



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DÜŞÜK DOZ İYONİZE RADYASYONUN ZEBRA BALIĞI
EMBRİYOLARININ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

BURCU YELİZ KOLLAYAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ŞEBNEM ERÇALIK YALÇINKAYA
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DÜŞÜK DOZ İYONİZE RADYASYONUN ZEBRA BALIĞI
EMBRYOLARININ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

BURCU YELİZ KOLLAYAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ŞEBNEM ERÇALIK YALÇINKAYA
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2024

BEYAN

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

Burcu Yeliz KOLLAYAN

TEŞEKKÜR

Doktora hayatım boyunca kıymetli bilgi birikimini esirgemeyen, öğretme isteğinin heyecanını derinden yaşayarak bana da aşıladığına inandığım, akademik gelişimime ve hayat görüşüme üst düzey bir vizyon katan çok değerli danışman hocam sayın *Prof. Dr. Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA*'ya,

Tez sürecim boyunca çok şey öğrendiğim, kibarlığı ve öğretme arzusundan hiç ödün vermeyen, zebra balığı laboratuvarındaki değerli ekibiyle beni tanıştıran birbirinden keyifli günler geçirmeme imkan sağlayan çok kıymetli hocam sayın *Prof. Dr. Ebru Işık ALTURFAN*'a,

Doktora sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini teorik ve pratik her konuda paylaşmaktan çekinmeyen M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı tüm öğretim üyesi hocalarıma ve birlikte mesai harcadığımız çalışma arkadaşlarıma,

Dozimetre temininde yardımlarını esirgemeyen ve çalışmalarımıza titizlikle yaklaşmamıza katkısı olan kıymetli *Dr. Hüseyin GÜNDÜZ*'e

Doktora eğitimim süresince berebar çalışma fırsatını kendime şans olarak gördüğüm, iyi niyetinden hiç şüphe etmediğim canım arkadaşım *Hakan YÜLEK*'e,

Uzun çalışma saatlerini beraber göğüslediğimiz ve bu mücadelede yalnız olmadığımızı hissettiren sevgili dostlarım *Cansu Merve KARALTI*'ya ve *Ayşe Gülnihal İSLAMOĞLU*'na,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım ve derdimi çektikleri için minnettar olduğum çok değerli *Dr. Öğr. Üyesi Derya CANSIZ, Merih BELER, İsmail ÜNAL, Semanur IŞIKOĞLU*'na,

Koşulsuz sevgileriyle desteklerini hep üzerimde hissettiğim canım annem *Ayşe EVRAN*'a, canım babam *Hüseyin EVRAN*'a, doktora hayatımda da her zaman iş birlikçim canım ablam *Figen GÜNGÖREN*'e,

Sevgisini kelimelerinden çok duygularıyla hissettiren, yaşadığım tüm zorlu süreçlerde yanıbaşımdaya olduğunu gösteren, gülümsememi kocaman hale getiren ve her seferinde 'iyi ki' dedirterek sevgisini anlatabildiklerimden çok hissettiğim sevgili eşim *Aziz KOLLAYAN*'a,

Beni uzaklardan her zaman izlediğine inandığım, yüreğimde sevgisinin hiçbir zaman azalmayacağını bildiğim patili dostum '*Melek*' *Kahraman*'a ve onun üstüne ekleyerek daha çok bağlandığım güzel kızım spiritüel patili dostum *Duman*'a teşekkürlerimi sunmaktan büyük onur duyuyorum.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından '*Düşük Doz İyonize Radyasyonun Zebra Balığı Embriyolarının Gelişimi Üzerine Etkileri*' başlıklı ve *TDH-2023-10986* numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ	v
1. ÖZET	1
1. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1.Radyasyon.....	4
4.1.1.Radyasyonun enerjisine göre sınıflandırılması	5
4.1.2. Radyasyonun kaynağına göre sınıflandırılması	5
4.1.3. Radyasyonun türüne göre sınıflandırılması	5
4.1.3.1. Non-iyonize radyasyon.....	5
4.1.3.2. İyonize radyasyon.....	5
4.1.3.2.1. X ışınları	5
4.2. İyonize Radyasyonun Canlı Dokuda Oluşturduğu Etki Evreleri.....	6
4.3. İyonize Radyasyonun Etki Mekanizması	7
4.3.1. Non-iyonize radyasyon	7
4.3.2. İyonize radyasyon	7
4.4. Serbest Radikaller	8
4.4.1. Serbest radikallerin vücutta meydana getirdiği hasarlar	9
4.4.1.1. Lipitler üzerine etkileri	9
4.4.1.2. Proteinler üzerine etkileri	9
4.4.1.3. Karbonhidratlar üzerine etkileri.....	9
4.4.1.4. DNA üzerine etkileri.....	10
4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	10
4.6. Oksidan-Antioksidan Sistem Parametreleri.....	10
4.6.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	10
4.6.2. Lipit peroksidasyonu (LPO).....	11
4.6.3. Nitrik oksit (NO)	11
4.6.4. Katalaz (CAT).....	11
4.6.5. Glutatyon-s-transferaz (GST).....	12
4.7. Asetilkolin estereaz (AChE).....	12

4.8. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri.....	12
4.9. İyonize Radyasyonun Hamilelik Sırasındaki Etkileri.....	13
4.9.1. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri.....	14
4.9.1.1 Preimplantasyon evresi.....	14
4.9.1.2 Organogenez evresi	14
4.9.1.3 Fetal dönem	14
4.10. Radyasyondan Korunma.....	14
4.10.1. Embriyo ve fetüsün radyasyondan korunması	15
4.11. Düşük Doz İyonize Radyasyon ve Apoptoz	15
4.12. Apoptoz ile İlişkili Genler	16
4.12.1. <i>bax</i> geni	16
4.12.2. <i>bcl-2</i> geni.....	16
4.12.3. <i>p53</i> geni.....	16
4.13. Düşük Doz İyonize Radyasyon ve Nörogenez	17
4.14. Nörogenez ile İlişkili Genler.....	17
4.14.1. <i>syn2a</i>	17
4.14.2. <i>neurog1</i>	17
4.14.3. <i>altübülin</i>	18
4.14.4. <i>elavl3</i>	18
4.15. Otizm Spektrum Bozukluğu	18
4.16. Düşük Doz İyonize Radyasyon ve OSB	19
4.17. OSB ile İlişkili Genler	19
4.17.1. <i>eif4eb</i> (eukaryotic translation initiation factor 4eb) geni	19
4.17.2. <i>adsl</i> (adenylosuccinate lyase) geni.....	19
4.17.3. <i>shank3</i> (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3a) geni	19
4.18. Model Organizma Olarak Zebra Balığı	20
4.19. Zebra Balığının Gelişim Aşamaları	21
4.20. Zebra Balığında Nörogenez	21
5. GEREÇ ve YÖNTEM	23
5.1. Zebra Balıklarının Bakım ve Beslenme Prosedürü.....	23
5.2. Zebra Balıklarından Embriyo Eldesi	24
5.3. Zebra Balığı Embriyoları X- Işını Maruziyet Grupları ve Uygulaması.....	25
5.3.1. Kontrol grubu çözültisi ve uygulama	27
5.4. Kullanılan Cihazlar	27
5.5. Kullanılan Kimyasallar	28

