur (Bayhan, 2001; Çiçek, 2005).

3.2. Nükleer Tıpta Sıklıkla Kullanılan Terminolojik Kavramlar

i. **Sintigrafi:** Nükleer tıpta görüntü elde etmek için yapılan işlemdir.

ii. **Radyofarmasötik:** Nükleer tıpta hastalara enjeksiyon, ağızdan vs. çeşitli yollarla verilebilen çok az miktarlarda radyoaktif madde içeren ve amaca uygun olarak bu radyoaktif maddeye bağlanan organik veya inorganik kimyasal bileşiklerin kombinasyonu yolu ile hazırlanan maddelere radyofarmasötik denilir.

iii. **Planar Yöntem:** Nükleer tıpta çekilen filmler eğer tek düzlemde ve iki yönde çekiliyorsa planar yöntem adı verilir.

iv. **Spect:** Hedef organın çevresinden 180° veya 360° lik açı boyunca görüntüler alınır. Çekim yapıldıktan sonra bilgisayar yardımıyla ham görüntüler işleminden geçirilir. Bu yöntemde çekilen organlar üç boyutlu olarak incelenebilmektedir.

v. **Pet:** Çekim sırasında kullanılan radyoaktivite pozitron yayan ışınlardır. Diğer kısımları spect gibidir (Bayhan, 2002; Yıldız vd., 2003; Çiçek,2005).

3.3. Nükleer Tıbbın Kullanım Alanları

i. Kalp Uygulamaları

ii. Nörolojik Uygulamalar

iii. Böbrek Uygulamaları

iv. Onkolojik Uygulamalar

v. Ortopedik Uygulamalar

vi. Akciğer Uygulamaları

3.4. Nükleer Tıp Tetkikleri

En sık yapılan nükleer tıp teknikleri şunlardır:

- i. Tc-99m tiroid sintigrafisi
- ii. DTPA böbrek sintigrafisi
- iii. DMSA böbrek sintigrafisi
- iv. Kemik sintigrafisi
- v. Myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)
- vi. ²⁰¹Tl- Myokard perfüzyon sintigrafisi
- vii. Beyin perfüzyon sintigrafisi
- viii. Mide boşalma sintigrafisi
- ix. Meckel sintigrafisi
- x. Hepatobilier sintigrafisi
- xi. Akciğer perfüzyon sintigrafisi

3.5. Radyofarmasötikler

Nükleer Tıp uygulamalarının amacı, yapay radyonüklidleri kullanarak insan organizmasını araştırmak, hastalıklara tanı koyabilmek ve tedavi etmektir. Tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif maddelere radyofarmasötik adı verilir. Şu anda nükleer tıpta radyofarmasötiklerin % 95'i tanı, % 5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Radyofarmasötik maddelerin çoğu işaretli bileşiklerdir. Yani radyoizotop ile biyoaktif bir bileşenin (KİT) kombine edilmesi ile oluşturulmuştur. KİT'ler uygun koşullar sağlandığında uzun süre depo edilebilirler. Sadece radyonüklid içeren radyofarmasötikler de vardır. İşaretli bileşik durumundaki radyofarmasötiğin iki bileşeni vardır. Bunlar, radyonüklid ve farmasötik kısımlarıdır. Bu iki bileşen özel koşullarda birleştirilerek (işaretleme ile) radyofarmasötik oluşturulur. Farmasötik kısmı yani biyoaktif ajan kısmı seçilen organda lokalize olma (yerleşme) özelliğine uygun olacak şekilde tercih edilir. Radyoaktif kısım ya da radyonüklid bileşen yerleşme sağlandığı oranda ışımaya yapar ve deteksiyon imkanı sağlar. Yani radyofarmasötiğin ilgili organdaki miktarı ve davranışı hakkında bilgi edinmemizi sağlar.

3.5.1. Biyoaktif Bileşenin Seçimi

Uygun bir radyoizotopla işaretleme yapıldıktan sonra, onu vücutta istenilen hedefe götürecektir, istenilen incelemeye uyumlu biyolojik davranışı olan bir madde seçilir. Bu madde vücudun istenen bölgesinde lokalize olmalıdır. Bu sayede hedef olan bölge veya

organa göre diğer dokulardaki radyasyon hasarının düşük ve sintigrafik ayrımın kuvvetli olması sağlanır. Biyoaktif bileşenin davranışı sintigrafik incelemeye olanak verdikten sonra, radyoaktivite vücuttan mümkün olan çabuklukla atılabilmelidir. Bu maddenin radyoizotopla işaretlenmesi sırasında molekülün yapısının değişmemesi, biyolojik aktivitesinin hasar görmemesi veya mümkün olduğu kadar az değişikliğe uğraması önemlidir. Bu özellik farmasötik seçiminde aranır. Bazı radyoizotoplar, biyoaktif bir bileşenle işaretlenme gereği olmadan da vücudun istenilen bir bölgesine gönderilir. İyot radyoizotoplarının tiroid bezi tarafından alınması ve Tc-99m perteknetatın tiroid, mide ve tükürük bezlerine toplanması buna örnek olarak gösterilebilir. Radyofarmasötiklerin biyolojik dağılımı ve lokalizasyonu, kan plazmasından temizlenme hızına bağlıdır. Plazmadan temizlenme hızı ise hedef organ veya organlardaki birikme hızına, plazma proteinlerine bağlanma ve atılım mekanizmasına bağlıdır (Early ve Sodee, 1995; Çiçek, 2005).

3.5.2. Tanı Amaçlı İdeal Radyofarmasötikler

3.5.2.1. Elde Edilme Kolaylığı

İdeal bir radyofarmasötik kolay temin edilebilmeli, kolay hazırlanabilmeli ve ucuz olmalıdır. Radyonüklid üretiminde ve işaretlenmesinde kullanılan yöntemler kısa ve kolay olmalıdır. İşlemler karmaşıklıktıkça radyofarmasötiğin maliyetini artmaktadır. Eğer radyofarmasötik kısa yarı ömre sahipse üretildiği yerden uzak merkezlere nakledilmesi ve yaygın kullanımı imkânsız olacaktır.

3.5.2.2. Efektif Yarı Ömür

Radyonüklidler kendiliğinden parçalanarak başka izotoplarına dönüşürler. Parçalanma sonucunda radyoaktif çekirdek miktarı giderek azalacaktır. Başlangıçtaki radyoaktif çekirdek miktarının (aktivitenin) yarıya inmesi için geçen süreye yarılanma süresi (T_f) denir. Radyonüklidlerin biyolojik yollar ile vücut dışına atılarak başlangıçtaki miktarlarının yarıya inmesi için geçen süreye ise biyolojik yarılanma süresi (T_b) denir.

Vücuda verilen radyoaktif maddeler fiziksel ve biyolojik olmak üzere çeşitli yollardan azalır. Bir radyofarmasötiğin fiziksel yarı-ömür ve biyolojik eliminasyon sonucu azalarak başlangıçtaki miktarının yarıya inmesi için geçen süreye ise efektif yarı-ömür (T_e) denir. Bu üç yarılanma süresi arasındaki matematiksel bağıntı şu şekilde verilir.

$$1/T_e = 1/T_f + 1/T_b \quad (3.1)$$

İdeal bir radyofarmasötiğin efektif yarılanma ömrü, yapılacak incelemenin tamamlanması için gereken sürenin 1,5 katı olmalıdır.

3.5.2.3. Radyasyon Tipi ve Enerjisi

Radyofarmasötik işaretlemede alfa ve beta yayan radyonüklidler kullanılamazlar. Bunun sebebi menzillerinin kısa olması ve gama radyasyonundan daha fazla doku tahribatı yapmalarıdır. Tanı amaçlı kullanılacak ideal radyonüklid tek enerjili gama ışınına sahip ve enerjisi 100-250 KeV arasında olmalıdır. Şu anda kullanılan görüntüleme sistemleri bu enerji aralığına karşılık gelen radyonüklidlere göre dizayn edilmiştir. Enerjisi 100 KeV'den küçük radyonüklidler, vücut dokularını geçerek detektöre ulaşma yolunda absorpsiyonla kayıpları fazla olur. Bu sebeple deteksiyon imkânları sınırlıdır. 250 KeV'den büyük enerjiye sahip olan radyonüklitler NaI(Tl) kristalini delip geçtiklerinden dolayı deteksiyon etkinlikleri azdır. Bu sebeple deteksiyon için 150 KeV ve buna yakın enerjili radyonüklidler tercih edilen, ideal enerjili radyofarmasötiklerdir. Tc-99m, IN-111 ve I-123 tanı amaçlı kullanılan ideal radyofarmasötiklerdir (Bayhan, 1994; Çiçek, 2005).

3.5.2.4. Hedef Organdaki Tutulum ve Metabolik Uygunluk

Tanı amaçlı olarak vücuda verilen radyofarmasötiğin tamamının görüntülenecek organ (hedef organ) tarafından tutulması istenir. Hedef organ dışındaki organlardan gelen ışınların görüntü alanına girmesi halinde görüntü kalitesi bozulur, hedef organdaki detayların sintigrafik ayrımı zorlaşır, görüntü kirlenir. Bu nedenle görüntülenecek organdaki radyoaktivite tutulumunun çevreye göre çok daha fazla olması gereklidir. Bu oran sinyal/gürültü olarak da bilinir. Planer görüntülemelerde bu oran 5:1 ve SPECT görüntülemelerde 2:1'den az ise sintigrafik ayırım zor hatta imkansızdır.

3.5.2.5. Hasta Güvenliği ve Radyasyon Dozu

Radyofarmasötikler hastaya ağız yoluyla veya damar yoluyla verilirken, toksik olmamalıdır. Radyofarmasötiğin biyoaktif bileşeni olan KİT içindeki aktif madde hastaya eser miktarlarda uygulandığı için vücut metabolizmasına zarar vermez.

Radyasyon güvenliği hem hasta, hem de teknisyen için çok önemlidir. SPECT görüntülemelerde vücuda verilen radyoaktif madde miktarı, planer görüntülemeye göre daha fazladır. Çünkü SPECT'te her bir projeksiyonun çalışma süresi daha kısadır. Çocuklara

uygulanan radyoaktif madde miktarı, yetişkinlere göre daha azdır. Radyasyon güvenliği açısından korunma önlemlerini uygulamak, radyoaktif madde miktarı ve cinsine bakılmaksızın, bir zorunluluktur (Demir, 2000; Çiçek, 2005).

3.5.3. Tedavide Kullanılan İdeal Radyofarmasötikler

Nükleer tıpta tedavi amaçlı kullanılan radyofarmasötiklerde aşağıdaki özellikler aranır.

i. Kolay elde edilebilir ve ucuz olmalıdır

ii. Uygulama sırasında etkisi kısa sürede başlamalı ve tedavi süresince devam etmelidir. Maddenin efektif yarı ömrü günler sürmelidir.

iii. Amaç hedef hücrelerin harap edilmesi olduğu için bu radyofarmasötiklerin LET'leri fazla olmalı ve enerjilerini etkileştikleri ortama bırakmalıdır. Dokudaki erişme uzaklıkları cm mertebesinde olan beta ışını yayması istenir. Tedavide kullanılan beta yayıcı radyonüklidlerin enerjileri 1 meV dan yüksek olmalıdır.

iv. Radyasyonun dozu ve niteliği göz önüne alındığında çevre organlara nazaran, hedef organ tutulumunun çok daha yüksek olması gerekir (Yıldız vd., 2003; Çiçek, 2005).

3.5.4. Nükleer Tıpta Kullanılan Radyonüklidler

Nükleer tıpta yaygın olarak kullanılan radyonüklidleri dört grupta incelenebilir. Birinci grupta, pozitron yayan ve siklotronda üretilen radyonüklidlerden ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ve ^{18}F bulunur. Bu gruptaki radyonüklidlerin yarılanma süreleri çok kısadır. Bu nedenle üretim yerleri ile kullanım yerleri bir arada olmak zorundadır. Yani siklotronun PET kamera ile aynı ortamda bulunması gerekir. Bu radyonüklidlerden ^{18}F in fiziksel yarılanma süresi 1,83 saattir. Ancak ^{18}F üretim merkezinden çok uzak olmayan başka merkezlere de taşınabilir.

İkinci grupta, yine siklotronda üretilen ve daha uzun yarı ömre sahip ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I ve ^{201}Tl gibi radyonüklidler vardır. Yarılanma süreleri yeteri kadar uzun olduğundan başka ülkelere bile pazarlanabilirler.

Üçüncü grupta, jeneratörde üretilen ^{68}Ga , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{82}Ru , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ve $^{113\text{m}}\text{In}$ vardır. Bunlardan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ideal bir radyonüklittir ve tüm nükleer tıp uygulamalarının yaklaşık % 90'ında kullanılır.

Dördüncü grupta, ^{235}U 'in fisyon ürünü olan ^{133}X , ^{99}Mo ve ^{131}I vardır. Bu gruptakiler nükleer reaktörlerde üretilmektedir (Demir, 2000; Çiçek, 2005).

3.5.5. Radyonüklidlerin Üretimi

Nükleer tıpta kullanılan radyonüklidlerin hepsi sentetiktir ve de stabil atomların nükleer reaktörlerde aktifleştirilmesi ile elde edilirler. Radyonüklidlerin üretimi üç farklı mekanizma ile gerçekleştirilmektedir. Bunlar nükleer reaktörler, siklotron (hızlandırıcı) ve radyonüklid jeneratörleridir. Teknesyum-99m jeneratörde üretilip taşınmaktadır. Teknesyum-99m'nin özellikleri Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Teknesyum-99m özellikleri

Atom	Yarı Ömür	γ enerjisi (KeV)
^{99m}Tc	6,02 saat	140,5

3.5.5.1. Radyonüklid Jeneratörleri

Ana-kız radyonüklid çiftini kendine has bir yöntemle ayıran ve kız nüklidi kullanıma hazırlayan sistemlere, nükleer tıpta, radyonüklid jeneratörü denir. Ana ürün denen çekirdek radyoaktif bozunmaya uğradıkça kız ürün oluşur. Nükleer tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörlerinde ana ürünün fiziksel yarılanma süresi, kız ürünün fiziksel yarılanma süresinden saatler ya da günler derecesinde uzun olmalıdır.

Radyonüklid jeneratörlerinin en önemlisi ana-kız madde olarak ^{99}Mo - ^{99m}Tc kullanan jeneratör sistemidir. Tc-99m, Mo-Tc jeneratöründen elde edilir. Mo-Tc jeneratöründe, alüminyum kolona emdirilmiş halde bulunan MoO_4 'ten radyoaktif bozunum ile $^{99m}\text{TcO}_4$ oluşur. Bu kolon ortamından % 0,9'luk NaCl geçirilerek, klorür iyonları $^{99m}\text{TcO}_4$ 'teki perteknetat ile yer değiştirir ve kolonun çıkışında Na^+ ve $(^{99m}\text{TcO})^-$ bileşiği oluşur (Demir, 2000; Çiçek, 2005).

Nükleer tıpta Tc-99m'nin yaygın olarak kullanılma nedenleri şunlardır:

- Mo99'un ürünü olduğu için jeneratör olarak isimlendirilen bir mekanizma ile makul bir uzunluktaki sürede istenildiği zaman, makul fiyata ve Dünya'nın her bölgesinde sağlanabilmektedir,

- Yarı ömrü 6,02 saattir. Bu süreç yapılacak çalışmalar için yeterli bir süredir,

-140 keV'luk gama ışınımı vardır ve bu enerji görüntüleme yapabilmek için idealdir,

- Beta ve alfa gibi tanı amaçlı uygulamalar için zararlı sayılan ışınımı yoktur,

- % 99,9'u organizmadan hızla atılır çünkü bozunduğu ürün de Tc99'dur.

- Serum fizyolojik içerisinde yerdeğiştirme reaksiyonu sayesinde kazandığı anyon yapısı ile gerek tek başına ve gerekse bir çok kimyasal madde ile bileşik oluşturarak bize çok önemli bilgiler veren uygulamalara olanak sağlamaktadır (Early ve Sodee, 1995; Bayhan, 2001; Çiçek, 2005).

Sodyum iyodür 131 solüsyon, fiziksel yarı ömrü 8,02 gün olan, 364 keV enerjide γ ışınması ve β - ışınması yapan uranyum fisyonunun veya tellürün nötronla bombardıman edilmesinden elde edilen radyoaktif I-131 içeren, tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisi amacı ile ağız yoluyla kullanılan bir radyofarmasötik malzemedir.