5.6. Lokomotor Aktivite Testi	29
5.7. Biyokimyasal Parametreler	30
5.7.1. Total protein tayini	32
5.7.2. Oksidan ve antioksidan parametrelerin incelenmesi.....	32
5.7.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini	32
5.7.2.2. Lipit peroksidasyon (LPO) tayini.....	34
5.7.2.3. Total nitrik oksit (NO) tayini.....	35
5.7.2.4. Katalaz (CAT) aktivitesi tayini	36
5.7.2.5. Glutasyon-s-transferaz (GST) aktivitesi tayini	37
5.7.2.6. Asetilkolin esteraz (AChE) aktivitesi tayini.....	38
5.8. Gen İfadesi Analizleri	39
5.8.1. RNA ekstraksiyonu	39
5.8.2. cDNA eldesi	39
5.8.3. RT-PCR ile gen ekspresyon analizi	39
5.8.4. Delta delta CT metodu ile veri analizi	39
5.9. İstatistiksel Analiz.....	40
6. BULGULAR	41
6.1. Dozimetreye Ait Bulgular.....	41
6.2. Gelişimsel Parametrelere Ait Bulgular	41
6.3. Mortalite ve Koryondan Çıkış Oranları	42
6.4. Grupların Davranış Analizi Sonuçları	43
6.5. Biyokimyasal Parametrelere Ait Sonuçlar.....	44
6.5.1. Süperoksit dismutaz analizi sonuçları.....	44
6.5.2. Lipit peroksidasyonu analizi sonuçları.....	45
6.5.3. Nitrik oksit analizi sonuçları	46
6.5.4. Katalaz analizi sonuçları	46
6.5.5. Glutasyon-s-transferaz analizi sonuçları	47
6.5.6. Asetilkolin esteraz analizi sonuçları.....	48
6.6. Gen İfadesi Analiz (RT-PCR) Sonuçları	49
6.6.1. <i>bax</i> ekspresyonu analizi sonuçları.....	49
6.6.2. <i>bcl2a</i> ekspresyonu analizi sonuçları.....	50
6.6.3. <i>p53</i> ekspresyonu analizi sonuçları	51
6.6.4. <i>syn2a</i> ekspresyonu analizi sonuçları	52
6.6.5. <i>neurog1</i> ekspresyonu analizi sonuçları	53
6.6.6. <i>α1tübülin</i> ekspresyonu analizi sonuçları	54

6.6.7. <i>elavl3</i> ekspresyonu analizi sonuçları.....	55
6.6.8. <i>EIF4EB</i> ekspresyonu analizi sonuçları.....	56
6.6.9. <i>ADSL2A</i> ekspresyonu analizi sonuçları.....	57
6.6.10. <i>shank3a</i> ekspresyonu analizi sonuçları	58
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	60
8. KAYNAKLAR	78
9. ÖZGEÇMİŞ	93
10. BİLİMSEL FAALİYETLER	94
11. EKLER	96

KISATMALAR LİSTESİ

‰: yüzde

°C : Santigrat derece

ACh : Asetilkolin

AChE: Asetilkolinesteraz

ASD: Autism spectrum disorder

adsl : adenylsuccinate lyase geni

bdnf: Brain-derived neurotrophic factor geni

BPA: Bisfenol A

CAT : Katalaz

cDNA: Kopya DNA

DNA: Deoksiribonükleik asit

eif4eb: Eukaryotic translation initiation factor 4eb geni

g : Gram

GPO: Glutasyon peroksidasyon

GST : Glutasyon S-Transferaz

Gy: Gray

H₂O₂: Hidrojen peroksit

LC50: Populasyonun yarısını öldürmek için gerekli konsantrasyon

K : Kontrol grubu

l : Litre

LET: Lineer enerji transferi

LPO : Lipit peroksidasyon

MA: Molekül ağırlığı

MDA : Malondialdehit

mg : Miligram

mGy: Miligray

MgSO₄: Magnezyum sülfat

mL : Mililitre

mSv: milisievert

Na₂CO₃: Sodyum karbonat

Na₂HPO₄: Sodyum dihidrojen fosfat

NaCl: Sodyum klorür

NO : Nitrik oksit

OSB: Otizm spektrum bozukluğu

RNA: Ribonükleik asit

RT-PCR : Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

shank3a : SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3a geni

s: saniye

SOD : Süperoksit dismutaz

Sv: Sievert

ZnSO₄: Çinko sülfat

α : Alfa

β : Beta

μ l : Mikrolitre

μ Sv: mikrosievert

IAEA: International Atomic Energy Agency

ICRP: International Commission on Radiological Protection

USNRC: United States Nuclear Regulatory Commission

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa Numarası
Şekil 1. Radyasyonun sınıflandırılması.....	4
Şekil 2. ZEBTEC Mini Akvaryum sistemi	24
Şekil 3. Yetişkin zebra balıkları seçimi ve eşleştirme tankı.....	25
Şekil 4. Embriyo elde etme yöntemi (Bhasin ve ark., 2016'dan yararlanılarak hazırlanmıştır).....	25
Şekil 5. Deneyin uygulanışı	27
Şekil 6a. Lokomotor aktivite testinin uygulanışı	29
Şekil 6b. Kinovea programında embriyoların izlenmesi	30
Şekil 6c. ToxTrac programında embriyoların lokomotor aktivite analizlerinin yapılması.	30
Şekil 7. Kontrol, 0,08 saniye (S-XR), 0,15 saniye (M-XR), 0,30 saniye (L-XR) diagnostik periapikal radyasyon uygulanmış zebra balığı embriyolarında izlenen malformasyonlar	42
Şekil 8. Kontrol ve maruziyet gruplarında fertilizasyondan sonraki 24.,48.,72. saatlerdeki mortalite oranlarının karşılaştırılması	43
Şekil 9. Kontrol ve maruziyet gruplarında fertilizasyondan sonraki koryondan çıkış oranlarının karşılaştırılması	43
Şekil 10. Kontrol ve maruziyet gruplarında fertilizasyondan sonraki koryondan çıkış oranlarının karşılaştırılması	44
Şekil 11. Kontrol ve maruziyet gruplarında SOD sonuçlarının karşılaştırılması.....	45
Şekil 12. Kontrol ve maruziyet gruplarında LPO sonuçlarının karşılaştırılması	45
Şekil 13. Kontrol ve maruziyet gruplarında NO sonuçlarının karşılaştırılması	46
Şekil 14. Kontrol ve maruziyet gruplarında CAT sonuçlarının karşılaştırılması.....	47
Şekil 15. Kontrol ve maruziyet gruplarında GST sonuçlarının karşılaştırılması	48

- Şekil 16.** Kontrol ve maruziyet gruplarında AChE sonuçlarının karşılaştırılması..... 49
- Şekil 17.** Kontrol ve maruziyet gruplarında *bax* ekspresyonlarının karşılaştırılması .. 50
- Şekil 18.** Kontrol ve maruziyet gruplarında *bcl2a* ekspresyonlarının karşılaştırılması 51
- Şekil 19.** Kontrol ve maruziyet gruplarında *p53* ekspresyonlarının karşılaştırılması .. 52
- Şekil 20.** Kontrol ve maruziyet gruplarında *syn2a* ekspresyonlarının karşılaştırılması53
- Şekil 21.** Kontrol ve maruziyet gruplarında *neurog1* ekspresyonlarının karşılaştırılması54

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1.	Serbest radikaller	8
Tablo 2.	Deney grupları.....	27
Tablo 3.	Deneyde kullanılan cihazlar.....	28
Tablo 4.	Deneyde kullanılan kimyasallar.....	28
Tablo 5.	Total protein tayini	32
Tablo 6.	SOD aktivitesi tayini.....	33
Tablo 7.	LPO aktivitesi tayini.....	34
Tablo 8.	NO tayini.....	36
Tablo 9.	CAT aktivitesi tayini.....	37
Tablo 10.	GST aktivitesi tayini.....	37
Tablo 11.	AChE aktivitesi tayini.....	38
Tablo 12.	X- ışını maruziyet sürelerine göre vücut ve deri dozları.....	41

1. ÖZET

Tezin Başlığı: Düşük doz iyonize radyasyonun zebra balığı embriyolarının gelişimi üzerine etkileri

Öğrenci Adı: Burcu Yeliz KOLLAYAN

Danışman Adı: Prof. Dr. Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA

Programın Adı: Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Doktora Programı

Amaç: Bu çalışmada diş hekimliği radyolojisinde tanı amacıyla kullanılan düşük doz iyonize radyasyon maruziyetinin zebra balığı embriyolarındaki gelişime, nörogeneze ve otizm spektrum bozukluğuna (OSB) etkilerinin biyokimyasal ve moleküler düzeyde araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Fertilizasyon sonrası, zebra balığı embriyoları kontrol(ışınlanmayan), 0,08, 0,15s ve 0,30s sürelerde dental röntgen cihazından x-ışını uygulanmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Doz ölçümünde optik luminesens (OSL) dozimetreler (Epsilon Landauer, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Embriyoların 24., 48. ve 72. saatteki ölüm-kalım ve koryondan çıkış analizleri yapılmış, oksidan-antioksidan parametreler ile apoptotik süreçler biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Görülen malformasyonlar kayıt altına alınmış ve lokomotor aktivite testleri değerlendirilmiştir. Embriyonların gelişiminin yanı sıra RT-PCR ile OSB ve nörogenez ile ilgili seçilen gen aktivitelerinin ekspresyonları incelenmiştir.

Bulgular: X-ışını maruziyet gruplarında pigmentasyon kaybı, perikardiyal ödem, yolk sak ödemi ve skolyoz görülmüştür. Zebra balığı embriyolarına 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s sürelerde uygulanan x-ışınının OSL dozimetrede absorbe edilen vücut dozu değerleri sırasıyla 7,17, 23,17 ve 63,83 mSv olarak ölçülmüştür. Tüm maruziyet gruplarında kontrol grubuna oranla lokomotor aktivitede azalma, lipid peroksidasyonda, glutatyon-s-transferaz aktivitesinde, nitrik oksit seviyesinde artma ve süperoksit dismutaz, AChE aktivitesinde azalma görülmüştür. Katalaz aktivitelerinde kontrol grubuna göre maruziyet gruplarında azalma, maruziyet süresi arttıkça katalaz aktivitelerinde artış görülmüştür. Maruziyet gruplarında *bax*, *bcl2a*, *p53*, *eif4eb* aktivitelerinde artış, *syn2a*, *neruog1*, *elavl3*, *shank3a*, *adsl* gen ifadelerinde azalma görülmüştür.

Sonuç: Düşük doz iyonize radyasyon uygulanan gruplarının tümünde oksidan ve antioksidan sistemde olumsuz etkiler, apoptoz-antiapoptoz sürecinde bozulmalar ve malformasyonlar yanında OSB ve nörogenez ile ilgili gen ifadelerinde değişiklikler görülmüş ve bu etkiler en belirgin 0,30 saniye grubunda gözlenmiştir. Çalışmanın bulguları iyonize radyasyonun düşük dozlarıyla otizm arasındaki ilişkiye daha yakından bakılması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Radyasyon, zebra balığı, embriyo, gelişim, nörogenez, OSB.

2. SUMMARY

Title of Thesis: Effects of low-dose ionizing radiation on the development of zebrafish embryos

Student Name, Surname: Burcu Yeliz KOLLAYAN

Supervisor Name: Prof. Dr. Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA

Program Name: Oral and Maxillofacial Radiology PhD Program

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of exposure to low dose of ionising radiation exposure to development, neurogenesis and autism spectrum disorder (ASD) at molecular and biochemical levels.

Material and methods: After fertilisation, zebrafish embryos were divided into four groups and exposed using a dental x-ray unit: control (no exposure), 0.08, 0.15 and 0.30 seconds, representing exemplary exposure settings for periapical imaging. For dose measurements in each group, OSL dosimeters (Epsilon Landauer, Istanbul, Turkey) were used. Mortality rate, hatching rate and markers of oxidative stress were assessed at 24, 48 and 72 hours post-exposure. Malformations and locomotor activity were also recorded. Expression of selected gene activities related to embryonic development, neurogenesis and ASD were assessed by RT-PCR.

Results: Loss of pigmentation, pericardial oedema, yolk sac oedema, and scoliosis were observed in the x-ray exposure groups compared with the control group. Decreased locomotor activity, lipid peroxidation, glutathione-S-transferase activity, increased nitric oxide levels, and decreased superoxide dismutase, AChE activity were observed in all exposure groups. Exposure times of 0.08 s, 0.15 s, and 0.30 s were measured as 7.17, 23.17, and 63.83 mSv, respectively, using optical stimulated luminescence (OSL) dosimeters. Compared with the control group, catalase activity decreased in the exposure groups. Catalase activity increased with increasing exposure time. Exposure groups showed increased activity of *bax*, *bcl2a*, *p53*, *eif4eb* decreased expression of *syn2a*, *neurog1*, *elavl3*, *shank3a* and *adsl* genes.

Conclusion: Adverse effects on the oxidative and antioxidant systems, malformations and disturbances in the apoptosis-antiapoptotic process, and changes in gene expression associated with autism and neurogenesis were observed in all groups of embryos exposed to radiation. These effects were more pronounced in the 0.30-second exposure groups. On the basis of these findings, it has been suggested that the associations between ASD and low doses of ionising radiation need to be looked at more closely.

Keywords: Radiation, zebrafish embryo, development, neurogenesis, ASD.

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Diş hekimliği radyolojisinde düşük doz iyonize radyasyon grubunda yer alan x-ışınları tanı amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Yaşam boyu tanısız düşük dozda radyasyona maruziyet halk sağlığı açısından önemli bir tehdit unsuru taşıyabilmektedir (Cervantes & Hong, 2016). Tek bir periapikal radyografinin ortalama dozu 1-3 μ Sv olarak bildirilmiştir (Aps, 2013). Dental röntgen cihazlarında fetal dozun ise 0,09- 7,97 μ Sv olduğu tahmin edilmektedir (IAEA, 2023). Maksimum müsaade dozu ise 1 mSv olarak kabul edilmektedir (ICRP, 2007). Diş hekimliğinde kullanılan radyasyonun dozu dijital görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile önemli ölçüde azalmıştır.