Talyum 201 enjeksiyonluk solüsyon, siklotron (parçacık hızlandırıcı) da üretilen Pb-201 radyonüklidinin bozunması ile oluşur. Pb-201 de siklotronda Tl-203 izotopunun protonlarla bombardımanı sonucu ($p, 3n$) nükleer reaksiyonu yolu ile elde edilir. Tl-201 135 keV (%3) ve 167 keV (%10) gama ışınları yayınlar. Yayınlanan gama ışınlarının azlığından dolayı görüntüleme Hg-201'in karakteristik X ışınları 68-80 keV (% 94,4) kullanılır. Talyum 201'in yarı ömrü 73,1 saattir.

3.5.5.2. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)

Nükleer Tıp bölümlerindeki günlük seyirde iskemik (kanlanma eksikliğine bağlı) kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde en çok tercih edilen yöntem Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi'dir.

MPS'nin Amacı

Koroner damarlar oksijen ve besinden zengin kanı kalp kaslarına taşıyan yapılarıdır. Miyokard dokusunun kan akımı başlıca sağ ve sol ana koroner arterler tarafından sağlanır. Koroner damardaki daralmayı saptamaya yönelik birçok tanı metodu vardır. Bu daralmanın en önemli nedeni "ateroskleroz"dur. Aterosklerozun sebep olduğu koroner arterlerde daralma sonucu oluşan hastalığa ise "Koroner Arter Hastalığı (KAH)" denir. MPS'nin temel amacı KAH'ı tespit etmektir. KAH, tutulan damarın beslediği miyokard alanında kanlanma eksikliği ile oluşan, ani ölüme sebep verebilen tüm dünyada önemini koruyan bir hastalıktır. İskemik (kanlanma eksikliğine bağlı) kalp hastalığı olarak da adlandırılır. Bu durumun ana nedeni koroner damarda, kan akımını azaltan, daralmaya neden olan aterosklerotik (damar sertleşmesine bağlı) plaklardır. Bunun sebepleri arasında kolesterol, stres vs. vardır. Vücutta ateroskleroza en duyarlı damarlar koroner arterlerdir.

Radyofarmasötikler

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi'nde kullanılan Talyum, Teknesyum gibi birçok radyofarmasötik ve adenozin, dipridamol, dobutamin gibi farmasötik ajanlar vardır. Tc-99m MIBI bunlardan bir tanesidir.

Teknesyum-99m metoksiizobutilizonitril (Tc-99m MIBI)

Günümüzde Teknesyum ile işaretlenen miyokard perfüzyon ajanları daha çok tercih edilmektedir. Çünkü Talyum ile karşılaştırıldığında Tc'un görüntüleme açısından bazı fiziksel üstünlükleri ve buna bağlı olarak bazı klinik avantajları vardır:

Teknesyum-99m, yarı ömrünün kısa olması nedeniyle (6 saat) daha yüksek doz kullanımına olanak sağlar (max doz:50 mCi/gün), bu da daha iyi sayım istatistikleri ve görüntü kalitesi verir.

İki ayrı enjeksiyon gerektirir: Stres ve dinlenme. Toplam görüntüleme süresi 3-4 saattir. Enjeksiyondan 30-60 dk. sonra SPECT görüntüler alınmalıdır. Gated görüntüler perfüzyonun yanında duvar hareketleri, duvar kalınlaşması gibi ekstradan bilgi verir.

MPS çekimi için en yaygın kullanılan radyofarmasötik Tc-99m MIBI'dir. MIBI'nin jeneratörde üretilen 140 keV gama enerjili Tc-99m ile etkili bir şekilde bağlanması için, bağlama sonrası vial (şişede) 100 °C'de 10 dk kaynatılır.

Pozitif yükünden dolayı hücre içi en negatif mitokondride tutulur. Kısa süreli bir karaciğer tutulumuna uğrar ve sonra hızlı bir şekilde safra yoluyla atılır. Enjeksiyondan 3-4 saat sonraki redistribüsyonu (kalıntı) yok denecek kadar azdır. Çok iyi bir perfüzyon ajanı olmasına karşın, miyokardial canlılık hakkında oldukça sınırlı bilgi verir.

Radyasyon dozimetrisi

- Tc99m -MIBI hasta dozu:
- Tek gün rest/stres: 11,4 mSv
- Tek gün stres/rest: 12,3 mSv
- Tek stres: 2,7 mSv
- 2 gün stres/rest veya rest/stres: 14,8 mSv

Hastanın aldığı radyasyon dozu radyofarmasötüğün dozunun yanında ihmal edilebilir seviyededir.

3.5.6. Radyofarmasötiklerde Bağlama İşlemi

Kullanıma hazır olmayan radyofarmasötiklerin uygulanabilmesi için radyonüklid kısım ile farmasötik kısmın kombine edilmesi gerekir. İşaretleme denilen bu işlemler çeşitli yollardan yapılabilir.

3.5.6.1. Kimyasal Sentez

Bir organik bileşiğin kimyasal, biyolojik ve immünolojik özelliklerini muhafaza etmek için, bileşikte bulunan elementlerden birinin yerine, o elementin izotopu konur. Vücut yapısında zaten varolan karbon, hidrojen, oksijen ve azot bu iş için uygundur. Bu radyonüklidlerden ^{14}C , ^{18}O , ^{15}N gibi pozitron yayımlayanların yarılanma süreleri 2-20 dakika arasında olup çok kısadır. ^3H ve ^{14}C gibi negetron yayımlayanların yarılanma süreleri ise 12,3 ve 5730 yıl gibi çok uzundur. Yarılanma süresi kısa olanların kullanım alanları çok kısıtlıdır. Uzun yarı ömürlü olanlar ise sadece invitro (vücut dışı çalışmalar) ve hayvan deneylerinde kullanılabilir.

3.5.6.2. Moleküle Yabancı Olan Radyonüklidin Bağlanması

Bu işaretleme metodunda radyonüklid, moleküle organik olarak bağlanır. İyot ve teknesyum radyonüklidleri ile yapılan işaretlemelemlerin çoğu böyledir.

3.5.6.3. Teknesyum ile İşaretleme

Tc +1 ile +7 değerlikler alır. Tc jeneratörden, en kararlı halde bulunduğu, +7 değerlikte elde edilir. Bu nedenle işaretleme yapmak istiyorsak +3, +4 ya da +5 değerliğe indirgenmesi gerekir. Bu amaçla birçok kimyasal madde denenmiştir. Rutinde ise en yaygın olarak +2 değerlikli kalay tuzları kullanılmaktadır (SnCl_2). İndirgenmiş teknesyum, muhtelif iyon ve moleküller ile kompleks yaparak bağlanır.

3.5.6.4. Radyonüklidlerin Yer Değiştirmesi

Halojen ihtiva eden bileşiklerde kararlı izotop, radyoaktif olanı ile yer değiştirerek molekül işaretlemlenir. Bu işlemi hızlandırmak istendiğinde uygun bir katalizör kullanılır. Yer değiştirme reaksiyonunun hızı katalizör, çözücü pH'ı gibi değişkenlere bağlıdır. İşaretlemede yüksek verim almak istiyorsak, işaretleenecek madde bol miktarda, radyonüklid ise çok az olmalıdır (Yıldız vd., 2003; Çiçek, 2005).

3.5.7. Radyofarmasötiklerde Kalite Kontrolü

Bütün ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötiklerde de insana uygulanmadan önce çeşitli kalite kontrol testlerinin yapılması gereklidir. Diğer ilaçlarda yapılanların yanısıra radyoaktiviteye bağlı bir dizi testler de gerekmektedir. Bunlar radyoaktivite miktarının tayini, radyonüklid ve radyokimyasal saflığın tespiti sayılabilir. Kalite kontrol testlerinin cins ve miktarı radyonüklidin fiziksel yarılanma süresine bağlıdır. Bazı radyofarmasötikler çok hızlı yarılandığı için insana verilmeden önce kalite testi uygulamak imkânsızdır. Örneğin ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ve ^{18}F gibi radyofarmasötiklerin fiziksel yarılanma süreleri testi uygulamak için geçen süreden daha kısadır.

3.5.7.1. Radyoizotopik Saflık

Radyofarmasötiğin izotop kısmındaki aktivitenin toplam radyoaktiviteye oranı radyoizotopik saflık olarak adlandırılır. İstenilen izotopa başka izotoplar karışabilir. Örneğin ışınlama esnasında meydana gelen diğer radyonüklidler veya teknesyum jeneratöründe molibden kaçağının sebep olduğu bulaşmalar bu saflığı bozar. Bu radyonüklidler aynı veya başka elementlere ait olabilirler. Bu yabancı radyonüklidlerin, radyofarmasötikte bulunması ile sakıncaları ortaya çıkar. Hem hastanın gerekenden fazla radyasyon almasına neden olunur, hem de sintigrafik görüntüleme esas görmek istenilen organın yanında diğerleri de görünerek örtülmesine neden olur. Yabancı maddeler ortamdaki uzaklaştırmak için muhtelif kimyasal metotlar kullanılır. Radyasyon miktarını tayin etmek için çok kanallı gama sayıcıları kullanılır. Bu cihazlar radyonüklidlerin gama enerji spektrumunu bize gösterirler. Her radyonüklidin kendine ait gama enerji spektrumu vardır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 140 KeV enerjide, $^{99\text{m}}\text{Mo}$ ise 740 KeV'de pik verir.

Fotopiklerin ölçülmesi ile varsa kaçağın oransal miktarı belirlenebilir.

3.5.7.2. Kimyasal ve Radyokimyasal Saflık

Kimyasal saflık, işaretlenen bileşiğin başlangıçtaki saflığına ve işaretleme esnasındaki şartlar (pH, ısı, ışık, oksidan ve redükleyici maddeler... vs) nedeniyle ortaya çıkan yeni istenmeyen ürünlere de bağlıdır. Bu yabancı maddeler de işaretlenen radyokimyasal saflığı bozabilirler. Radyokimyasal saflık deyince radyonüklidin tamamının istenilen bileşiğe bağlanmış olup olmadığı anlaşılmaktadır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile yapılan işaretlemede ortamda serbest bağlanmamış $^{99\text{m}}\text{Tc}$ iyonu ve indirgenip bağlanmamış $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ ile hidrolize teknesyum bulunabilir.

Kontaminant (kirli) olarak tarif edilen bu istenmeyen maddeler uygun bir kromatografi sistemi kullanılarak ortamdan uzaklaştırılır.

3.5.7.3. Radyoassay

Radyofarmasötiğin ihtiva ettiği radyoaktivite miktarının hazırlık aşamasında ve hastaya verilme aşamasında ölçülerek tayin edilmesi gerekir. Her bir çalışma için gerekli radyoaktivite dozu standart sınırlarda önceden tespit edilmiştir.

Bu dozun ölçülmesi doz kalibratörü cihazı kullanılarak yapılır.

3.5.7.4. Stabilite

Hazırlanan radyofarmasötikler muhtelif nedenlerle (ısı, ışık ve pH gibi) zamanla saflıklarını yitirirler. Örneğin ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinde havadaki oksijenin etkisiyle istenmeyen bir ürün olan ($^{99m}\text{TcO}_4$) miktarı zamanla artabilir. Yani indirgenmiş +5 halinde bağlı teknesyum oksitlenip +7 e dönüşebilir. Radyofarmasötiğin kararlılığı kullanılma süresi aralığı için tespit edilmelidir. Kağıt ve ince tabaka kromatografisi denen uygulamalarla stabilite süresi tespit edilir.

3.5.7.5. Biyolojik Testler

Hazırlanan radyofarmasötiklerin steril olması, pirojen ve toksik olmamaları şarttır. Bir radyofarmasötik insanda kullanılmaya başlamadan önce, diğer ilaçlarda olduğu gibi, toksik olup olmadığı ve emniyetli doz miktarı hayvan deneyleri vasıtasıyla tespit edilmelidir. Toksik maddeler, radyofarmasötiğin farmasötik kısmından gelen etkidir.

Radyonüklid kısmı genellikle toksik etki göstermez. Sterilite ve pirojenite kontrol testleri hayvan deneyleri yapılarak tesbit edilir. Biyolojik kontroller, radyofarmasötik satışa sokulmadan önce gerçekleştirilir.

3.5.8. Radyofarmasötiklerin Lokalizasyon Mekanizmaları

Nükleer tıp, radyofarmasötiklerin biyolojik sistemlerdeki dağılımını inceler. Bu dağılım zamana bağlı gerçekleşir. Yani radyofarmasötik belli bir organda belli bir süre sonra en yüksek seviyeye ulaşır. Radyofarmasötikler çeşitli mekanizmalar ile ilgili organ ya da dokuda lokalize olmaktadır. Bu mekanizmalar şunlardır.

3.5.8.1. Dilüsyon

En basit lokalizasyon mekanizmasıdır. Tek bir sistem içinde radyofarmasötiğin dilüe olarak yani seyreltilerek dağılmasıdır. ^{99m}Tc albümin ile yapılan kan havuzu çalışmaları bu esasa dayanır. Damardan verilen radyofarmasötik kısa bir süre sonra kanda dilüe (seyrelir) olur ve dengeye ulaşır. ¹³³Xe ile yapılan akciğer ventilasyon çalışmaları da bu esasa çalışır. ¹³³Xe gazı solunum havasıyla akciğerlere verilir ve bu esnada sintigrafi çekilir.

3.5.8.2. Difüzyon (Pasif Transport)

Bazı radyofarmasötikler basit difüzyon mekanizmasıyla birkaç basamakta dağılırlar. Örneğin ^{99m}Tc-perteknetat veya ^{99m}Tc-DTPA ile beyin sintigrafileri bu uygulamaya örnektir. Normalde beyin dokusu kan-beyin bariyeri ile korunur ancak tümör gibi sebepler kan-beyin bariyeri bütünlüğünü kaybetmesine sebep olur ve ^{99m}Tc-perteknetat dolaşıma verildiği zaman bu radyofarmasötik beyin dokusuna diffüze olur.

3.5.8.3. Aktif Transport

Radyofarmasötiğin konsantrasyon gradienti olmasına karşın enerji harcanarak ilgili kompartmanda birikmesi aktif transport sayesinde gerçekleşmektedir. ²⁰¹Tl'in myokard hücrelerinde, ^{99m}Tc-DTPA'nın böbrek hücrelerinde, ^{99m}Tc-perteknetatın tiroid hücrelerinde tutulması aktif transport ile meydana gelir.

3.5.8.4. Metabolizmaya Katılım

Radyofarmasötik ilgili doku ya da organdaki metabolizmaya katılır ve o bölgenin görüntülenmesini sağlar. ¹³¹I ve ¹²³I tiroid bezi hücrelerince yakalanır ve sonra hormon sentezine katılmaktadır (Demir, 2000; Çiçek, 2005).

3.6. Nükleer Tıpta Kullanılan Cihazlar

İyonize radyasyon elle tutulur, gözle görülür bir nesne değildir. Bu kavramı somut ve ölçülebilir hale getirmenin yolu, radyasyonun madde ile etkileşiminden çıkan ışınlardan yararlanarak çeşitli maddelerde oluşturduğu etkileri değerlendirmek ve ölçmektir (Bayhan, 1994; Çiçek, 2005). Nükleer tıpta kullanılan cihazlar amaçlarına göre sayım cihazları ve görüntüleme cihazları olarak sınıflandırılır.