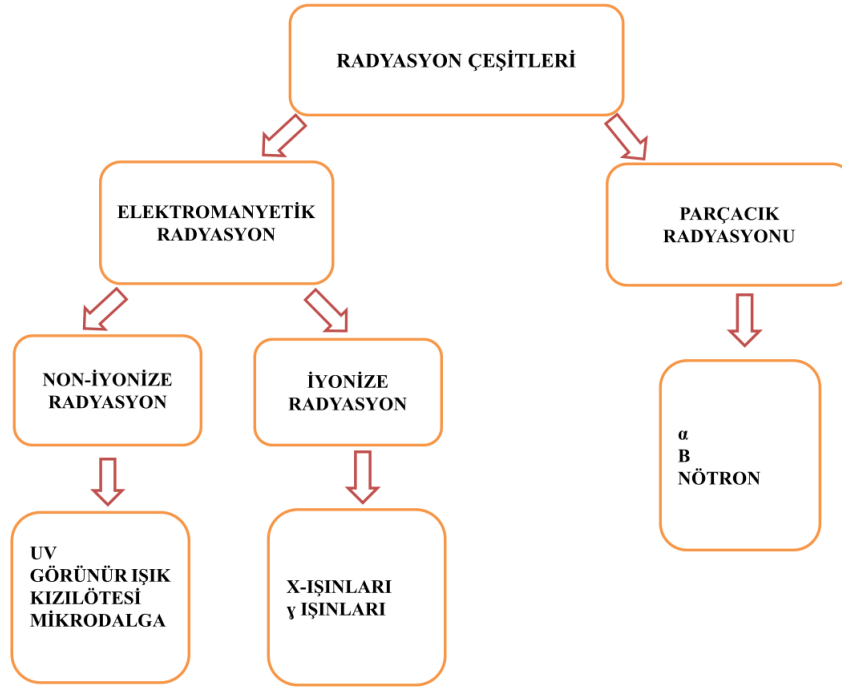
İyonize radyasyonun hücreler ve dokular tarafından absorbe edilmesi ile birtakım biyolojik etkiler meydana gelmektedir. Bu etkiler önemli morfolojik varyasyonlar, kardiyolojik ve nörolojik gelişimde bozukluklar ile çeşitli hastalıkların gen ekspresyonunda oluşan farklılıklar olarak sayılabilir (Freeman ve ark., 2014). Mitotik aktivitesi yüksek hücreler radyasyona karşı daha hassas hücrelerdir. Kısa ve uzun vadeli etkiler, embriyonal dönemde meydana gelen DNA hasarı ve hücre apoptozundan kaynaklanabilmektedir. Organogenez ve özellikle erken fetal dönemde embriyogenez embriyo için radyasyona en duyarlı dönemlerdir (Williams & Fletcher, 2010). Bu dönemde oluşan DNA hasarının, serbest radikal oluşumu ve meydana gelen apoptoz mekanizmasındaki bozulmaların yetişkin dönemde oluşan kanser belirteçleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Si ve ark., 2013). Embriyolojik dönemde merkezi sinir sisteminin gelişimi sırasında nöral öncü hücreler olgun nöronlara farklılaşmakta ve bu olay nörogenez olarak adlandırılmaktadır. Nörogenez süreci eksternal ve internal faktörlerden etkilenebilmektedir.

Literatürde diş hekimliğinde tanı amacıyla kullanılan düşük doz iyonize radyasyonun embriyolojik dönemde morfolojik ve nörolojik gelişimi üzerine yapılan detaylı bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışmasında model organizma olarak kullanılan zebra balığı embriyolarında düşük doz iyonize radyasyonun embriyogenez sürecine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Radyasyon

Radyasyon, uzay boşluğunda ya da bulunduğumuz ortamda atomdan ya da moleküler kaynaklardan oluşan enerjinin dalgalar veya parçacıklar halinde yayılması olarak isimlendirilmektedir (Weisstein, 2007). Belli bir kütle ve enerjiye sahip parçacıkların hızla hareket ederek ortaya çıkardıkları parçacık şeklinde yayılma parçacık radyasyonu olarak adlandırılmaktadır. Kütleli olmayan belli bir enerjiye sahip fotonların dalgalar halinde yayılmasına da elektromanyetik radyasyon adı verilmektedir (USNRC, 2023). Bu radyasyon tiplerinin madde üzerindeki etkileri iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak sınıflandırılmaktadır (UNEP, 2016).



Şekil 1: Radyasyonun sınıflandırılması

Radyasyon gruplandırılırken üç farklı ana parametreye ayrılmış ve bu parametreler kendi içerisinde farklı dallarda incelenmiştir (UNSCEAR, 2008)

1. Radyasyonun enerjisine göre (düşük-yüksek)
2. Radyasyon kaynağına göre (doğal-yapay)
3. Radyasyonun türüne göre (iyonize-non iyonize)

4.1.1. Radyasyonun enerjisine göre sınıflandırılması

Bu sınıflandırmaya göre radyasyon düşük ve yüksek enerjili olmak üzere iki grupta incelenir. Yüksek enerjili radyasyon iyonize radyasyon olarak tanımlanırken, düşük enerjili radyasyon non-iyonize radyasyon olarak tanımlanmaktadır (UNSCEAR, 2008).

4.1.2. Radyasyon kaynağına göre sınıflandırılması

Radyasyon kaynağına göre doğal ve yapay olmak üzere iki grupta incelenmektedir (TENMAK, 2023). Radyasyona maruz kalmanın %80 oranında nedeni doğal kaynaklar olup, yapay kaynaklar maruziyetin sadece %20'lik kısmını oluşturmaktadır. Yapay kaynaklar olarak bahsedilen radyasyon kaynaklarının birçoğunu tıpta tanı ve tedavi amaçlı kullanılan radyasyon oluşturmaktadır (UNEP, 2016).

4.1.3. Radyasyonun türüne göre sınıflandırılması

Türüne göre radyasyon tipleri iyonize ve non-iyonize radyasyon olarak iki ayrı grupta incelenebilmektedir.

4.1.3.1. Non-iyonize radyasyon

Bu radyasyon türü bir güç kaynağı tarafından üretilen ve belli bir dalga boyuna sahip olan, elektromanyetik dalgalar halinde hareket edebilen radyasyon tipidir. Bir atom veya molekülü uyarmak için yeterli enerjiye sahip değildir. Örnek olarak radyo dalgaları, kızılötesi, mikrodalgalar verilebilir. Uzun dalga boyu ve düşük foton enerjisine sahiptirler.

4.1.3.2. İyonize radyasyon

Bu radyasyon türü non-iyonize radyasyonun aksine kısa dalga boyu ve yüksek foton enerjisine sahiptir. Atomlardan elektron koparabilecek seviyede yüksek enerjiye sahip iyonize radyasyon türü X ve γ ışınları örek verilebilir.

4.1.3.2.1. X ışınları

1895 yılında Wilhelm Conrad Roentgen'in keşfiyle ortaya çıkan ışın demeti x-ışını olarak isimlendirilmiştir. İnsan gözünün spektral hassasiyetiyle görülmesi mümkün olmayan x-ışınları, katot ışınlarının görünür bir cisme çarpmasıyla meydana gelmektedir. Bu ışınların önemli özelliği kısa dalga boyu ve yüksek enerjiye sahip olmasıdır.

X-ışınları;

- ✓ Dalga boyu farklı olan ışıklardan meydana gelen heterojen ışın demetidir.
- ✓ Elektromanyetik dalgalar halinde düz bir istikamette ilerleyerek yayılırlar.
- ✓ Havadaki hızları 300000 km/s olup ışık hızıyla yayılmaktadırlar.

- ✓ Yüksüz olmaları nedeniyle manyetik alanda herhangi bir yöne sapmadan yoluna devam etmektedirler.
- ✓ Yüksek penetrasyon özellikleri sayesinde görünür ışığın geçemediği yerlerden geçerler.
- ✓ Fotoğrafik özellikleri olması sebebiyle materyaller üzerinde görüntü oluşturabilmektedirler.
- ✓ Kimyasal özellikleri nedeniyle sıvılarda dolayısıyla hücre ve organizmalarda bazı kimyasal değişikliklere neden olabilir.
- ✓ Biyolojik etkilerinden dolayı canlı organizmalarda zararlı etkileri de bulunmaktadır. Bu etkisinden faydalanarak kanserin tedavi edilmesinde radyoterapi adı verilen tedavi yöntemi geliştirilmiştir.
- ✓ Sahip oldukları floresans özellikleriyle ranforsatörler üretilmiştir.
- ✓ Çarptıkları katı maddelerden sekonder radyasyonun saçılmasına sebep olmaktadırlar (White & Pharoah, 2018).

X-ışınları uygulanan doza ve maruz kalma süresine bağlı olarak vücutta hücresel ve doku düzeyinde birtakım farklılıklar meydana getirmektedir. Cihazların dijitalize olması ile oluşabilecek biyolojik hasarlar minimuma indirilmeye çalışılmıştır. İlgili birimdeki personelin koruyucu kıyafetler giymesi ve zorunlu dozimetrelere taşınması ve cihazların bulunduğu odaların duvarlarında kurşun kaplama yapılmış olmasına dikkat edilmelidir (ICRP, 2007).

4.2. İyonize Radyasyonun Canlı Dokuda Oluşturduğu Etki Evreleri

İyonize radyasyonun canlı organizmadaki etki aşamaları 3 ana başlıkta incelenmektedir.

Fiziksel evre: Atom ve moleküllerde iyonize radyasyonun ilk etkileşim evresi olarak bilinmektedir. Radyasyonun enerjisi dokuya aktarılarak dokuyu oluşturan atom ve moleküllerde iyonizasyon meydana gelmektedir. Gerçekleşen uyarılma sonucu serbest elektronlar meydana gelir ve bu serbest elektronlar komşu atom ve moleküllerde de iyonizasyon gerçekleşmesine sebep olur. Bu şekilde meydana gelen reaksiyonlar zincirleme bir şekilde devam etmektedirler. Zincirleme reaksiyonlar sonucu meydana gelen kararsız ürünler radyasyonun diğer evresinin oluşmasına sebep olmaktadırlar.

Kimyasal evre: Meydana gelen kararsız ürünlerin oluşturduğu evredir. Oluşan serbest radikaller bu evrede hem kendi içlerinde hem de diğer atom ve moleküllerle reaksiyona girme eğilimindedirler. Serbest radikaller aracılığıyla oluşan reaksiyonlar radyasyonun dokular tarafından emilmesinin ardından kısa süre içerisinde meydana gelir.

Biyolojik evre: Radyasyonun biyolojik etkilerinin görüldüğü son evredir. Bu evrede enzimatik reaksiyonlar meydana gelir ve bu reaksiyonlar sonucu hücre çekirdeği ve

sitoplazmada morfolojik değişiklikler, yanı sıra mitoz hızında farklılaşma ve hücreler arası sinyal iletiminde bozuklukların meydana gelmektedir. Reaksiyonlar sonucu DNA'da onarılamayacak hasarların oluşumu hücre ölümüne neden olmaktadır (Hall & Giaccia, 2006).

4.3. İyonize Radyasyonun Etki Mekanizması

Dokunun x-ışınlarına maruz kalması sonucu fotonlar dokulardaki atomlarla etkileşime girerek iyonizasyona ve moleküler yapıda değişiklikler meydana gelmesine sebep olur. Bu etkinin oluşması için fotoelektrik etki veya compton saçılması ile elektronun yerinden sökülmesi gerekmektedir. Yerinden sökülen elektron doku içindeki atomlarla etkileşime girerek direkt veya indirekt etki oluşmasına sebep olur.

4.3.1. Radyasyonun direkt etkisi

Bu etki radyasyonun direkt olarak hücre içindeki kritik hedeflere çarpması sonucu hücre hasarının meydana gelmesi olarak yorumlanabilir. Organizmanın kritik hedefleri DNA ya da enzim makromolekülleri olarak bilinmektedir. Bu etki yüksek lineer enerji transferine (LET) sahip olan parçacık radyasyonu tiplerinde (nötron, α , β) sıklıkla görülmektedir.

Yüklü parçacığın ışınım yolundaki maddelere bıraktığı enerji LET olarak tanımlanmaktadır. Tanısal radyasyonda kullanılan x ve gama ışınları genellikle düşük LET değerlerine sahiptir. Düşük LET değerinde katedilen ışının katettiği mesafenin daha uzun olması nedeniyle organizmaya verdiği zarar yüksek LET değerine sahip radyasyon tiplerine kıyasla daha azdır. Düşük LET değerlerinde meydana gelen tek zincir kırığı ve nokta mutasyonu gibi hasarların onarılma olasılığı daha yüksektir.

Nükleik asitlere etkisi DNA ipliklerinin kırılmasına, kopmasına, içeriğindeki şeker-fosfat bağlarının zarar görmesine neden olabilir. Bu hasar biyolojik değişimlere sebep olabilir veya hücre ölümü ile sonuçlanabilir (Steven ve ark., 1999).

Radyasyonun hücreler ve organizmalar üzerinde meydana getirdiği biyolojik etkilerin çoğunluğu direkt etki nedeniyle meydana gelmektedir.

4.3.2. Radyasyonun indirekt etkisi

Radyasyon bu etki tipinde su moleküllerinden oldukça zengin olan sitoplazmayı hedef almıştır. Radyasyonun suya etkisi sonucu farklı moleküller meydana gelir ve bu olay suyun radyolizi olarak adlandırılmaktadır (White & Pharoah, 2018). Direkt etkiye oranla indirekt etkinin görülme sıklığı daha yüksektir (Bushong, 2012). Bunun nedeni olarak da vücudun %73'ünün su olması ve hedef moleküllerin etrafının su molekülleri ile çevrili olması gösterilebilir (NRC, 2006).

Diagnostik radyolojide kullanılan x-ışını fotonlarının hücrede bulunan su ile etkileşime girmesi sonucu serbest radikaller oluşmaktadır. Serbest radikaller yüksek enerjiye sahiptirler

ve enerjilerini hedef moleküllere ulaşarak aktarırlar. Enerji aktarımı sonucunda hedef moleküllerde hasar meydana gelmektedir.

Suyun radyasyon etkisinde kalması sonucu pozitif yüklü bir iyon ve bir serbest elektron oluşur (H_2O^+ ve e^-). Oluşan serbest elektron su içerisinde başka bir su molekülü tarafından yakalanana kadar serbest halde ilerlemektedir. Su molekülüne rastlaması sonucu birleşerek negatif yüklü bir su molekülü meydana gelir (H_2O^-) ve var olan pozitif ve negatif yüklü su molekülleri parçalanarak bir iyon ve serbest radikal oluşumuna sebep olurlar ($H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^\circ$) ($H_2O^- \rightarrow H^\circ + OH^-$). Bu reaksiyonlar neticesinde H_2O_2 gibi toksik ürünler oluşur. Oluşan peroksit radikalleri ve hidrojen peroksit biyolojik moleküllerin değişimine ve hücre yıkımına sebep olmaktadır. Ayrıca suyun radyolizi sonucu oluşun radikaller biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek biyoradikallerin oluşmasına neden olurlar. Oluşan bu radikaller hücre hasarına, DNA, RNA ve enzim gibi makromoleküllerde bozulmalara yol açmaktadır. Hücre bölünmesi işleyişinin yavaşlaması veya durması sonucu kanser olgularının oluşması, hücrenin anormal karakterler kazanarak transformasyonu ve bu durumda merkezi sinir sisteminde işleyiş bozukluklarına, nörolojik hasarlar meydana gelmesine sebep olmaktadır (White & Pharoah, 2018).