1. Sayım Cihazları

i. Organdan çıkan gama ışınlarını sayan cihazlar

- ii. Örnekten çıkan gama ışınlarını sayan cihazlar
 - iii. Örnekten çıkan beta ışınlarını sayan cihazlar
 - iv. Aktivitemetreler
2. Görüntüleme Cihazları
- i. Çizgisel tarayıcılar
 - ii. Gama kameralar
 - iii. Emisyon tomografileri

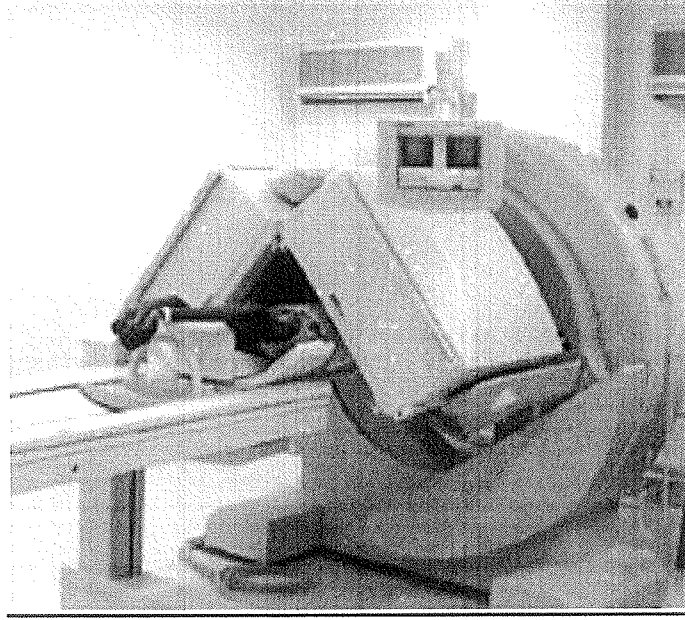
3.6.1. Doz Kalibratörleri

Doz kalibratörleri gaz doldurulmuş dedektörlerin özel bir tipidir. Genel klinik çalışmalarında, genellikle hastaya uygulanmak üzere enjektöre çekilmiş radyoaktivite miktarını ölçmekte kullanılır. Aktivite miktarını Curie (Ci) veya Becquerel (Bq) cinsinden gösterir. Ölçülecek radyonüklide göre ayarı yapılabilir.

Doz kalibratörlerinin dedektör malzemesi yüksek basınçta doldurulmuş gazdır (genellikle 22 atm. basınçlık argon gazıdır). Doz kalibratörünün kuyusu içine yerleştirilen aktivite, gazın iyonlaşmasına sebep olur. Gaz içinde meydana gelen iyonizasyon akımı elektronik aygıtlar vasıtasıyla ölçülür ve aktivite miktarı belirlenir. Hâlihazırdaki dedektörlerin kuyu derinliği 26,5 cm, kuyu çapı 7,1 cm dir. Kuyu etrafı dışarıdan gelebilecek radyasyona karşı kurşun ile zırhlanmıştır. Doz kalibratörlerinin zayıf tarafı enerji ayırımı yapamamalarıdır. Sadece radyoaktivitenin miktarını ölçerler. Doz kalibratörlerinin 10-20 μ Ci gibi çok küçük radyoaktiviteleri ölçme güvenirliliği \pm % 10 arasındadır. Maddedeki aktivite miktarı arttıkça ölçümün doğruluğu da artar. Ancak çok yüksek aktivite değerlerinde sağlıklı ölçüm yapılamaz. Nükleer tıpta kullanılan aktivite genellikle mCi cinsinden ifade edilmektedir. Hastalara verilen radyasyonun bir daha geri alınma şansı yoktur. Bu nedenle enjeksiyon yapmadan önce aktivite doz kalibratöründe ölçülmelidir (Yıldız vd., 2003; Çiçek, 2005).

3.6.2. Gama Kameralar

Vücuda verilen radyoaktif maddelerin dağılımını geniş bir alanda ve aynı anda görüntüleyebilen cihazlardır. 1956 yılında Hal-Anger keşfettiği için Anger Kamera olarak da adlandırılmaktadır. İlk başlarda gama kameraların ilk modelleri ile iki boyutlu görüntü alınabilirken, bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerle bu cihazların etkinlikleri artmıştır. Şekil 3.1.'de gama kamerasına ait bir fotoğraf verilmiştir (Çiçek, 2005).



Şekil 3.1. Gama kamera

4. İYONİZE RADYASYONUN ZARARLI ETKİLERİ: SERBEST RADİKALLER

Serbest radikal, dış yörüngesinde tek sayıda elektron bulunan ve son derece kararsız olan bir atom veya moleküldür. Hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunabilir. Serbest radikaller son yıllarda bilim çevrelerinin en çok üzerinde durdukları ve araştırmaların yoğunlaştığı konulardan biridir. Serbest radikallerin hücrel kaynakları, içerisinde rol oynadıkları reaksiyonlar ve buna karşı serbest radikal hasarını önleyici antioksidan mekanizmaların açıklığı kavuşması, hastalıklar için önemlidir.

Elektron transferi, enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Ancak zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Serbest radikaller metabolizma da kontrolsüz ve istenmeyen olayların başlamasına sebep olur. Serbest radikallerin yaşlanma ve dejeneratif hastalıklara neden olduğu 50 yıldır bilinmektedir (Çiçek, 2005).

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu normal metabolik olaylar sırasında veya organizmanın çeşitli dış etkilere maruz kalması sonucu meydana gelir. Serbest radikaller, iyonize radyasyon, stres yapıcı durumlar, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar gibi olaylar sonucunda, metabolizmanın yan ürünü olarak oluşurlar (Basaga, 1990; Çiçek, 2005).

Serbest radikaller etki ettiği atomun, dolayısıyla da o atomun bulunduğu maddenin görevini yapamamasına neden olur. Etkilenen maddenin biyolojik önemi ve onun tamir edilip edilememesi nedeni ile geçici veya kalıcı etkiler gözlenir. Genelde serbest radikaller oksijen, hidrojen ve hidroksil tipinde olup, elektron ihtiyaçlarını elektron verme özelliği yüksek olan antioksidanlardan sağlayabilirler.

Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederler ve böylece vücudun serbest radikallerden etkilenmemesini veya kendini yenilemesini sağlarlar. Serbest radikaller nötralize edilmedikleri takdirde vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Günümüzde tüm sistemlerle ilgili birçok hastalığın serbest radikaller nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Hücrel hasara yol açma yetisi bulunan bu oksidan ajanların yıkıcı etkilerine karşı organizma bir takım savunma mekanizmalarına sahiptir. Bu mekanizmalar oluşan serbest radikallerin sebepleri olan maddeleri ya da kendilerini temizleyerek etki göstermektedirler. Bu sistemin sağlıklı işlemesi yani serbest radikallerle antioksidanlar arasındaki dengenin korunması, organizmanın sağlıklı kalması açısından çok önemlidir.

Antioksidanlar, hücrenin hem sıvı hem de membran (zar) kısımlarında bulunabilirler ve enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde ikiye ayrılırlar. Glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimatik antioksidanlardan bazılarıdır (Çiçek, 2005).

4.1. Serbest Radikal Tanımı

Serbest radikal, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllere verilen addır. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronları sebebiyle oldukça reaktiftir. Yarı ömürleri çok kısadır. Serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında veya çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (Barber ve Harris, 1994; Halliwell, 1994; Çiçek, 2005).

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin en sık görülmesi elektron transferi sonucudur. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr yapıda oluşabilir, organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler.

İki serbest radikalın birbiri ile reaksiyona girmesi ile radikal olmayan bir bileşik ortaya çıkar ve her iki serbest radikal denen zararlı-istenmeyen maddeler ortadan kalkar. Şayet bir serbest radikal, radikal olmayan bir yapıyla reaksiyona girerse başka bir serbest radikal oluşturur. Bu özellik serbest radikallerin zincir reaksiyonları oluşturabilmeleri özelliklerini doğurur (Mccord, 1985; Çiçek, 2005).

4.1.1. Serbest Radikal Oluşumu ve Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijen içerikli serbest radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler, oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerin iyonları ve hidroksil radikali olarak sayılabilir. Bu radikaller oksijenin toksik etkisinin gerçek nedenini oluştururlar.

4.1.1.1. Süperoksit Radikali

Tüm aerobik (oksijenli solunum yapan) hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile, (4.4)'te verildiği gibi serbest süperoksit radikal anyonu olan (O₂)⁻ meydana gelir (Brunori ve Rotilio, 1984; Çiçek, 2005).



(O₂)⁻ diğer radikallere göre reaktivitesi çok azdır. Oluşumuna neden olan radikallerle birlikte organizmada genel bir oksitleyici gibi davranmaktadır. Süperoksit, bir serbest radikaldir ancak kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Hidrojen peroksidin kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması bakımından önemlidir (Mccord, 1993; Çiçek, 2005).

Süperoksidin, fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile reaksiyonu sonucu denklem (4.5)'deki gibi reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit oluşur.



Böylece NO'nun normal etkisi engellenir. Ayrıca, peroksinitritlerin direkt olarak proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO₂), hidroksil radikali (·OH) ve nitronyum iyonu gibi daha başka, organizmayı zehirleyen ürünlere dönüştürler.

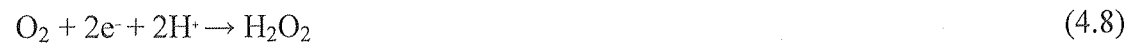
İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu, yani kendiliğinden oksijenle yanması da süperoksit meydana getirebilir.



Bu reaksiyonlar geri dönüşümlü olabilir. Bu nedenle, örnek olarak denklem (4.6)'da verilen geçiş metalleri iyonlarının oksijenle reaksiyonları, geri dönüşümlü redoks reaksiyonları gibi düşünülebilir (Bilinski vd., 1989; Akkuş, 1995; Çiçek, 2005).

4.1.1.2. Hidrojen Peroksit

Moleküler oksijen çevresindeki moleküllerden iki elektron alarak veya süperoksit bir elektron alarak, peroksit oluşur. Peroksit molekülü de iki tane hidrojen atomu ile birleşerek denklem (4.7) ve denklem (4.8)'deki gibi hidrojen peroksidi (H₂O₂) meydana getirir. H₂O₂ hücre zarlarından kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır (Markesbery, 1997; Çiçek, 2005).



Bu reaksiyonlar dismutasyon olarak adlandırılır ve SOD enzimi tarafından katalizlenir. pH 4,8 de en hızlıdır (Klebanoff, 1980; Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995; Çiçek, 2005).

Hidrojen peroksit, bir serbest radikal değildir ancak reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir yeri vardır. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılmaya adaydır.



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu denir. Denklem (4.9)'da bu reaksiyon verilmiştir. Katalizör varlığında veya katalizörsüz oluşabilir. Demirle katalizlenen ikinci şekil ise çok hızlıdır ve fenton reaksiyonu adını alır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{3+}) süperoksit tarafından ferro demire (Fe^{2+}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksitten $\cdot\text{OH}$ ve OH^- üretilir.

Mitokondri organelinde bol miktarda H_2O_2 bulunur. Metal iyonları da fazladır ve dolayısıyla çok fazla hidroksil radikali üretimi söz konusudur. Bu metal katyonları, DNA veya hücre zarına bağlandığı takdirde hidroksil radikali oluşumuna sebep olabilir.

4.1.1.3. Hidroksil Radikali

Oksijen radikalleri içinde en reaktif ve en toksik etkili dolayısıyla en tehlikeli olanı hidroksil radikalidir ($\cdot\text{OH}$). Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$), hidrojen peroksidin geçiş metalleri ile indirgenmesiyle meydana gelir. Su yüksek enerjili iyonize radyasyona maruz kaldığında da hidroksil radikali oluşur. Yarılanma ömrü çok kısadır. Açığa çıktığı yerde büyük hasara sebep olur (Mccord ve Day, 1978; Çiçek, 2005).

Hidroksil radikali oluştuğu anda üretildiği yerin birkaç A° uzaklığında herhangi bir molekülle reaksiyona girer. Reaktifliği yüksektir bu nedenle 37°C ' da beklenen yarılanma ömrü 1×10^{-9} saniyedir (Karbownik ve Reiter, 2000; Çiçek, 2005).

Nükleer ve mitokondriyal DNA, membran lipitleri ve karbonhidratları gibi, hücrenin makro molekülleri üzerinde yıkıcı etkisi bulunmamaktadır (Halliwell vd., 1993; Halliwell, 1994; Çiçek, 2005).

4.1.1.4. Singlet Oksijen

Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu yoktur. Bu nedenle radikal değildir ancak reaktif oksijen molekülüdür (Akkuş, 1995; Çiçek, 2005). Serbest radikal olmamasına rağmen çok reaktif olması ve oluşurken bazı radikal tepkimeler ortaya çıkması nedeniyle aynı sınıftan sayılmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1989; Çiçek, 2005). Hem serbest radikal reaksiyonları sonucu oluşur hem de serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına neden olur. Oksijenin sahip olduğu elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitalle yer değiştirmesiyle sonucu oluşur. Enerji absorbe edilmesi ile uyarılan oksijenin paylaşılmamış dış elektronları spinlerini değiştirerek farklı veya aynı orbitalde bulunabilirler. Bu iki forma singlet oksijen denmektedir. Singlet oksijende, uyarılmış elektronlar daha düşük enerji seviyelerine iner ve ışık yayımlar (Cheeseman ve Slater, 1993; Çiçek, 2005).

4.1.1.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO⁻), tek elektron içeren renksiz gaz halinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir. Bakteriler, sigara dumanı ve egzoz gazları reaktif haldeki azot oksitlerin Üremesi için çeşitli sebeplerdir. Aslında (NO⁻) kararlı bir serbest radikaldir ve fizyolojik şartlar altında birçok olayda rol oynar (Simonian ve Coyle, 1996; Çiçek, 2005). Hücre içi derişimi fazla arttığında nöron ölümlerine yol açan toksik olayları başlatır. Nitrik oksit, biyolojik sistemlerde O₂, O²⁻ ve geçiş metalleriyle tepkimeye girer. Metal ve tiyol içeren proteinlerle devam eden reaksiyonlar, enzim aktivitelerinin zayıflamasına neden olur.

Nitrik oksitin elektron iletimi zincirindeki demir içeren komplekslere saldırması, enerji metabolizmasının bozulmasına neden olur. Nitrik oksit oluşumunun artması ise sinir hücrelerinin tahrip olmasına yol açar (Reiter, 1998; Çiçek, 2005).

4.1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Organizmada serbest radikal oluşumu normal metabolik olayların seyri sırasında ve organizmanın çeşitli dış etkilere maruz kalması sonucu oluşur.

Serbest radikaller, iyonize radyasyon, strese neden olan durumlar, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda vücuttaki biyolojik fonksiyonlarda yan ürün olarak meydana gelirler (Basaga, 1990; Çiçek, 2005).

a- Biyolojik kaynaklar

i. Aktive olmuş fagositler

ii. Antineoplastik ajanlar: nitrofurantoin, bleomisin, doxorubicine

iii. Radyasyon

iv. Alışkanlık yapıcı maddeler: alkol ve uyuşturucu

v. Çevresel ajanlar (hava kirliliğine neden olan fotokimyasal maddeler; hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestetik maddeler, aromatik hidrokarbonlar)

vi. Stres: Streste katekolamin miktarı yükselir. Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal oluşumuna neden olur.

b) İntrasellüler (vücut içi) kaynaklar

i. Küçük moleküllerin otooksidasyonu (kendiliğinden okside olması)

ii. Enzimler ve proteinler: ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz hemoglobin

iii. Mitokondrial elektron iletimi

iv. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron iletim sistemleri (sitokrom P-450, sitokrom b5)

v. Peroksizomlar: oksidazlar, flavoproteinler

vi. Plazma membranı: lipoksijenaz, prostoglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz, lipit peroksidasyonu

vii. Oksidatif stres yapıcı durumlar: iskemi, travma (sarsıntı), intoksikasyon

Hücrelerde meydana gelen serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda tetiklenir. Bu maddeler doğrudan serbest radikal üretimi yapabilirler veya halihazırdaki antioksidan aktivitesini düşürürler. Bu tip maddeler dört gruba ayırabiliriz;

i. Toksin madde kendisi bir serbest radikaldir. Mesela kirli havanın koyu rengini veren azot dioksit gazı buna bir örnektir.

ii. Toksin bir serbest radikale dönüşebilir. Mesela, toksik bir madde olan karbontetraklorür karaciğerde sitokrom P-450 maddesi tarafından triklorometil serbest radikale dönüşür. Bu radikalın oksijenle reaksiyonu sonucunda meydana gelen peroksil radikali de kuvvetli bir lipit (yağ) peroksidasyonu başlatıcısıdır. Böylelikle, reaktif serbest radikal üretimi, karaciğerde antioksidan savunmaları aşar, onlara galip gelir. Bu da hücre membranlarının oksidatif yıkımı ve ciddi doku hasarı oluşur.

iii. Toksinin metabolizması sonucunda, serbest oksijen radikali meydana gelir. Bunun tipik bir örneği paraquat'dır. Özellikle karaciğerde biriken paraquat maddesi, bir serbest radikale indirgendikten sonra tekrar yükseltgenerek değiştirilirken beraberinde oksijen indirgenir. Böylece bol miktarda süperoksit maddesi üretilmiş olur.

iv. Toksinler, antioksidan aktiviteyi düşürür. Mesela parasetamol, karaciğerde sitokrom P-450 tarafından metabolizması ile glutatyonla reaksiyona giren ve miktarını azaltan bir ürün meydana getirir.

Metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarındaki önemi, lipit peroksidasyonundaki etkileridir. Geçiş metalleri lipit peroksidasyonunu başlatmaktan ziyade sentezlenmiş olan lipit hidroperoksitlerinin parçalanmalarını ve lipit peroksidasyonun zincir reaksiyonlarına öncülük ederler, hızlandırırılar. Böylece organizmaya zararı olan radikalleri daha az zararlı hale getirirler (Akkuş, 1995; Çiçek, 2005).

4.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri

4.1.3.1. Membran Lipitlerine Etkileri

Serbest radikaller buldukları ortamdaki biomoleküllerin çoğunu etkiler, ancak lipitler en hassas olanlarıdır (Igari vd., 1982; Çiçek, 2005). Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştuğlarında organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, burada oluşmuş serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer ve peroksidasyon (bozulma) ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA)'nın oksidatif yıkımı, lipit peroksidasyonu olarak bilinir ve çok zararlıdır. Çünkü kendiliğinden devam eden zincir reaksiyonu şeklinde ilerlerler. Lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle son bulur. Bu ürünlerden başlıcaları olan hidroksinonenal (HNE) ve MDA, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak da kalıcı değişiklikler oluştururlar. Lipit peroksitlerinin canlı bir hücre için en önemli etkileri, membran yapısında ve hücre bölünmesinde meydana getirdikleri değişimlerdir (Erden, 1992; Akkuş, 1995; Çiçek, 2005).

4.1.3.2. Proteinlere Etkileri

Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme miktarı aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Protein fonksiyonlarında (kataliz, transport, reseptör gibi) bozulmalar ve immün sistemi uyarabilecek antijenik değişiklikler oluşabilir. Serbest radikal hasarı proteinler üzerinde özellikle de belirli bölgesi üzerinde yoğunlaşmışsa hücrenin canlılığı bakımından oldukça zararlıdır (Erden, 1992; Cheeseman ve Slater, 1993; Çiçek, 2005).

4.1.3.3. Nükleik Asitler ve DNA' ya Etkileri

DNA yapısında oksidatif hasara sebep olan pek çok etken bulunmaktadır. İyonize radyasyon, yükselmiş oksijen konsantrasyonu, ksantin oksidaz ve çeşitli kimyasallar aşırı radikal oluşumuna sebep olur ve direkt hasara yol açarlar. Bazı serbest radikaller ise DNA'nın

Tamir mekanizmasında bulunan enzimleri etkileyerek hasara yol açarlar. İyonize radyasyona maruz kalındığında oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede değişime sonrada ölüme yol açarlar. DNA yapısındaki pürin ve pirimidin bazlarında meydana gelen parçalanma ve yıkım sonuçta DNA'nın denatürasyonuna, yani primer haline dönmesine neden olur. DNA'da oksidatif hasar dal kırıkları, baz çifti değişimleri, yeniden düzenlenme gibi yapısal değişimlere neden olabilmektedir. DNA, serbest radikallerin etkisiyle kolaylıkla zarar görebilecek önemli bir hedeftir (Winrow vd., 1993; Halliwell, 1994; Yıldız ve Çiçek, 2004; Çiçek, 2005).

4.1.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlara antioksidan savunma sistemleri de denir. Antioksidanlar, doğal (endojen) kaynaklı ve dış (eksojen) kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek, bu radikalleri kendilerine bağlayarak ya da onları daha etkisiz bir moleküle çevirerek radikal hasarına engel olurlar. Antioksidanlar, hücrenin sıvı ve de membran kısımlarında bulunabilirler (Freeman ve Crapo, 1982; Cheeseman ve Slater, 1993).

4.1.5. Serbest Radikaller ve Hastalıklar

Serbest radikaller organizmada hasara yol açabilecek birçok patobiyolojik olayda rol oynamaktadırlar. İltihabi hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser, radyasyon hasarı, göz rahatsızlıkları, yaşlanma, Alzheimer hastalığı, diyabet ve birçok kimyasal maddenin toksite göstermesi olayında serbest radikallerin etkili olabileceği belirtilmiştir (Aydın vd., 2001; Çiçek, 2005). Serbest radikaller kanserin başlangıç, ilerleme ve gelişme safhalarında etkilidir. Bu etki ilerleme safhasında daha belirgin, diğer safhalarda ise daha az azdır.

Serbest radikallerin etkisiyle DNA ve kromozomlarda kırılma meydana gelir. Çok sayıda genin aktivitesi redoks reaksiyonları ile kontrol edilmektedir. Serbest radikaller de redoks reaksiyonlarını başlattıklarından dolayı gen mekanizmaları harekete geçer ve

oksidatif stres bazı genlerin aktifleşmesine neden olur. Böylece, serbest radikaller onkogenleri (kansere yapıcı genleri) aktive ederek hücre çoğalmasını arttırırlar. Tümör durdurma genlerinin serbest radikallerce pasifleştirilmesi kanserin başlamasına sebep olabilir. Deney hayvanlarının diyetlerinde kalori sınırlaması yapılmış, metabolik hız düşürülerek tümör görülme sıklığının önemli oranda azaldığı görülmüştür, çünkü metabolik hız düşürüldüğünde, serbest radikal üretimi de azaltılmış olur (Akkuş, 1995; Çiçek, 2005).

Yaşlanma ile metabolizma hızının ters orantılı olduğu düşünülmektedir. Hızlı metabolizmada oksijen tüketimi ve dolayısıyla serbest radikal üretimi artar. Oluşan bu radikaller de yaşlanmayı hızlandırır. Bu görüş son yıllarda yapılan çalışmalar sebebiyle büyük ilgi toplamıştır. Harman'ın 1956 yılında ortaya attığı bu teoriye göre 'yaşlanma, normal hayat süresince meydana gelen serbest radikallerin sebep olduğu yıkımların bir sonucudur'. Anlaşıldığı üzere, metabolizması hızı yüksek ve fazla oksijen tüketen ve böylece serbest radikal üretimi fazla olan canlılar daha kısa ömürlü olacaklardır. Şu nokta da unutulmamalıdır ki antioksidan savunma sistemlerinin rolleri önemlidir. Memeliler içinde en uzun ömre sahip olan insanlarda antioksidan bir enzim olan SOD aktivitesi en yüksek, en kısa ömürlü olan farelerde ise en düşük olarak tespit edilmiştir.

Serbest radikal oluşumunu arttıran iyonize radyasyon, yaşlanmaya benzer bir şekilde yaşam süresini kısaltır.

Yaşlanmada serbest radikal teorisine ters düşen bazı bulgular da vardır. Serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı olan sitokrom p-450 maddesinin aktivitesi yaş ile ters orantılıdır. Antioksidan maddeler olan CAT ve GPx aktivitesinin de yaşla birlikte arttığı kaydedilmiştir (Akkuş, 1995; Çiçek, 2005).

5. EKLEM KIKIRDAĞI

5.1. Eklem Kıkırdağı nedir?

Eklem kıkırdağı beyaz, yoğun, kalınlığı 1 ila 5 mm arasında olan kemiğin uç kısımlarını eklemlerde kaplayan, kemik yüzeyini kaygan pürüzsüz bir hale getiren, damarsız ve sinirsiz bileşik bir dokudur. Biyomekanik terimlere göre çok fazlı, orantısız bir geçirgenliğe de sahip olan viskoelastik bir yapıdır. İki ana bileşeni vardır. Yoğun kollajen ağları ve proteoglikandan oluşan organik katı faz ve çoğunlukla sudan oluşan ve dokulararası hareket yeteneğine sahip sıvı fazıdır (Linn ve Sokoloff, 1965; Venn ve Maroudas, 1977; Muir,1980; Armstrong ve Mow,1982; Mow, 1984).

Eklem kıkırdağı, sinovyal eklemleri oluşturan kemiklerin eklem bakan yüzeylerini kaplayan ve eklem yük taşıyan yapısını oluşturan bağ dokusu kısmıdır (Tuncer,2011). Eklem kıkırdağı, bireyin eklem hareketi esnasında baskı, gerilme ve makaslama kuvvetlerinin

bileşiminden oluşan yüklenmelere maruz kalan çok özel bir dokudur (Lee vd., 2003; Tuncer, 2011). Normal şartlar altında vücut yükünü taşımasının yanında merdiven çıkmak gibi aktivitelerde, kıkırdağa binen yüklerin düzeyleri oldukça yüksektir (Chen vd., 2003; Tuncer, 2011).

5.2. Eklem Kıkırdağının işlevi

Eklem kıkırdağının mekanik yüklenme ile ilişkili 3 temel işlevi vardır:

(a) şekil değişimi yolu ile dokunun yükle temas alanını genişleterek zorlanmayı azaltmak,

(b) dokulararası su içeriği ile hidrostatik basıncı artırarak, matriksi ve kondrositleri korumak,

(c) sürtünmeyi azaltarak hareketi kolaylaştırmaktır (Mow vd., 2001; Tuncer, 2011). Kıkırdağın bu fonksiyonları özel yapısı ile mümkün olmaktadır. Kıkırdağa binen yük, hem katı bileşenlerde oluşan gerilim hem de sıvı bileşende artan basınçla karşılanmaktadır (Hunziker vd., 2002; Wong ve Carter, 2003; Tuncer, 2011).

5.3. Eklem Kıkırdağının Bileşimi

Kıkırdağın %1-2'sini kondrosit denen kıkırdağ hücreleri, % 70-80'ini hücre dışı matriks ve % 20-30'unu yapısal makromoleküller oluşturur (Bray vd., 1996).

5.3.1. Kondrositler

Kıkırdak hücreleri kondrosit olarak adlandırılır. Kondrositlerin en önemli görevi su, kollajen lifler ve proteoglikan denilen büyük yapılı moleküllerden oluşan hücre dışı matriksin (ECM) sentezlenmesidir. Kıkırdak dokunun değişik katmanlarında kondrositlerin sayısı, şekil, büyüklük ve işlevleri değişkenlik göstermektedir. Ayrıca kondrosit adı verilen hücrelerin büyüme ve gelişme esnasındaki ve büyüme tamamlandıktan sonraki görevleri ve aktiviteleri değişir. Büyüme döneminde kondrositler eklem yüzeylerini şekillendirmek ve genişletmek için yeni doku sentezler, büyüme tamamlandıktan sonra ise doku hacmini genişletmek yerine, yıkılan yapısal molekülleri yeniden sentezlerler, bozulmuş eklem yüzeylerini yeniden şekillendirirler (Arnoczky, 1996).

Kondrositler yüzeye yakın bölgede ovalleşmiş şekilde, dip bölgede ise dairesel şekilde bulunurlar (Muir, 1995; Lammentausta, 2007). Kondrositler ECM'yi sentezleyebilirler ancak olgun bir kıkırdakta tamir yeteneğine sahip değildirler (Mow vd., 1992; Lammentausta, 2007).

Kondrositlerin, yüklenme ile şekilleri, basınçları ve kimyasal ortamları değişir ancak yük taşımaya herhangi bir katkıları yoktur (Hunziker vd., 2002; Wong ve Carter, 2003; Tuncer, 2011).

5.3.2. Proteoglikan

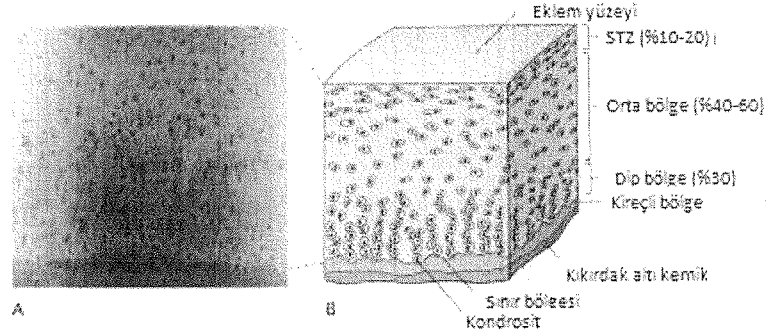
Kıkırdak dokunun matriksinde proteoglikan (PG) denilen büyük yapılı proteinler vardır. Kıkırdakta birçok PG çeşidi bulunmaktadır. PG'nin yapıtaşı glikoz-amino-glikandır. Bir veya daha çok glikoz-amino-glikanın (GAG) bağlandığı büyük bir protein-polisakkarit molekülüdür. GAG denilen bu protein zincirlerinin oluşturduğu yapı agrekan olarak adlandırılır. "Şişe fırçası" görünümündeki bu agrekanlar da, hiyaluronan (HA) molekülüne bağlanarak PG kümelerini oluştururlar. Bu bağlar, bir bağ proteini ile kararlı hale gelirler. Kararlılık, normal kıkırdak fonksiyonu için çok önemlidir; çünkü kararlı olmayan bağlarla, PG molekülü hızla dokudan çıkar. PG molekülü, kıkırdakta suyun tutulmasını sağlar (Çelebi, 2005).

5.3.3. Kollajen

Tip 2 kollajen kıkırdakta en çok miktarda (%95) bulunan kollajen tipidir. Kollajenler lif ağı şeklinde dokuya yerleşmişlerdir. Dokunun güçlü-gergin bir yapıda

olmasını ve büyük moleküller ile suyun bir arada kalmasını sağlarlar. Kollajenler kuru ağırlığın %60 kadarına katkı sağlarlar (Benninghoff, 1925; Rautiainen, 2015).

5.4. Kıkırdağın Yapısı ve İşleyişi



Şekil 5.1. Eklem kıkırdağının tabakaları ve eklem kıkırdağındaki kondrosit düzeni: (A) fotomikrograf ve (B) şematik gösterim (Çelebi, 2005).

Kıkırdağ anizotropik bir dokudur. Kıkırdağ doku, bileşenlerinin miktar ve yerleşmelerine göre üç tabakadan oluşuyor diyebiliriz (Mow vd.; 1992; Buckwalter ve Mankin, 1998; Rautiainen, 2015). Bu tabakalar ve tabakalara göre kondrosit dağılımı şekil 5.1’de de gösterilmiştir.

Kıkırdağ, yüzeyden kemiğe doğru yüzeyel bölge, orta bölge, derin bölge ve subkondral kemiğin üstünde yer alan kalsifiye kıkırdağ bölgesi olarak katmanlı bir yapıya sahiptir.

Her bölgede kondrositlerin yapısı ve yerleşimi ile matriksin yapısı, bileşimi ve fonksiyonu farklıdır (Lee vd., 2003; Wong ve Carter, 2003; Tuncer, 2011). Ekleme yük bindiğinde yüzeyel bölge sıvı kaybeder, sertleşir ve dirençli bir yük taşıma malzemesi oluşur. En dip bölgede sıvı akımı ihmal edilecek kadar azdır. Yük, tüm bölgelerde oluşan sıvı basıncı ile karşılanır, oluşan gerilimleri ise kollajen ağ karşılar. Kıkırdağ dokunun, fizyolojik yüklere dayanabilmesi, ECM’in bileşimi ve yapısal bütünlüğü ile orantılıdır. Fizyolojik düzeyde yüklenmeler, dokunun canlı kalmasını, hücrelerin matriks metabolizmasını devam ettirmelerini sağlar. Kollajen fibril ağı, gerici ve makaslayıcı yüklere, agrekan ve diğer proteoglikanlar sıkıştırıcı yüklere karşı dokunun savunma gücünü oluştururlar (Mow ve Sugalski, 2001; Wong ve Carter, 2003; Tuncer, 2011).