4.4. Serbest Radikaller

X-ışını fotonlarının vücutta bulunun su ile etkileşime girmesi sonucu oluşun dış orbitallerinde eşlenmemiş elektron taşıyan yüksek enerjili atom veya moleküllere serbest radikaller ismi verilmektedir (Bast ve ark., 1991; Nawar, 1996; Halliwell & Gutteridge, 2015). Bu radikaller eşlenmemiş elektronları nedeniyle kolaylıkla diğer atom veya moleküllerle reaksiyona girerler. Kararlı yapıda bulunan atom veya moleküller serbest radikal kadar yüksek reaksiyona girme eğilimi göstermezler. Serbest radikallerden daha düşük reaksiyona girme eğilimi olan kararlı atom veya moleküllere de non-radikaller ismi verilmektedir (Valko ve ark., 2006; Halliwell & Gutteridge, 2015). Serbest radikaller oksijen veya nitrojen kaynaklı olabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Serbest radikaller

Reaktif Oksijen Türleri (ROS)			
Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	O_2^-	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH°	Hipokloröz asit	HOCl
Peroksil	ROO°	Hipobromöz asit	HOBr
Alkoksil	RO°	Singlet oksijen	1O_2
Hidroperoksil	HO_2°	Ozon	O_3
Lipit peroksil	LOO°		

Tablo 1: Serbest radikaller (devam)

Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)			
Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	NO·	Nitrik asit	H ₂ O ₂
Nitrojen dioksit	NO ₂ ·	Nitrosil katyonu	HOCl
		Nitroksil anyonu	HOBr
		Dinitrojen tetroksid	¹ O ₂
		Dinitrojen tetroksid	¹ O ₂
		Dinitrojen trioksit	O ₃
		Peroksinitrit	ONOO ⁻
		Peroksinitrik asit	ONOOH
		Nitronyum katyonu	NO ₂ ⁺

Oluşan serbest radikalleri vücutta kontrol altında tutan ve biyolojik sistemler üzerinde oluşabilecek hasarı azaltabilen antioksidan sistem mekanizması bulunmaktadır (Karabulut & Gülay, 2016).

4.4.1. Serbest radikallerin vücutta meydana getirdiği hasarlar

Serbest radikallerin vücutta hücre zarının lipitlerine, protein, karbonhidrat ve DNA'ya verdiği zararlar göz önünde bulundurulduğunda bu zararın boyutu bazı değişkenlere göre farklılık gösterebilmektedir. Hücrenin cinsine, maruz kalınan radyasyonun şiddetine, süresine bağlı olarak değişmektedir (Freeman & Crapo, 1982).

4.4.1.1. Lipitler üzerine etkileri

Lipitler meydana gelen serbest radikallere karşı en hassas biyomoleküllerdir. Hücre zarında bulunan kolesterolün, yağ asitlerinin doymamış bağlarının serbest radikallerle reaksiyona girmesi sonucu peroksit ürünler ortaya çıkar. Peroksit ürünler hücre zarının akışkanlığında, hücrenin yapı ve fonksiyonunda bozulmaya sebep olmaktadır (Cheesman & Slater, 1993).

4.4.1.2. Proteinler üzerine etkileri

Doymamış bağ ve kükürt içeren aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallere karşı daha hassastırlar. Hem proteini taşıyan hemoglobinin de serbest radikallerden kolay etkilenir ve serbest radikallerle reaksiyonu sonucu methemoglobin oluşumuna sebep olabilmektedir (Van-Der-Meulen ve ark., 1997). Ayrıca aminoasit modifikasyonu nedeniyle proteinin yapısında bozulmalara da sebebiyet vermektedir (Erenel ve ark., 1992).

4.4.1.3. Karbonhidratlar üzerine etkileri

Glikozun oksidasyonu sonucu peroksit radikalleri ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanma, aralarında çapraz bağ oluşturma yeteneklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu antimitotik etkiler yaşlanma ve kanser oluşumuna neden olabilmektedir (Evelson ve ark., 1997)

4.4.1.4. DNA üzerine etkileri

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

4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücrede oluşan serbest radikallerin meydana getirdiği oksidatif hasarın engellenmesi canlılar için büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle canlıda enzimatik ve non-enzimatik yapılardan oluşan antioksidan savunma sistemi mevcuttur (Cheesman & Slater, 1993; Uzal ve ark., 2004; Valavanidis ve ark., 2006).

Antioksidanların vücutta onarıcı etkileri şu şekilde sıralanmıştır;

1. Serbest radikallerin lipit, karbonhidrat, protein gibi yapılarda oluşturduğu hasarı onarmak
2. Serbest radikal üretimine sebep olan kimyasal reaksiyonları durdurmak
3. Serbest oksijen radikalleri ile etkileşiminde hidrojen aktarılması sonucu etkinliklerini azaltmak
4. Oksidanları zayıf bir moleküle dönüştürerek etkisini aza indirmek (Freeman ve ark., 1982; Ames ve ark., 1993; Evelson ve ark., 1997; Van-Der-Meulen ve ark., 1997; Hermes-Lima ve ark., 2001; Mruk ve ark., 2002; Valavanidis ve ark., 2006).

Serbest radikallerin etkilerine göre hidrofilik veya lipofilik yapıda olan antioksidan sistemleri mevcuttur. Hidrofilik yapıda olanlar ekstraselüler sıvılarda rol alırken, lipofilik yapıda olanlar lipoproteinlerde görev almaktadır (Blokhina ve ark., 2003).

Enzimatik antioksidan savunma sisteminde; Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPO), Glutasyon-S-transferaz (GST) yer almaktadır.

Non-enzimatik antioksidan savunma sisteminde ise;

Lipit fazda; Alfa-tokoferol, Beta-karoten

Sıvı fazda; Askorbik asit, Ürat, Sistein, Seruloplazmin, Transferin, Laktoferrin, Miyogloblin, Hemogloblin, Ferritin, Albumin, Bilirubin, Glutasyon

Hem sıvı hem de lipit fazda; Melatonin yer almaktadır.

4.6. Oksidan- Antioksidan Sistem Parametreleri

4.6.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit anyon radikallerine ve reaktif oksijen türlerine karşı çalışan antioksidan mekanizmadır. Serbest radikalleri substrat olarak kullanan ve süperoksit radikallerini O₂ ve H₂O₂ molekülüne transformasyonunu katalizleyen bir enzimdir. Bu transformasyon, oksidatif

stres nedeniyle gelişen hastalıklara karşı savunmada önemli bir rol oynamaktadır (Aslankoç ve ark., 2019).

SOD tipleri;

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

4.6.2. Lipit peroksidasyonu (LPO)

LPO, lipit-protein ve lipit-lipit bağlarının zarar görerek hücre zarının bütünlüğünün ve akışkanlığının bozulmasıdır. Hücre zarında bütünlüğün bozulması sonucunda elektron transport zincirinde ve ATP transformasyonunda da birtakım hasarlar meydana gelmektedir. Bu sebeple reaktif oksijen türleri açığa çıkar (Botham ve ark., 2018). Lipit peroksidasyonu ile ortaya çıkan malonaldehit (MDA) gibi yan ürünler biyolojik olarak aktif olup hücrede metabolize edilirler veya yayılarak hücre hasarına sebep olurlar (Aslankoç ve ark., 2019).