Eklem kıkırdağının sözü edilen bu işlemleri sorunsuzca gerçekleştirebilmesi, son derece uygun olan yapısal, biyokimyasal ve mekanik özelliklerin gelişmesi ve korunması dokunun fonksiyonel olarak yüklenmesini gerektirir (Huselstein vd., 2008; Tuncer, 2011). Ekleme yük binmesi ile hücre ve matris şekil değişimi, doku içinde sıvı ve elektrik akımları, basınç farkları ve tüm bu olaylara bağlı olarak çeşitli yönlerde kuvvetler ve akımlar şeklinde birçok fiziksel uyarılar oluşmaktadır. Bu fiziksel uyarılar, kondrositte fiziksel uyarıların biyokimyasal işlemlere dönüşümünü sağlar ve proteoglikanlar, kollajenler ve diğer matris proteinlerinin sentezini veya yıkımını başlatır. Dolayısıyla kıkırdak canlı kalır (Lee vd., 2003; Tuncer, 2011).

5.5. Eklem Kıkırdağının Biyomekanik Özellikleri

Eklem kıkırdağı insan vücudunu destekleyen, koruyan, saran yumuşak ve anizotropik bir doku çeşididir. Diğer sert dokuların aksine hücreler, hücre dışı matris içine tutunmuşlardır. Kıkırdak doku kemik gibi sert dokulardan farklı olarak esnek bir dokudur ve bu nedenle farklı mekanik özelliklere sahiptir (Fung, 1993; Holzapfel, 2001). Vücudumuzdaki yumuşak dokular lifli bileşenlerle sağlamlaştırılmışlardır. Kıkırdağın bu mekanik yapısı konsantrasyonu, kollajen maddesi ve su tutan PG'ler tarafından sağlanır.

5.5.1. Eklem Kıkırdağının Biyomekanik Davranışı

Eklem kıkırdağının biyomekanik özellikleri, dokuda birden fazla değişken olduğu düşünülerek yorumlanmalıdır. Eklem kıkırdağı sıkıştırılmayan, iki ayrı fazdan oluşan bir ortamdır: dokular arasındaki sıvı fazı ve gözenekli-geçirgen özelliklere sahip katı fazıdır (yani ECM). Mekanik özelliklere suyun katkısını anlamak istersek eklem kıkırdağı, sıvı-dolu gözenekli-geçirgen (yüksüz) iki fazlı ortam olarak ele alınabilir. Her bir bileşenin, kıkırdağın davranışına farklı etkisi vardır.

Eklem hareketi esnasında eklem yüzeyindeki kuvvetler, sıfır ila vücut ağırlığının on katına kadar değişebilmektedir. Temas alanları da değişmektedir ve genellikle birkaç santimetre-kare civarında olmaktadır. Kalçadaki temas gerilmeleri koltuktan kalkarken 20 MPa'a ulaşır, merdiven çıkarken ise 10 MPa'a ulaştığı hesaplanmıştır. Bu nedenle fizyolojik yükleme koşulları altında eklem kıkırdağı çok fazla gerilen bir malzemedir. Böyle yüksek fizyolojik yükleme koşulları altında dokunun nasıl tepki verdiğini anlamak için basma, çekme ve kaymadaki gerçek mekanik özellikleri incelenmelidir. Bu özellikler incelenerek, ECM içerisindeki yük taşıma mekanizmaları anlaşılabilir (Çelebi, 2005).

Eklem kıkırdağı, yük çok hızlı bir şekilde uygulandığında sıkıştırılmaz olarak düşünülebilir (Suh vd., 1995; Rieppo, 2011). Ani yüklemelerde, kollajen ağının doku hacminin değişmesini engellemesinden dolayı yüksek su basıncı oluşur. Kollajen ipleri bu gerilimi sürdürür ve yüksek gerilimi sayesinde yüke direnir. Diğer taraftan, yük yavaş bir şekilde uygulandığında kıkırdak doku oldukça yumuşaktır ve sıkıştırılabilir. Kıkırdaksı yüzeyler birbirleriyle temas halindedirler. Yük uygulandığında su basıncı bölgesel olarak artar ve aşamalı bir şekilde tekrar yüzeye dağıtılır. Doku geçirgenliği ve yüklemeye bağlı olarak su sıkışır ve doku deformasyonu meydana gelir. Basınç uygulaması süresince temas artar ve uygulanan yük, baştaki yüklenmemiş kıkırdak durumuna göre, daha geniş bir bölgeye yayılır. Kıkırdakta meydana gelen bu deformasyon; ozmotik sıvı basıncı, katı malzemenin uygulanan yüke karşı oluşturduğu gerginliğe eşitlenmesi ile sona erer. İşte bu anda kıkırdak mekanik olarak bir denge durumundadır. Yük kaldırıldıktan sonra, doku GAG moleküllerinin negatif yükleri vasıtasıyla normal haline geri döner (Mow vd., 1990; Rieppo, 2011).

Eklem kıkırdağının biyomekanik özellikleri çeşitli yollarla araştırılabilir. Bizler indenter denen çentik atma metodu ile kıkırdak üzerinde çalıştık. Çentik atma metodu, çok az miktarda doku gereksiniminden dolayı laboratuvar ortamında çalışmaya uygundur. Bu testte çentik atan dişli (yarıçapı 3mm) kıkırdakta bölgesel bir deformasyona sebep olur. Mekanik yükleme, sabit bir yerdeğiştirme (baskı gerilimi testinde) uygulanarak veya uygulanan sabit bir yük tarafından sağlanabilir. Baskı gerilimi testinde küçük sabit adımlı bir baskı uygulanır. Başlangıçta, baskı süresince yüklenen kuvvet hızlı bir şekilde pik değerine yükselir çünkü herhangi bir hacimsel değişim olmaz ya da çok az olur. Bu süreçte dokunun cevap verme (tepki verme) kabiliyeti kollajen ağının özellikleriyle alakalıdır. Yükleme rampası limite ulaştıktan sonra ölçülen kuvvet azalmaya başlar. Kıkırdak dokudaki su dışarı doğru akar ve örnek dokunun hacmi azalır. Su akışı birincil olarak, PG ve kollajence sağlanan geçirgenlik tarafından ve örnek dokunun osmotik basıncı (sıvı basıncı) tarafından kontrol edilir.

Kıkırdak mekaniğini açıklamak için kullanılabilecek en basit model doğrusal elastik, homojen, izotropik modeldir. Bu model Hooke Kanununu kullanır. Buna göre uygulanan gerilim σ ile, bu baskı sonucu oluşan gerinim ise ϵ ile gösterilirse, malzemenin Young Modülü dediğimiz esneme modülü E ile gösterilir. E , denklem (5.1)'deki gibi

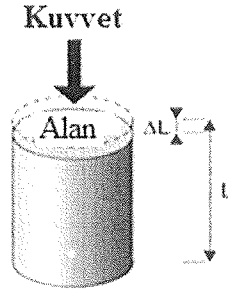
$$E = \sigma / \epsilon \quad (5.1)$$

olarak hesaplanacaktır. Daha açık bir şekilde ifade etmek gerekirse, denklem (5.2) ve (5.3)'te kıkırdak doku için esneme modülünü hesaplırsak:

$$\text{Esneme Modülü} = \text{Gerilim} / \text{Gerinim} \quad (5.2)$$

$$\text{Esneme Modülü} = \frac{\left(\frac{\text{Kuvvet}}{\text{yüzey}}\right)}{\left(\frac{\text{Yerdeğiştirme}}{\text{Uzunluk}}\right)} \quad (5.3)$$

olacaktır. Şekil 5.2'de denklemlerde kullanılan değişkenler gösterilmiştir.



Şekil 5.2. Esneme Modülü Hesabında Kullanılan Değişkenler

Gerilim-gerinim oranı, yani young modülü kıkırdak dokunun sertlik miktarını bize verir. Bir malzemenin yüksek bir young modülüne sahip olması, bozulmadan esnemesinin zor olduğunu, düşük bir değere sahip olması da nispeten kolayca, esneyebileceğini gösteriyor. Sağlıklı kıkırdak dokunun sertlik değeri bellidir. Ancak radyasyon, kimyasal etkiler, hastalıklar vs. dokunun sertliğini kaybederek yumuşamasına sebep olur. Kıkırdak doku işlevi bozulur.

Kıkırdak doku, zamana bağlı gerilme oranı viskoelastik madde olduğunu gösteren, elastik bir malzeme gibi davranır. Örneğin eğer kıkırdağa gerilim uygulanırsa, yük kaldırıldıktan sonra enerji dokuda dağıtılacaktır. Kıkırdak gibi viskoelastik malzeme daima baskıya ve sürtünmeye karşı rahatlama gösterir. Baskı-denge süresince malzeme sabit bir gerilme içinde iken, zamanla baskı etkisi dokunun kendince azaltılacaktır.

Kıkırdağın elastikiyetini ölçmek için geliştirilmiş birçok model vardır. Bütün test metotları kendilerine göre avantajlara ve sınırlılıklara sahiptir. Biz gerilim-gerinim testini kullandık. Bütün uygulanan testlere rağmen kıkırdak dokunun yapısı ve bileşimi

fonksiyonel (işlevsel) özelliklerini belirler. Eklem kıkırdağının biyomekanik davranışı oldukça karışıktır ve tamamen anlaşılammıştır (Lindburg, 2012).

5.5.1.1. Kıkırdağın Gerilme Tepkisi

Kıkırdak benzeri yumuşak dokular lifli yapılarından dolayı anizotropik davranış gösterirler. Bileşimlerinden dolayı homojen olmayan bir yapıya sahiptirler. Dokunun gerilmeye verdiği cevap lineer olmayan bir katılığa sahiptir ve gerilme dayanıklılığı zorlanma oranına bağlıdır. Sert dokuların aksine yumuşak dokular büyük şekil değişimi özelliğine sahiptir. Bu da kollajen lifler ve büyük yapılı moleküller olan PG'ler tarafından karşılıklı sağlanan viskoelastik davranış ile oluşur. Yani matriks, kollajen lifler arasında bir sürtünme engeli oluşturur (Minns vd., 1973; Holzapfel, 2001). Bu da dokunun uygulanan gerilime karşı gösterdiği zorlanma miktarı ile gösterilir (Holzapfel, 2001).

Kıkırdağın mekanik özellikleri yapısına, risk faktörlerine, yaşa, türüne, sıcaklık, ozmotik basınç, pH ve zorlanma oranı gibi fiziksel ve kimyasal çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir (Holzapfel, 2001). Tabii bir de bunlar in vivo denilen vücut ortamındadır. Bizler ise in vitro denen laboratuvar ortamında çalışmaktayız.

5.5.1.2. Eklem Kıkırdağının Basma Etkisine karşı Visko-elastikliği

Eklem Kıkırdağı viskoelastik bir malzemedir. Viskoelastik bir malzemenin iki temel tepkisi sürünme ve gerilme rahatlamaıdır. Sürünme ve gerilme rahatlamaı kavramlarına farklı mekanizmaların sebep olduğu düşünölmektedir. Eklem kıkırdağının basma etkisine göre viskoelastik davranışı, dokular arası sıvının akışı ve bu akış sırasında oluşan sürtünme direnci nedeniyle oluşur. Kaymada ise, kolajen ve PG gibi büyük yapılı moleküllerin hareketi ile oluşur. Eklem kıkırdağının, dokular arası sıvı akışının neden olduğu viskoelastiklik davranışı iki fazlı viskoelastik davranış olarak bilinir. Makromoleküler hareketin neden olduğu viskoelastiklik davranışı ise akıştan-bağımsız olarak veya kolajen-PG katı matrisinin viskoelastik davranışı olarak bilinir.

Eklem kıkırdağında hareket esnasında oluşan bu değişimler, doğrusal elastik veya viskoelastik bir katı gibi tanımlanmış olsa da bu modeller, viskoelastik davranışta sıvının rolünün ve sıvı basıncının yüzey yükünü destekleme ve kıkırdak yağlamasındaki öneminin anlaşılmasında yeterli değildir. Dokular arası sıvı basıncı, kıkırdak yüzeyine etki eden yükün neredeyse %90'ını, yüklemenin hemen ardından desteklemektedir. Bu etki bin saniyeden daha fazla devam edebilir ve eklem yükünün neden olduğu yüksek gerilmelerin (20 MPa) bozucu deformasyonlarından, ECM'yi ve kondrositleri korur (Çelebi, 2005).

6. MATERYAL VE YÖNTEM

6.1. Doku Seçimi

Bu çalışmada kullanılan dokular kesimhaneden taze olarak alınan sığır ön ayaklarından çıkartılmıştır. Alınan kırıkdağlar makroskopik olarak hasar olmayanlardan seçilmiştir. Ayrıca kırıkdağların çıkartılması esnasında hasar görmemesine dikkat edilmiştir. Kırıkdağ dokular aynı gün içinde radyofarmasötiklere maruz bırakılmıştır.

6.2. Dokuların deney için hazırlanması

Alınan bu parçalar incelenmek üzere üç ayrı madde içinde, bir hafta bekletilmiştir. Bu maddeler deney gurubu olarak saf Tc-99m ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde radyofarmasötik olarak kullanılan MIBI; kontrol grubu olarak hazırlanan serum fizyolojik çözeltisidir. Hazırlanan kırıkdağ parçaları (yaklaşık olarak 0,5 cm² büyüklükte) bir hafta bu maddeler içinde bekletilmiştir. Bir hafta sonunda etiketlenerek PBS (Phosphate Buffered Saline) çözeltisi içinde deney yapılmak üzere bekletilmiştir. Her bir grup için seçilen kırıkdağ dokular, bütün bir diz kırıkdağının özdeş yerlerinden alınmaya çalışılmıştır. Bu parçalar iki farklı teknikle biyomekanik deneye tabi tutulmuştur. Birinci olarak LR5K Plus genel çekme testi makinası ile baskı testi yapılmıştır. İkinci olarak ise kendi tasarladığımız sanayi yapımı cihaz ile baskı-gerilim testi yapılmıştır.

PBS çözeltisinde bulunan tuz, mikrobiyal üremeyi engeller. Fosfat ise hücrelerin canlı kalmasını sağlar.

Dokular, baskı testine bir hafta sonunda direkt alınmışlardır. Baskı-rahatlama testine ise iki hafta sonra alınmışlardır.

Dokulara verilen radyasyon değerleri mCi ve Bq cinsinden:

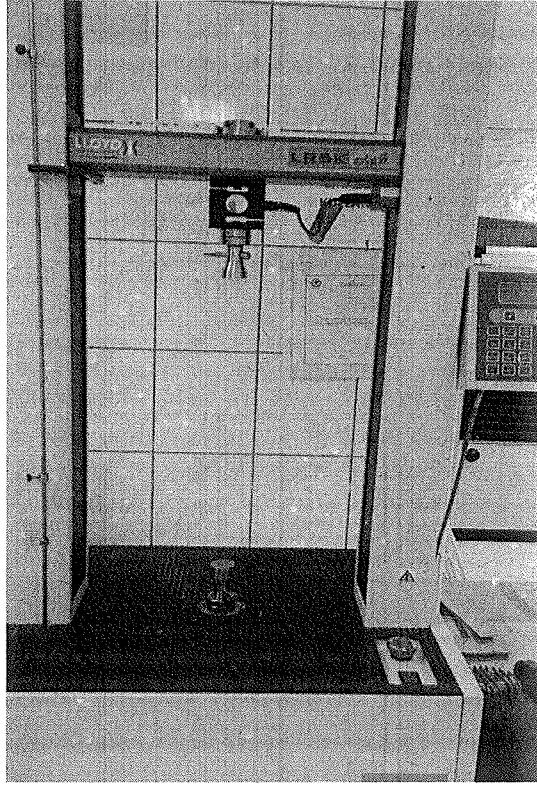
(1 Ci=37 GBq ise)

- 1) Kontrol grubunda radyasyon yoktur.
- 2) Saf Tc-99m'nin radyasyon değeri
90 mCi=3,33 GBq
- 3) MIBI'nin radyasyon değeri
55mCi=2,035 GBq

6.3. Aletler ve Cihazlar

6.3.1. LR5K Plus Genel Çekme Testi Makinası

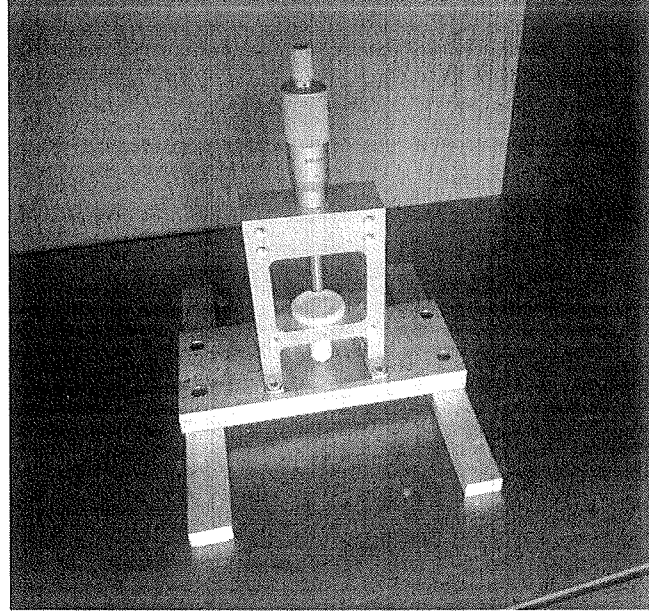
Şekil 6.1’de ticari tipinde piyasada satılan cihaz görülmektedir. LR5K Plus genel çekme testi makinasının fotoğrafı verilmiştir. Test sonuçları NEXYGEN Plus Data Analysis yazılımı ve MS Excel 2010 programları kullanılarak veriler grafiğe dönüştürülmüştür. Deney aparatı çapı 1cm’dir.



Şekil 6.1. LR5K Plus Genel Çekme Testi Makinası

6.3.2. Sanayi Yapımı Cihaz ile Baskı Gerilimi Testi

Şekil 6.2’de sanayi yapımı baskı cihazı gösterilmektedir. Test sonuçları Pico Technology yazılımı ve MS Excel 2010 programları kullanılarak veriler grafiğe dönüştürülmüştür.



Şekil 6.2. Sanayi Yapımı Baskı Gerilimi Cihazı

6.3.3. Kullanılan Diğer Malzeme ve Cihazlar

- Yük hücresi (NMNC-50L, CAS Corporation, Güney Kore).
- Ossiloskop (Picolog Pico Technology Ltd.).
- Bilgisayar
- Polarize Işık Mikroskobu (Olympus CX41): Kıkırdak parçalarının fotoğrafları gerekli işlemler yapıldıktan sonra, polarize ışık mikroskobu kullanılarak çekilmiştir.

6.3.4. Kullanılan Radyofarmasötik Maddeler

- Teknesyum-99m saf olarak uygulanmıştır.
- Teknesyum-99m metoksiizobutilizonitril (Tc-99m MIBI): Medicek firmasından alınan MIBI Cardio-Spect miyokard meme ve paratiroid incelemelerinde sodyum perteknetat (Tc-99m) ile işaretlendikten sonra tanı amaçlı kullanılır.

6.4. Metod

Şekil 6.2.'de sanayi yapımı baskı-gerilim cihazı gösterilmektedir. Cihazın içerisine kıkırdak ve kıkırdağa uygulanan gerilimi ölçmek için yük hücresi, konulmuştur. Yük hücresi ossiloskopa bağlanmış ve uygulanan kuvvet sonucu elde edilen veriler bilgisayara aktarılmıştır. Dokudaki sıkıştırma miktarı alete monte edilmiş olan mikrometre yardımı ile elle ayarlanmıştır. Kalınlığı 1000 mikrometre olan kıkırdak dokular, her seferde 70 mikrometre olmak üzere 10 adımda toplam 700 mikrometre sıkıştırılmıştır.

Bu deneyde çapı 0,003 m (3 mm) olan silindirik indenter kullanılmıştır. Silindirik indenter ucu, dikey bir şekilde kırıkdağın üst yüzey tabakasına etki ettirilmiştir. Bunun için baskı uygulanan yüzeyin alanı hesaplanırsa;

$$\text{Alan} = \pi.r^2 = 3,14. 0,0015^2 \text{ m}^2 = 0,000007065 \text{ m}^2 \text{ olarak hesaplanır.}$$

Silindirik indenter ile 10 mV'luk kuvvet uygulanmıştır. (10 mV= 33,93 N). Hesaplama yapıldığında doku üzerindeki gerilim her seferinde yaklaşık olarak 4,8 MPa olmaktadır.

Bu değerler deneylerde elde edilen verilerle birleştirilerek işlemler yapılmıştır.

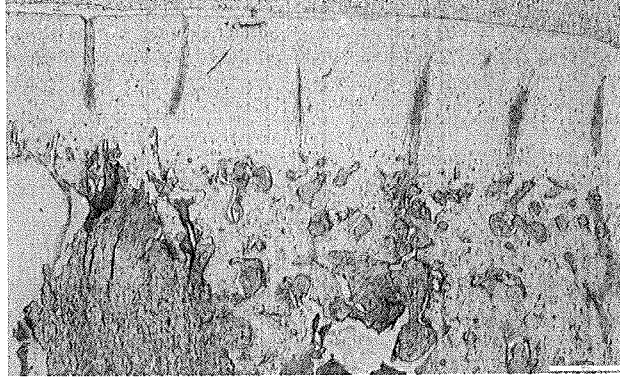
LR5K Plus genel çekme testi makinası deneyinde ise sadece baskı testi yapılabilmektedir. Baskı testinde kırıkdağ doku küçük parçalara ayrılmadan, üzerine 0,5 cm'lik yarıçapa sahip bir aletle, tek bir adımda baskı uygulanmıştır ve kırıkdağ yüzeyi tek adımda 0,5 mm sıkıştırılmıştır.

Baskı gerilmeleri birinci tür deneylerde baskı durumundan, ikinci tür deneylerde denge durumundan hesaplanmıştır.

7. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

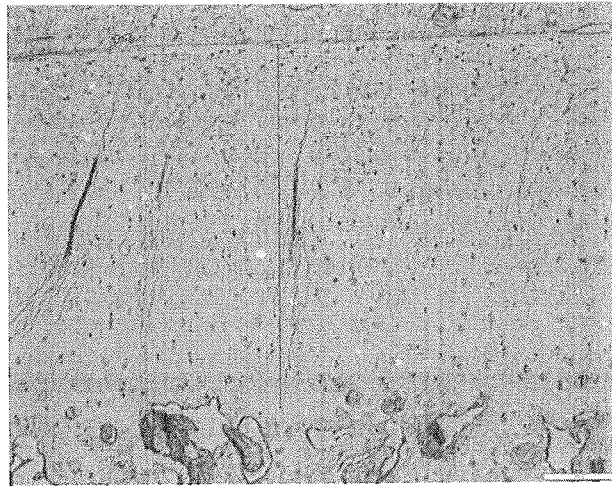
7.1. Işık Mikroskobu Görüntüleri

Şekil 7.1 Şekil 7.2 ve Şekil 7.3'de sığır eklem kıkırdağına ait, kalınlık ölçmek amacıyla çekilen ışık mikroskobu görüntüleri verilmiştir.

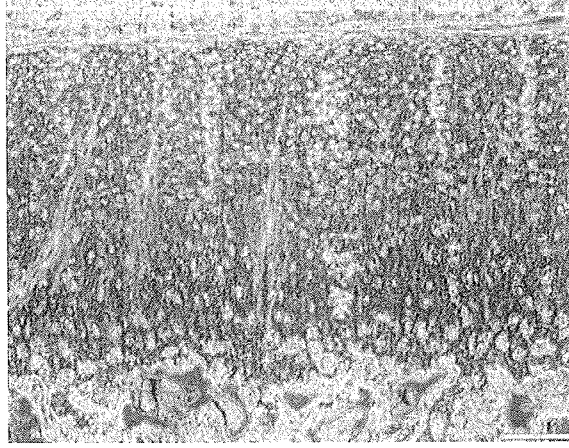


Şekil 7.1. Kontrol Grubu Sığır Eklem Kıkırdağı Işık Mikroskobu Görüntüsü(4x Objektif Faz Kontrast)

Şekil 7.1'de sığır eklem kıkırdağına ait görüntü bulunmaktadır. Yoğun kalsifiye kıkırdak bölgenin üzerindeki açık renkli bölgede kıkırdak doku matriksi ve üzerinde benekler halinde kondrositler bulunmaktadır.



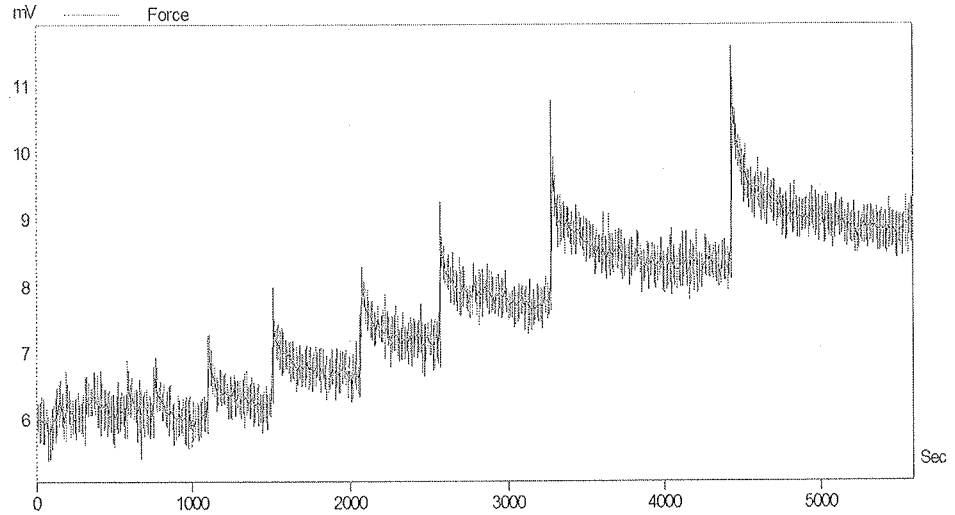
Şekil 7.2. Kontrol Grubu Sığır Eklem Kıkırdağı Işık Mikroskobu Görüntüsü(10x Objektif Faz Kontrast)



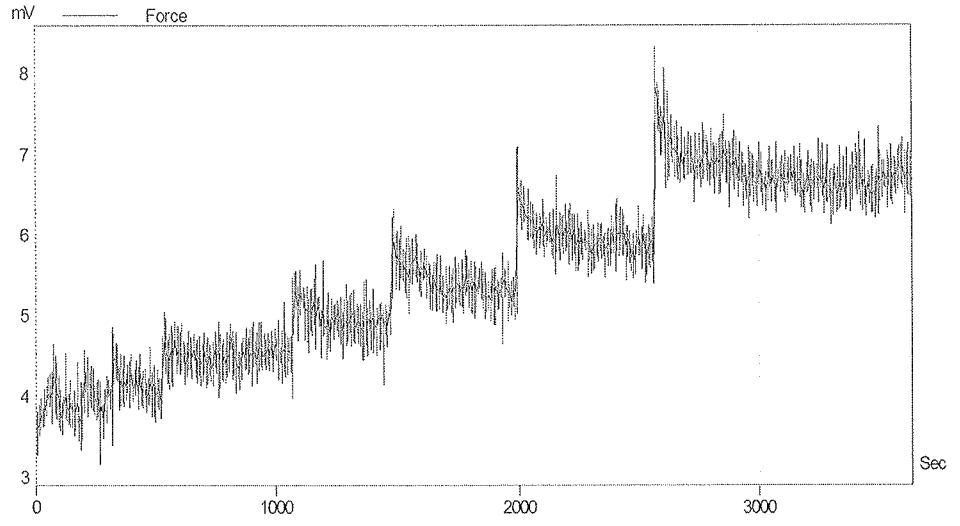
Şekil 7.3. Kontrol Grubu Sığır Eklem Kıkırdağı Işık Mikroskobu Görüntüsü(10x Objektif Faz Kontrast)

7.2. Deney Grupları Baskı Gerilimi Testi Osiloskop Görüntüleri

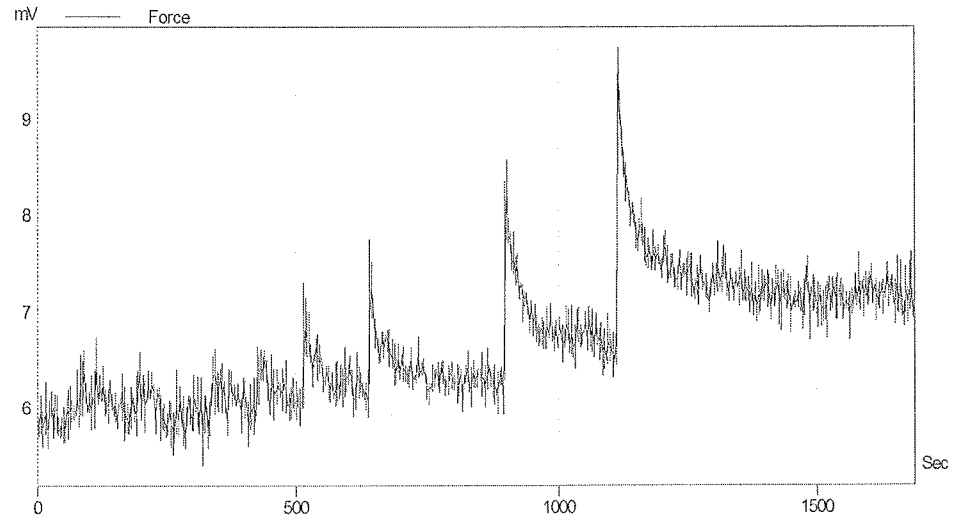
Şekil 7.4, Şekil 7.5 ve Şekil 7.6'da deney gruplarına ait baskı gerilimi testi osiloskop görüntüleri verilmiştir. Yumuşak dokular, uygulanan küçük bir kuvvete tepki vermektedir. Sert dokuların tepkisi ise daha büyük kuvvetler uygulandığında olmaktadır. Buna göre osiloskop görüntülerini karşılaştıracak olursak en sert dokunun kontrol gurubu olduğu, sonra MIBI, sonra da Tc-99m olduğu söylenebilir.



Şekil 7.4. Baskı deneyi kontrol osiloskop görüntüsü

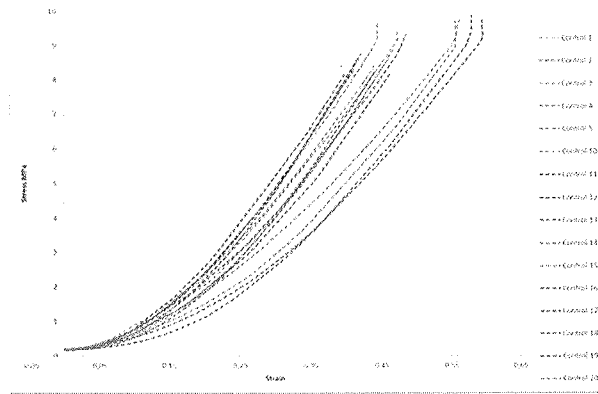


Şekil 7.5. Baskı deneyi Tc-99m osiloskop görüntüsü

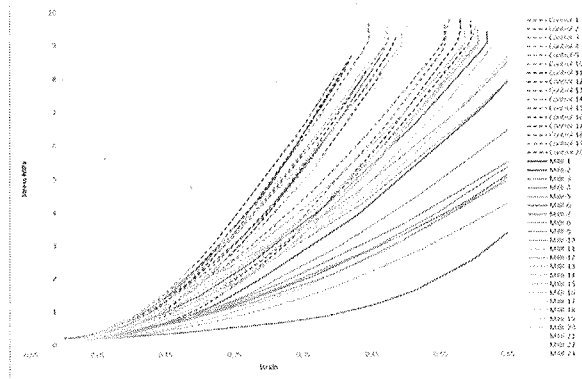


Şekil 7.6. Baskı deneyi MIBI osiloskop görüntüsü

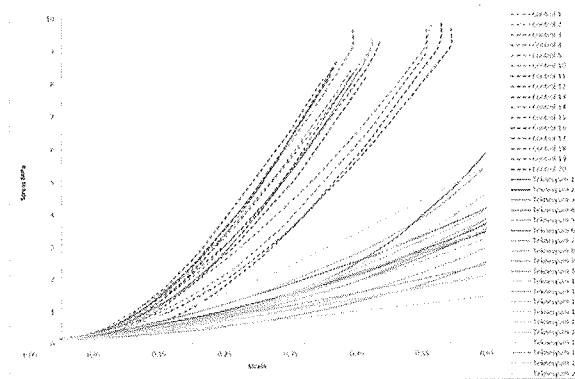
7.3. Deney Grafikleri



Şekil 7.7. Kontrol Grubu Gerilim-Gerinim Grafiği



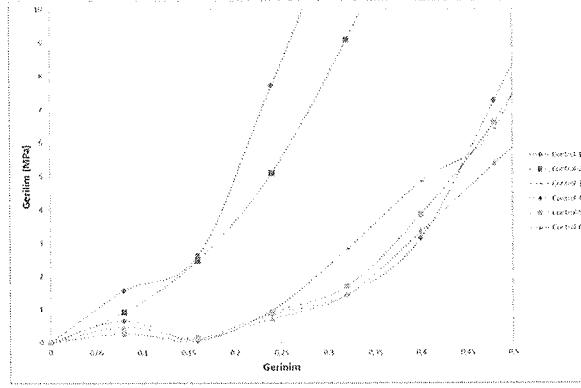
Şekil 7.8. Kontrol ve MIBI Grubu Gerilim-Gerinim Grafikleri