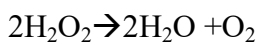
4.6.3. Nitrik oksit (NO)

Glutamat reseptörünü uyararak hücre içindeki cGMP düzeyini artırır ve bu iletimde nörotransmitter olarak görev alır. Postsinaptik nörondan salınan NO presinaptik nöronları etkileyerek glutamat salınımının da artmasına yol açar. Merkezi sinir sisteminde birçok görevi olan NO, koku alma ve ağrı algısı gibi işlevlerde de rol oynamaktadır (Türköz & Özerol, 1997).

Süperoksit radikallerinin varlığında lipit peroksidasyonunu başlatıp antioksidanları oksitleme özelliğine sahip peroksinitriti oluşturur. Bunun sonucunda doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna ve hücre hasarına sebep olurlar (Hogg & Kalyanaraman, 1999).

4.6.4. Katalaz (CAT)

Katalaz, hidrojen peroksidin oksijen ve suya parçalanmasını katalizleyen antioksidan enzimdir (Mates & Sanchez-Jimenez, 1999) ve reaksiyonu şu şekildedir;



Bu enzimin peroksizomlara yerleştiği ve kanda, kemik iliğinde, karaciğer ve böbrekte yüksek miktarlarda olduğu tespit edilmiştir. Hidrojen peroksitin düşük hızlarda oluşması ve ortamda yüksek oranda elektron alıcısı bulunması durumunda peroksidatif tepkime ile hidrojen peroksitin yüksek hızlarda oluşması durumunda ise katalitik tepkime ile hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırmada görev almaktadır (Sözmen, 2002).

4.6.5. Glutasyon-s-transferaz (GST)

Glutasyon; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. Glutasyon ile ksenobiyotiklerin reaksiyonunu katalize eden enzimlere glutasyon-S-transferaz (GST) adı verilmektedir (Both ve ark., 1961). GST, ksenobiyotiklerin ve endojen bileşiklerin detoksifikasyonu ve biyotransformasyonunda görev alırlar. Ksenobiyotikler, antikorlarla birleşerek hücreyi hasara götürürler. GST'ler de bu ksenobiyotikleri inaktive ederek konjugasyonunu ve vücuttan atılmasını sağlar. GST'lerin sıklıkla bulunduğu dokular arasında karaciğer, akciğer, ince bağırsak, kalın bağırsak, böbrek, plasenta sayılabilir.

4.7. Asetilkolin esteraz aktivitesi (AChE)

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

4.8. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri

İyonize radyasyon dokulardan geçtiği esnada dokudaki atomları uyararak iyonlaşmaya veya moleküler yapıda bozulmaya neden olmaktadır (Huang ve ark., 2009).

İyonize radyasyonun biyolojik etkileri, dozun büyüklüğüne, ışınlanan dokunun proliferasyonuna, mitotik aktivitelere, radyasyonun tipine, ışınlama süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Doza bağımlı olarak oluşan hasar etkisine **deterministik etki** adı verilmektedir (White & Pharoah, 2018). Cilt yanıkları, katarakt, kısırlık, hücre ölümü gibi etkiler deterministik etki örnekleridir.

Hücre hasarına sebep olmayan küçük dozlarda dozdan bağımsız oluşan etki **stokastik etki** olarak adlandırılır. Genetik etkiler ve kanser sitokastik etkiye örnek olarak verilebilir. Bu etkide düşük dozlarda aralıklı olarak radyasyona maruz kalmak uzun süre sonra vücutta etkiler ortaya çıkarabilir. Bu sebeple düşük doz iyonize radyasyonun kanser gelişimine etkisini saptamak oldukça güçtür. Ancak düşük dozlarda dahi olsa radyasyonun hiçbir dozu güvenli değildir (White & Pharoah, 2018).

Radyasyon hasarının ortaya çıkmasında etkili fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörler bulunmaktadır:

- Fiziksel faktörler; radyasyonun tipi, dozun tek seferde veya aralıklı olarak verilmesi,
- Kimyasal faktörler; radyosensitif ve radyoprotektif maddelerin varlığı,
- Biyolojik faktörler; canlı dokudaki organizmaların radyasyona karşı farklı özelliklere sahip olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Dokunun veya hücrenin radyasyondan etkilenme durumu; dokunun oksijen konsantrasyonuna, ışınlama esnasında hücrenin mitotik aktivite seyrine, hücrenin beslenme durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

- ✓ Sık bölünen ve çoğalma özelliğine sahip hücrelerin radyasyondan etkilenme oranı daha yüksektir ve radyasyona daha duyarlıdır. Proliferasyon aktivitesi yüksek hücrelere kemik iliği hücreleri örnek olarak verilebilir.
- ✓ Henüz olgunlaşmamış veya özelleşmemiş hücrelerin radyosensitivitesi daha yüksektir.
- ✓ Yüksek metabolizmaya sahip hücrelerin de radyasyon duyarlılığı diğerlerine oranla daha fazladır.
- ✓ Radyasyona maruz kalan bölge ve dokunun büyüklüğü hasar oranını da etkilemektedir.
- ✓ Çocuklar yetişkinlere oranla daha radyosensitiftir.

Canlıda radyasyona karşı gösterilen duyarlılık derecesi; üreme hücreleri, retina, lenfosit, kemik iliği hücreleri radyosensitif özellikte olarak gruplandırılırken, kas, sinir ve olgunlaşma süreci tamamlanmış kemik hücreleri radyorezistans özellikte olarak gruplandırılmaktadır (White & Pharoah, 2018).

4.9. İyonize Radyasyonun Hamilelik Sırasındaki Etkileri

Yüksek bölünme yeteneğine sahip hücreler radyasyondan daha çok etkilenirler. Fetüs ve embriyo hücreleri de hızlı bölünme özelliğine sahip oldukları için radyasyondan daha fazla etkilenmektedirler. Fetusun differansiye olmamış hücre sayısının fazla olması nedeniyle gelişimi sürecinde radyosensitivitesi de aynı oranda yüksektir. Embriyonel hücrelerin radyasyon toleransının ortalama 0,25 Gy olduğu bildirilmiştir (IAEA, 2023).

Radyasyonun fetüs üzerine etkileri doğum öncesi veya sonrası ölüm olarak sonuçlanabileceği gibi, bazı doğumsal malformasyonlar, büyüme anomalileri ve kafa ve beyin gelişiminde yapısal ve fonksiyonel gerilikler olarak da sonuçlanabilmektedir. Yapılan araştırmaların model organizmalarda gerçekleştirilmesi nedeniyle insan etkileri tartışmalı olsa da çoğunlukla genomik benzerlik nedeniyle kabul edilmiştir. İnsan verileri çoğunlukla Hiroşima ve

Nagasaki'de meydana gelen atom bombası sonucu veya radyasyondan korunma için önlemlerin alınmadığı dönemlerde doğum sırasında ve sonrasında meydana gelen anomaliler ile elde edilmiştir. Yapılan birçok araştırmada düşük dozdaki iyonize radyasyonun gebelik döneminde embriyonun gelişimine hasar verdiği yönünde birtakım sonuçlar ortaya çıkmıştır (Dunn ve ark., 1990; Zareen ve ark., 2009; Siddiqi ve ark., 2016; Augustianath ve ark., 2023). Fetüste meydana gelebilecek hasar; maruz kalınan doza, dozun uygulanma hızına, ışının LET değerine ve embriyonun gelişim periyoduna göre değişiklik göstermektedir.