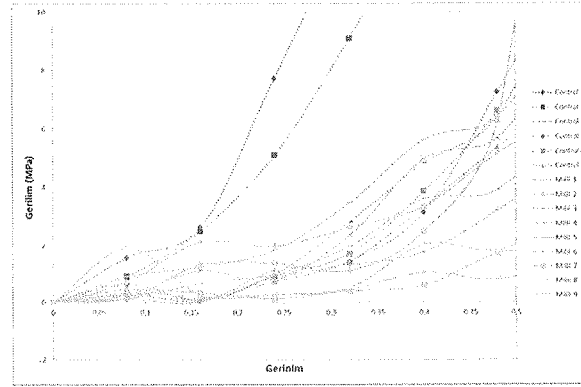
Şekil 7.9. Kontrol ve Tc-99m Grubu Gerilim-Gerinim Grafikleri

Şekil 7.7, Şekil 7.8 ve Şekil 7.9'da LR5K Plus genel çekme testi makinesinde yapılan deneylere ait veri grafikleri bulunmaktadır. Buna göre birbiri ile karşılaştırılırsa kontrol grubuna göre, MIBI grubu radyasyondan biraz etkilenmiş ve grafik eğimi biraz

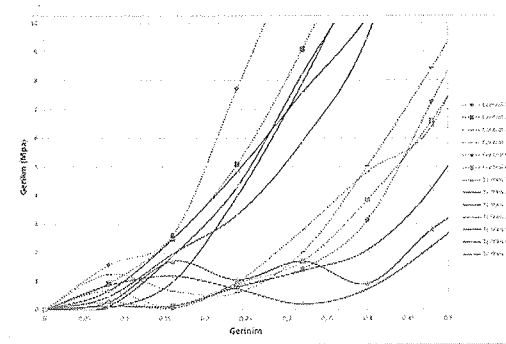
azalmıştır. Ancak kontrol grubu-Tc-99m grubu grafiklerine bakılacak olursa grafik eğiminin Tc-99m’de oldukça azaldığı görülmektedir.



Şekil 7.10. Kontrol Gurubu Denge Durumu Grafikleri



Şekil 7.11. Kontrol-MIBI Gurubu Denge Durumu Grafikleri



Şekil 7.12. Kontrol-Tc-99m Gurubu Denge Durumu Grafikleri

Şekil 7.10, Şekil 7.11 ve Şekil 7.12’de sanayi yapımı baskı gerilimi testi deney grafikleri verilmektedir. Bu grafiklerden de görüldüğü gibi, sonuçlar LR5K Plus genel

çekme testi makinesinde yapılan deneylerle uyşmaktadır. Grafik eğimleri kontrol gurubunda en büyük, MIBI'de orta, Tc-99m'de ise en küçüktür.

8. SONUÇ

X-ışınlarının 1895 yılında W.C. Roentgen tarafından keşfedilmesinden çok kısa bir zaman sonra, iyonize radyasyonun insan dokusu üzerine zararlı etkilerinin olabileceğini gösteren klinik etkiler görülmeye başlamıştır.

İyonize radyasyonun absorblama dozlarına ve ışınlamanın sürekliliğine bağlı olarak canlı hücrelerde birçok değişikliklere neden olduğu görülmüştür. İyonize radyasyonun etki etmesi ile oluşan serbest radikallerin nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlar gibi hücrede bulunan makromoleküllere zarar verdiği tespit edilmiştir (Sies, 1986; Çiçek, 2005). Bunun sonucunda farklı dokular merak konusu olmuştur.

1996 yılında Konski ve Sowers ile 2004'te Luxton ve diğerleri; tümör tedavisi için uygulanan radyasyon terapisi süresince, kansersiz normal iskelet sistemindeki eklemlerin oldukça sağlam olduğunu gözlemlemişlerdir (Konski ve Sowers, 1996; Luxton vd., 2004).

Damron ve diğerleri 2008'de, Kwon vd. 2008'de, Pritchard vd. 2010'da, Willey vd. 2010'da, Jia vd. 2011'de, Alwood vd. 2012'de yaptıkları çalışmalarda uygulanan çeşitli dozlarda γ ışınlarının IGF-1 faktörü ile veya onsuz, kemiğin içeriği ve yapısı ile kırıkdağın büyüme tabakasındaki tahribatlarını incelemişlerdir. Radyasyonun pediatrik hastalarda kemik büyümesini azaltmasının yanında, kırıkdağ dokuya ait matriks metabolizmasını da negatif etkilediğini bildirmişlerdir (Damron vd., 2008; Kwon vd., 2008; Pritchard vd., 2010; Willey vd., 2010; Jia vd., 2011; Alwood vd., 2012).

Hugenberg 1989'da, Jikko 1996'da, Cornelissen 1996'da uygulanan X-ışınlarının çeşitli kırıkdağ tiplerindeki fonksiyonel matriks üretimine ve matriksin metabolizmasına etkilerini incelemişlerdir. Eklem kırıkdağı hücrelerindeki radyasyon direnci miktarını incelemişlerdir. Hugenberg, uygulanan direk radyasyon matriks üretimi üzerinde etkili veya öldürücü olduğu için; radyasyon sinovektomi yöntemi gibi iyileştirici amaçlarla eklem kırıkdağına uygulanan radyasyonun, işlevsel ve hücresel sonuçlarını incelemiştir (Hugenberg, 1989; Jikko, 1996; Cornelissen, 1996).

Mohamed vd. 2007'de yaptıkları çalışmada kırıkdağ matriksi üzerine X-ışınlarının etkilerini incelemişlerdir. Matrikste bulunan tendon kollajen, elastin gibi lifli yapıların mekanik özelliklerinde önemli derecede bir azalma gözlemlemişlerdir (Mohamed vd., 2007).

Radyasyon uygulamaları ile eklem hastalıklarının dolaylı olarak oluşumu hakkında çok az çalışma varken, eklem kırıkdağının mekanik özelliklerini radyasyon uygulamasından sonra direk belirleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır. Ancak yakın

zamanda denekler üzerinde yapılan çalışmalar, fare ve domuzların eklem kıkırdağının yüzey mekanik özelliklerinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (Lindburg vd., 2011). Radyasyon uygulamasına bir cevap olarak eklem kıkırdağında zayıflama, özellikle matriks metabolizmasındaki değişim, eklemde topyekün bir aşınmaya sebep olmaktadır. Oeffinger ise yetişkinlerdeki radyasyon tedavisindeki radyasyonun zararlarının, çocuklardaki kadar etkili olmadığını söylemiştir (Oeffinger, 2006).

Literatürde radyasyonun eklem kıkırdağı üzerine etkileriyle ilgili çok fazla bilgi bulunmamakla birlikte, kanser tedavileri veya mesleki radyasyon uygulamaları sonucu eklemlerde oluşan hasarı belirten birçok rapor bulunmaktadır (Willey vd., 2013; Çiçek, 2016).

Willey vd. 2013 yılında insan ve domuz kıkırdağında yaptığı çalışmada radyasyonun, hücrelerdeki proteoglikan sentezini azaltarak kıkırdak yapıda önemli bir bozulmaya sebep olduğunu göstermiştir (Willey vd., 2013).

Çiçek 2016'da yaptığı çalışmada at kıkırdağında X-ışınlarının eklem kıkırdağının mekanik özelliklerini önemli ölçüde azalttığını belirtmiştir (Çiçek, 2016).

Bizim çalışmamızda iyonize radyasyonun eklem kıkırdağına direk etkisini inceledik ve yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak gördük ki kıkırdak üzerine uygulanan radyasyon miktarı arttıkça dokular daha küçük kuvvetlere tepki vermiştir. Bilindiği üzere sert dokular daha büyük kuvvet değerine, yumuşak dokular ise daha küçük kuvvet değerine tepki vermektedir. Buna bağlı olarakta baskı ve denge durumlarında gerilim-gerinim grafiğinin eğimi giderek azalmıştır. Bu da demektir ki üzerine radyasyon uygulandıkça kıkırdak dokunun biyomekanik özellikleri bozulmuş ve doku yumuşamıştır.

KAYNAKLAR

- Akkuş, İ., 1995. *Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri*. Mimoza yayınları, Konya, 134 s.
- Alwood, J. S., Kumar, A., Tran, L. H., Wang, A., Limoli, C. L., Globus, R. K., 2012. Low-dose, Ionizing Radiation and Age-related Changes in Skeletal Microarchitecture. *Journal of Aging Research*, 481-983.
- Arnoczky, S. P., Doods, J. A., Wickiewicz, T. L., 1996. Basic Science of The Knee Joint. *The Operative Orthroscopy*, Second Edition. (In: McGinty, J. B. Editor) New York, 127 s.
- Archer, J.F., Wills, E.D., 1973. Effects of Ionizing Radiation on Sulphydryl and Disulphide Components of Cultered Mammalian Cells. *International Journal Radiation Biology*, 23, 571-581.
- Armstrong, C. G., and Mow, V. G., 1982. Variations in The İntrinsic Mechanical Properties of Human Articular Cartilage With Age, Degeneration and Water Content. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 64, 88-94.
- Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A., 2001. *Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, Ankara, 75 s.
- Balcıoğlu, A., 1993. Nitrik Oksit: Yeni Biyolojik İkincil Haberci. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, Ankara, 31-45.
- Barber, D. A., Harris, S. R., 1994. Oxygen Free Radicals and Antioxidants: A Rewiev. *International Journal of Pharmacy Practice*, 34, 26-35.
- Basaga, H. S., 1990. Biochemical Aspects of Free Radicals. *Biochemistry and Cell Biology*, 989-998.
- Bayhan, H., 2002. Nükleer Tıp Terimler ve Birimler Kılavuzu.
- Bayhan, H., 1994. *Nükleer Tıp Ders Notları*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi, Ankara, 287s.
- Baxter, N. N., Habermann, E. B., Tepper, J. E., Durham, S. B., Virnig, B. A., 2005. Risk of Pelvic Fractures in older Women Following Pelvic İrradiation. *Journal of American Medical Association*, 2587-2593.
- Bayhan, H., 2001. Parçacık Hızlandırıcılar ve Nükleer Tıp. *I. Ulusal Parçacık Hızlandırıcıları ve Uygulamaları Kongresi, TAEK*, Ankara, 1-10.
- Benninghoff, A., 1925. Form und Bau Der Gelenkknorpel in Ihren Beziehungen Zur Funktion. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, 2, 783-862.
- Bilinski, T., Litwinska, J., Blaszczyński, M., Andrzej, B., 1989. Süperoxide Dismutase Deficiency and The Toxicity of The Products of Autooxidation of Polyunsaturated Fatty Acid in Yeast. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1001, 102-106.

- Bray, R. C., Frank, C. B., Miniaci, A., 1996. The Structure and Function of Diarthral Joints. *The Operative Arthroscopy*, Second Edition(In: McGinty, J. B. Editor). New York, 105 s.
- Brunori, M., Rotilio, G., 1984. Biochemistry of Oxygen Radical Species. *Methods in enzymology*, 105,22-35.
- Buckwalter, J. A., Mankin, H. J., 1998. Articular Cartilage: Tissue Design and Chondrocytematrix Interactions. *Instructional Course Lecture*, 47, 477–486.
- Cheeseman, K, H., Slater, T, F., 1993. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *British Medical Bulletin*, 479-480.
- Chen, C. T., Bhargava, M., Lin, P. M., Torzilli, P. A., 2003. Time, Stres and Location Dependent Chondrocyte Death and Collagen Damage in Cyclica 1lly Loaded Articular Cartilage. *Journal of Orthopaedic Research*, NewYork, 88-98.
- Cohen, B, L., 1995. Test of The Linear-no Threshold Theory of Radiation Carcinogenesis in The Low Dose Rate Region. *Health Physics*,68, 157-174.
- Cornelissen, M., Thierens, H., De Ridder, L., 1996. Effects of Ionizing Radiation on Articular Cartilage: Emphasis on Effects on The Extracellular Matrix. *Scanning Microscopy*,10, 833-840.
- Coutard, H., 1934. Principles of X-ray Therapy of Malignant Disease. *Lancet*, 2, 1-8.
- Çelebi, G., 2005. *Biyofizik*, Üçüncü Baskı. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir, 24 s.
- Çiçek, E., & Arikanoğlu, A., 2014. Morphological Variations of Chondrocytes in Bovine Articular Cartilage Using Confocal Laser Scanning Microscopy. *Acta Physica Polonica*, 125, 898-901.
- Çiçek, E., 2016. Effect of X-ray Irradiation on Articular Cartilage Mechanical Properties. *Acta Physica Polonica*, 129, 200-202
- Damron, T. A., Horton, J. A., Pritchard, M. R., Stringer, M. T., Margulies, B. S., Strauss, J. A., Spadaro, J. A., Farnum, C. E., 2008. Histomorphometric Evidence of Growth Plate Recovery Potential After Fractionated Radiotherapy: An In Vivo Model. *Radiation Research*,170, 284–291.
- Damron, T. A., Zhang, M. L., Pritchard, M. R., Middleton, F. A., Horton, J. A., Margulies, B. M., Strauss, J. A., Farnum, C. E., Spadaro, J. A., 2009. Microarray Cluster Analysis of Irradiated Growth Plate Zones Following Laser Microdissection. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74, 949–956.
- Demir, M., 2000. *Nükleer Tıp Fiziği*. İstanbul Üniversitesi Yayını, İstanbul, 4252 s.
- Early, P. J., Sodee, D. B., 1995. *Principles and Practice of Nuclear Medicine*, Second Edition. Mosby- Year Book, St Louis, 279-284.

- Eifel, P. J., Donaldson, S. S., Thomas, P. R., 1995. Response of Growing Bone to Irradiation: A Proposed Late Effects Scoring System. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 31, 1301-1307.
- Elgazzar, A. H., 2001. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. First Edition, New York, 381s.
- Ellis, F., 1971. Nominal Standard Dose and The Ret. *The British journal of radiology*, 44, 101-108.
- Erden, M., 1992. Serbest Radikaller . *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 12, 201-207.
- Freeman, B. A., Crapo, J. D., 1982. Biology of Disease: Free Radicals and Tissue Injury. *A Journal of Technical Methods and Pathology*, 47, 412-426.
- Fung, Y. C., 1993. Mechanical Properties of Living Tissues. *Biomechanics*, Second Edition. Springer-Verlag, New York, 2 p.
- Goldring, M. B., Marcu, K. B., 2009. Cartilage Homeostasis in Health and Rheumatic Diseases. *Arthritis Research & Therapy*, 11, 224.
- Göksel, A. S., 1973. *Radyasyonların Biyolojik Etkileri ve Radyasyon Koruması*. İTÜ Nükleer Enerji Enstitüsü Yayınları, İ.T.Ü. Matbaası, İstanbul, 9 s.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., 1989. Oxygen Radicals and Singlet Oxygen. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 93-109.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., Cross, C.E., 1993. Free Radicals, Antioxidants and Human Disease: Where Are We Now?. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 119, 598-613.
- Halliwell, B., 1994. Free Radicals, Antioxidants, and Human Disease: Curiosity, Cause or Consequence? *The Lancet*, 344, 721-724.
- Hayes, W. C., Keer, L. M., Herrmann, G., Mockros, L. F., 1972. A Mathematical Analysis for Indentation Tests of Articular Cartilage. *Journal of Biomechanical*, 541-551.
- Hiranuma, H., Jikko, A., Iwamoto, M., Fuchihata, H., 1996. Effects of X-ray Irradiation on Terminal Differentiation and Cartilage Matrix Calcification of Rabbit Growth Plate Chondrocytes in Culture. *Bone*, 18, 233-238.
- Holzappel, G. A., 2001. Biomechanics of Soft Tissue. *The Handbook of Materials Behavior Models*, Graz, 1049-1063.
- Hugenberg, S. T., Myers, S. L., Brandt, K. D., 1989. Suppression of Glycosaminoglycan Synthesis By Articular Cartilage, but not of Hyaluronic Acid Synthesis by Synovium, After Exposure to Radiation. *Arthritis & Rheumatism*, 32, 468-474.

- Hunziker, E. B., Quinn, T. M., Hauselmann, H. J., 2002. Quantitative Structural Organization of Normal Adult Human Articular Cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 10, 564-572.
- Huselstein, C., Netter, P., Isla, N., et al., 2008. Mechanobiology, Chondrocyte and Cartilage. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 18, 213-220.
- Igari, T., Kaneda, H., Houruchi, S., Onu, S., 1982. A Remarkable Increase of Superoxide Dismutase Activity in Synovial Fluid of Patient With Rheumatoid Arthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 162, 282-287.
- İnce, S., 2013, Nükleer Tıp Teknisyen Notları. <http://www.tsnm.org/nukleer-tip-teknisyen-notlari>.(Erişim Tarihi: 02.05.2016)
- Jia, D., Gaddy, D., Suva, L. J., Corry, P. M., 2011. Rapid Loss of Bone Mass and Strength in Mice After Abdominal Irradiation. *Radiation Research*, 176, 624–635.
- Jikko, A., Hiranuma, H., Iwamoto, M., et al. 1996. Effects of X Irradiation on Metabolism of Proteoglycans. *Radiation Research*, 146, 93-99.
- Johansson, S., Svensson, H., Denekamp, J., 2000. Time Scale of Evolution of Late Radiation Injury After Postoperative Radiotherapy of Breast Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology Biolog Physics*, 48, 745-750.
- Karbownik, M., Reiter, R. J., 2000. Antioxidative Effects of Melatonin in Protection Against Cellular Damage Caused by Ionizing Radiation. *Experimental Biology and Medicine*, 225, 9-22.
- Klebanoff, S. J., 1980. Oxygen Metabolism and Toxic Properties of Phagocytes. *Annals of Internal Medicine*, 93, 480-489.
- Kolár, J., Vrabec, R., Chyba, J., 1967. Arthropathies After Irradiation. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 49, 1157-1166.
- Korhonen, R. K., Laasanen, M. S., Töyräs, J., Lappalainen, R., Helminen, H. J., & Jurvelin, J. S., 2003. Fibril Reinforced Poroelastic Model Predicts Specifically Mechanical Behavior of Normal, Proteoglycan Depleted and Collagen Degraded Articular Cartilage. *Journal of Biomechanics*, 36, 1373-1379.
- Kwon, J. W., Huh, S. J., Yoon, Y. C., Choi, S. H., Jung, J. Y., Oh, D., Choe, B. K., 2008. Pelvic Bone Complications After Radiation Therapy of Uterine Cervical Cancer: Evaluation with MRI. *American Journal of Roentgenology*, 191, 987–994.
- Lammentausta, E., 2007. Structural and Mechanical Characterization of Articular Cartilage and Trabecular Bone with Quantitative NMR., Doctoral Dissertation. University of Kuopio Faculty of Natural and Environmental Sciences, Finland
- Lee, J. H., Kisiday, J., Grodzinsky, A. J., 2003. *Tissue Engineering of Cartilage and Bone*, Tissue-engineered Versus Native Cartilage: Linkage Between Cellular Mechano-

- transduction and Biomechanical Properties, Wiley Press(In: Bock G, Groode J Editors). Chichester, 52 s.
- Leitgeb, N., 2012. Improved Classification of Evidence For EMF Health Risks. *Health physics*, 103, 195-199.
- Leong, D. J., Gu, X. I., Li, Y., Lee, J. Y., Laudier, D. M., Majeska, R. J., ... & Sun, H. B. 2010. Matrix Metalloproteinase-3 in Articular Cartilage is Upregulated by Joint Immobilization and Suppressed by Passive Joint Motion. *Matrix Biology*, 29, 420-426.
- Lindburg, A. C., Willey, J. S., Des Jardins, D. J., Dean, D., 2011. Effect of X-Ray Irradiation on Porcine and Murine Cartilage Modulus, Annual Meeting and Exposition. *Society for Biomaterials*, 84.
- Lindburg, A. C., 2012. The Effects of Low Dose Ionizing Radiation Exposure on the Metabolic and Mechanical Properties of Articular Cartilage. *Master Dissertation*, Department of Bioengineering of The Clemson University, South Carolina
- Linn, F. C., and Sokoloff, L.,1965. Movement and Composition of Interstitial Fluid of Cartilage. *Arthritis Rheumatism*, 8, 481-494.
- Margulies, B. S., Horton, J. A., Wang, Y., Damron, T. A., Allen, M. J., 2006. Effects of Radiation Therapy on Chondrocytes In Vitro. *Calcified Tissue International*, 78, 302-313.
- Markesbery, W. R., 1997. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology And Medicine*, 134-147.
- Martin, A., Harbison, S., Beach, K., Cole, P., 2012. *An Introduction To Radiation Protection*, Sixth Edition. CRC Press, London, 156 s.
- Martinho, A. C. Jr., Rosifini Alves-Claro, A.P., Pino, E.S., Machado, L.D., Herson, M.R., Santin, S.P., Mather, M.B., 2013. Effects of Ionizing Radiation and Preservation on Biomechanical Properties of Human Costal Cartilage. *Cell and Tissue Banking*, 14, 117-124.
- Matsumura, Y., & Ananthaswamy, H. N., 2004. Toxic Effects Of Ultraviolet Radiation On The Skin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 195, 298-308.
- Mavrogenis, A. F., Drakou, A., Papagelopoulos, P. J., 2015. Side Effects of Radiation in Bone and Cartilage: an FT-IR Analysis. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, Athens, 4.
- Mccord, J, M., Day, E, D., 1978. Superoxide- Depent Production of Hydroxyl Radical Catalyzed by Iron -EDTA Complex. *FEBS Letters*, 86, 139-142.
- Mccord, J. M., 1985. Oxygen Derived Free Radicals in Postichemic Tissue Injury. *New England Journal Medicine*, 17, 159-163.

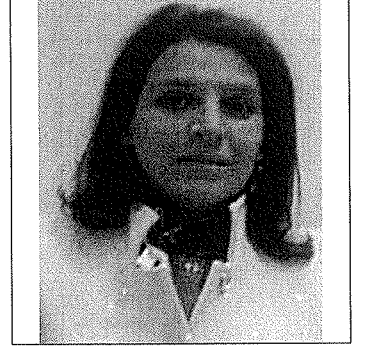
- Mccord, J. M., 1993. Human Disease, Free Radicals and The Oxidant/Antioxidant Balance. *Clinical Biochemistry*, 26, 351- 357.
- Mettler, FA., Upton, AC., 2008. *Medical Effects of Ionizing Radiation*, Third Edition. Philadelphia, Saunders, 130 s.
- Minns, R. J., Soden, P. D., Jackson, D. S., 1973. The Role of The Fibrous Components and Ground Substance in the Mechanical Properties of Biological Tissues: A Preliminary Investigation. *Journal of Biomechanic*, Manchester, 153–165.
- Miroshnichenko, L. I., 2010. *Radiation Hazard in Space*, First edition. Kluwer Academic Publishers, Heidelberg, Netherlands, 211 s.
- Mohamed, F., Bradley, D.A., Winlove, C.P., 2007, *Effects of Ionizing Radiation on Extracellular Matrix. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 580, 566-569.
- Mow, V. C., Holmes, M. H., & Lai, W. M., 1984. Fluid Transport and Mechanical Properties of Articular Cartilage: A Review. *Journal of Biomechanics*, 17, 377-394.
- Mow, V. C., Fithian D. C., Kelly. M. A., 1990. *Fundamentals of Articular Cartilage and Meniscus Biomechanics*, Articular Cartilage and Knee Joint Function: Basic Science and Arthroscopy, In J. W. Ewing Editor, Raven Press Ltd., NewYork, 1 s.
- Mow, V. C., Ratcliffe, A. and Poole, A. R., 1992. Cartilage and Diarthrodial Joints as Paradigms for Hierarchical Materials and Structures. *Biomaterials*, NewYork, 67–97.
- Mow, V.C., Sugalski, M.T., 2001. Physiology of Synovial Joints and Articular Cartilage. *Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*, Third Edition (In: Gonzales, Eg, Myers, S. J., Edelstein, J. E., Lieberman, J. S., Downey, J. A. Editors). Butterworth Heinemann Pubs, Boston, 133 s.
- Muir, H., 1980. *The Chemistry of The Ground Substance of Joint Cartilage*. in The Joints and Synovial Fluid, Sokoloff, L., Edition. Academic Press, New York, 27 p.
- Muir, H., 1995. The Chondrocyte, Architect of Cartilage. Biomechanics, Structure, Function and Molecular Biology of Cartilage Matrix Macromolecules. *Bioessays*, 17, 1039–1048.
- Oeffinger, K. C., vd., 2006. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *New England Journal of Medicine*, 355, 1572-1582.
- Prasad, K. N., 1995. *Handbook of Radiobiology*, Second Edition. CRC Press. Boca Raton, 486 s.
- Pritchard, M. R., Horton, J. A., Keenawinna, L. S., Damron, T. A., 2010. Microarray Analysis of Irradiated Growth Plate Zones Following Laser Microdissection Shows Later Importance of Differentially Expressed Genes During Radiorecovery. *Cells Tissues Organs*, 192, 240–249.

- Rautiainen, J., 2015. Novel Magnetic Resonance Imaging Techniques for Articular Cartilage and Subchondral Bone, Ph.D. Dissertation. University of Oulu Faculty of Medicine, Oulu, Finland
- Reiter, R. J., 1998. Oxidative Damage in The Central Nervous System: Protection by Melatonin. *Progress in Neurobiology*, 56, 359-384.
- Rieppo, J., 2011. Microscopic and Spectroscopic Analysis of Immature and Mature Articular Cartilage, Dissertation in Health Sciences. University of Eastern Finland Institute of Biomedicine, Kuapio, Finland
- Shepherd, D. E., Seedhom, B. B., 1997. A Technique for Measuring The Compressive Modulus of Articular Cartilage Under Physiological Loadig Rates With Preliminary Results. *Proceedings of The institution of Mechanical Engineer:Journal of Engineering in Medicine*, Leeds, 211, 155-165.
- Shepherd, D. E., & Seedhom, B. B., 1999. The'Instantaneous' Compressive Modulus of Human Articular Cartilage in Joints of The Lower Limb. *Rheumatology*, 38, 124-132.
- Sies, H., 1986. Biochemistry of Oxidant Stres. *Angew Chemical International Edition England*, 25, 1058-1071.
- Simonian, N. A., & Coyle, J. T., 1996. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 36, 83-106.
- Smith, G., 1997. Radiation Field Journal. NASA Quest 2012. <http://quest.arc.nasa.gov/people/journals/space/smith/radiation10-07.html> (Erişim Tarihi: 02.10.2012)
- Stone, H. B., Coleman, C. N., Anscher, M. S., McBride, W. H., 2003. Effects of Radiation on Normal Tissue: Consequences and Mechanisms. *Lancet Oncology*, 529-536.
- Suh, J. K., Li, Z., and Woo, S. L., 1995. Dynamic Behavior of a Biphasic Cartilage Model Under Cyclic Compressive Loading. *Journal of Biomechanic*, 28, 357-364.
- Torzilli, P. A., Arduino, J. M., Gregory, J. D., Bansal, M., 1997. Effect of Proteoglycan Removal on Solute Mobility in Articular Cartilage. *Journal of Biomechanics*, 30,895-902.
- Tuncer, S., 2011. Eklem Kıkırdağının Mekanobiyolojisi. *Türk Geriatri Derneği Dergisi*, 4, Ankara, 17-18
- Xia, Y., Alhadlaq, H., Ramakrishnan, N., Bidthanapally, A., Badar, F., & Lu, M., 2008. Molecular and Morphological Adaptations in Compressed Articular Cartilage by Polarized Light Microscopy and Fourier-transform Infrared Imaging. *Journal of structural biology*, 164, 88-95.

- Venn, M., and Maroudas, A., 1977. Chemical Composition and Swelling of Normal and Osteoarthrotic Femoral Head Cartilage, I. Chemical Composition. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 36, 121-129.
- Ward, J. F., 1998. DNA Damage Produced by Ionizing Radiation in Mammalian Cells: Identities, Mechanisms of Formation and Reparability, *Proress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 35, 95.
- Willey et al., Loeser, R. F., 2009. Aging and Osteoarthritis: The Role of Chondrocyte Senescence and Aging Changes in The Cartilage Matrix. *Osteoarthritis Cartilage*, 17, 971-979.
- Willey, J. S., Livingston, E. W., Robbins, M. E., et al. 2010. Risedronate Prevents Early Radiation-Induced Osteoporosis in Mice at Multiple Skeletal Locations. *Bone*, 46, 101-111.
- Willey, J. S., Long, D. L., Vanderman, K. S., Loeser, R. F., 2013. Ionizing Radiation Causes Active Degradation and Reduces Matrix Synthesis in Articular Cartilage. *International Journal of Radiation Biology*, 89, 268-277.
- Winrow, V. R., Winyard, P. G., Morris, C. J., & Blake, D. R., 1993. Free Radicals in Inflammation: Second Messengers and Mediators of Tissue Destruction. *British Medical Bulletin*, 49, 506-522.
- Wong, M., Carter, D. R., 2003. Articular Cartilage Functional Histomorphology and Mechanobiology: A Research Perspective. *Bone*, 33,1-13.
- Yin, W., Park, J. I., Loeser, R. F., 1972. Oxidative Stress Inhibits Insulin-like Growth Factor-I Induction of Chondrocyte Proteoglycan Synthesis Through Differential Regulation of Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt and MEK-ERK MAPK Signaling Pathways. *Journal of Cellular Biochemistry*, 284, 31972-31981.
- Yıldız, M., Oyar, O., Gülsoy, U, K., Yeşildağ, A., Baykal, B., Köroğlu, M., 2003. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. (Editorler: Oyar O, Gülsoy UK). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, 1 s.
- Yıldız, M., Çiçek, E., 2004. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri. *Sendrom Aktüel Tıp Dergisi*, Isparta, 94-101.
- Yoo, H. J., Hong, S. H., Choi, J. Y., Lee, I. J., Kim, S. J., Choi, J. A., Kang, H. S., 2011. Contrast-enhanced CT of Articular Cartilage: Experimental Study for Quantification of Glycosaminoglycan Content in Articular Cartilage. *Radiology*, 261, 805-812.
- Yülek, G.G., 1992. *Radyasyon Fiziği ve Radyasyondan Korunma*. Sek Yayınları, Ankara, 198 s.
- Zhao, W., & Robbins, M. E., 2009. Inflammation and Chronic Oxidative Stress in Radiation-Induced Late Normal Tissue Injury: Therapeutic Implications. *Current Medicinal Chemistry*, 16, 130-143.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Nihal Kuzu
Doğum Yeri ve Yılı :Ankara, 1981



<u>Eğitim Durumu</u>		<u>Yıl</u>
Lise	: Ankara Aydınlikevler Süper Lisesi	1995-1999
Lisans	: Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fizik Öğretmenliği Bölümü	1999-2004
Yüksek Lisans	: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Ana Bilim Dalı	2015-2016

<u>Çalıştığı Kurum / Kurumlar</u>	<u>Yıl</u>
1- MEB Fizik Öğretmeni	2008-...

Yayınları (SCI ve diğer makaleler)

- 1- Kuzu, N., Çiçek, E., 2016. İyonize Radyasyonun Diz dokusuna Etkisi, Adım Fizik Günleri V, Eskişehir, Türkiye
- 2- Kuzu, N., Çiçek, E., 2016. Eklem Kıkırdağın Biyomekanik Özellikleri, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Akademik Gelişim Günleri, *Bildiri Özetleri Kitabı*, Burdur, Türkiye