Gebeliğin 18-38. günleri erken fetal dönem olup radyosensitivitesi en yüksek dönem olarak bildirilmiştir. Bu dönemde maruz kalınan radyasyon doğumsal anomalilerin sıklıkla karşılaşıma sebebi olarak bilinmektedir (Williams ve ark., 2010).

4.9.1. Embriyolojik gelişim evreleri

4.9.1.1. Preimplantasyon evresi

Yumurtanın döllenerek uterus duvarına yerleşmesi arasında geçen ilk 3 haftalık süreç preimplantasyon evresi olarak bilinmektedir. Bu sürede hücrelerde differansiyasyon yerine aynı hücre grubunda sürekli bir artış meydana gelmektedir. Bu dönemde radyasyona maruz kalan hücreler uygulanan radyasyonun dozuna göre ölür ya da herhangi bir anomali oluşmadan olgunlaşma sürecine geçer. Olgunlaşan hücre radyasyona daha dirençli hale gelmektedir. Eşik doz değeri bu evrede 0,10- 0,15 Gy olarak bildirilmiştir (ICRP, 2007).

4.9.1.2. Organogenez evresi

Embriyonun 3 ve 8. haftalar arasındaki dönemidir. Bu evrede radyasyon maruziyeti organ anomalileri ile karakterizedir. Eşik doz değeri bu evrede 0,05-0,5 Gy olarak bildirilmiştir (ICRP, 2007). Bu dönemde embriyoda büyüme geriliği ve doğumsal anomalilerin görüldüğü bilinmektedir. Organların gelişim süreçleri farklı safhalarda olması sebebiyle ışına maruz kalınan dönemde gelişen organda hasar meydana gelmektedir. Dozun artışı ile hasarın boyutunda da artış görülmektedir (Friedberg ve ark., 1987).

4.9.1.3. Fetal dönem

Gebeliğin 8. haftasından sonraki dönemi ifade etmektedir. Organ oluşumu tamamlanmış ve organ fonksiyonlarının gelişiminin devam ettiği süreç olarak bilinmektedir. Embriyonun radyasyona karşı en dirençli olduğu evredir. Bu evrede doğumsal anomaliler ve ölüm görülmemekle birlikte organ fonksiyonlarının bozukluğuna sık rastlanmaktadır. Zeka geriliği ve büyüme bozuklukları bu dönemde maruz kalınan radyasyon sonucu oluştuğu bilinmektedir (Miller, 1999).

4.10. Radyasyondan Korunma

Radyasyonun organizmaya olan biyolojik etkilerinden korunmak için alınması gereken önlemler bulunmaktadır. Bu önlemler şu şekilde sıralanabilir;

- *Justification*: “Gereklilik”; yarar sağlamayacak fazla radyasyon uygulamalarından kaçınmak gerekmektedir.
- Optimizasyon; yapılan ışınlama mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalıdır. Bu prensip ALADA (As Low As Diagnostically Acceptable) ilkesi olarak da bilinmektedir. Bu ilke göz önünde bulundurulduğunda yapılan bütün ışınlamalarda dozun mümkün olan en düşük düzeyde tutulması gerekir.
- Doz sınırlandırılması; Maksimum müsaade dozu; ekspoz süresini ve uygulanan dozu azaltmaya yönelik bu ilkede klinik muayene sonrası radyografi tekniği ve gerekliliği belirlenmelidir. Minimum hasta ve uygulayıcı dozu ile maksimum hasta yararı göz önünde bulundurulmalıdır.

4.10.1. Embriyo ve fetüsün radyasyondan korunması

Fetüs için zararlı olabileceği düşünülen kümülatif iyonize radyasyon dozunun 50 mGy olduğu bildirilmiştir. Mesleki maruziyet nedeniyle radyasyon çalışanlarının gebelikleri süresince maksimum müsaade dozu 5 mSv olarak belirlenmiştir (ICRP, 2007).

4.11. Düşük Doz İyonize Radyasyon ve Apoptoz

Apoptoz, gelişmiş çok hücreli canlılarda hücre homeostazının devamlılığı için gerekli olan fizyolojik bir süreçtir. Bu süreçte planlı olarak diğer hücreleri etkilemeden yaşlanan ve fonksiyonları bozulan hücreler apoptoz mekanizmasıyla ortadan kaldırılırlar. Ayrıca çevresel faktörlere ve maruziyetlere bağlı olarak oluşan hasarlarda hücre savunma mekanizması olarak rol oynamaktadır (Elmore, 2007).

Başka bir hücre ölüm türü olan nekrozda hücre zarında veya hücrede oluşan metabolik olaylar sonucunda oluşan hasar nedeniyle zarın seçici geçirgenliğinde bozulmalar ortaya çıkıp hücre zarı patlayarak hücre içindeki maddelerin yayılmasına, inflamasyonun başlamasına sebep olmaktadır. Apoptoz mekanizmasında ise inflamasyon oluşmaz ve kısaca hücrelerin homeostatik dengede sürdürülebilir yaşamları için gerekli fizyolojik bir mekanizmadır (Ouyang ve ark., 2012).

Hücre genomunda bir hasar meydana gelmesi sonucu *p53* miktarı artar ve hücre bölünmesinin kontrol noktası olan G1 fazında DNA'nın onarılma işlemi gerçekleşir ve hücre S fazına geçemez. Hasarın giderilememesi durumunda hücrenin apoptoz mekanizması devreye girer (Martinez ve ark., 2010). *p53*'ün görevi DNA'da veya hücrede hasar meydana gelmesi sonucu *bax*, *apaf-1*, *fas* genlerinin üretimini artmasını ve mitokondri zarından salgılanan *bcl-2*, *bcl-x* genlerinin üretimini azaltılmasını sağlayarak apoptoz mekanizmasını devreye sokmaktır.

p53'ün fonksiyonunda bir hasar meydana gelmesi sonucu *bcl-2* aşırı artar, apoptoz mekanizması devreye giremez ve yaşlanmış veya kanserli hücrelerin çoğalmasına sebep olur. Apoptoz sürecinin başlaması hakkında *bcl-2/bax* oranı bilgi vermektedir. Bu oran <1 ise, hücrede apoptoz süreci başlayıp hücrede biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir.

Radyasyonun atomun yörüngelerinde bulunan elektronları yerinden sökmeye ile maddenin yapısında bazı değişiklikler meydana gelir (Steel, 2002; Valko ve ark., 2006). Oluşan değişikliklerin hücre makromoleküllerine (DNA-RNA) direkt etkisi sonucu hasar oluşmakta, oluşan hasar hücrenin apoptoz mekanizmasıyla giderilmeye çalışılmaktadır.

4.12. Apoptoz ile İlişkili Genler

4.12.1. *bax* geni

Apoptoz regülatörü olarak görev alan *bax*, *bcl2* gen ailesinin pro-apoptotik bir üyesidir (Peña-Blanco & García-Sáez, 2018). *bcl2* ile heterodimer oluşturarak apoptotik aktivatör işlevi görür. Genin ekspresyonu *p53* tarafından regüle edilir (Cosentino & García-Sáez, 2017). Düzensizliği veya çoğalması durumunda patoloji olasılığını artıran apoptotik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Parkinson, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda sıklıkla anormal apoptotik hücre ölümü olduğunu gösteren gen olarak bilinmektedir (Kelly & Strasser, 2011).

4.12.2. *bcl-2* geni

bcl-2 ailesi apoptoz düzenleyicilerinden olup farklı görevleri de bulunmaktadır. Bu gen ailesi apoptoz inhibitör ve indükleyicilerini içermektedir. *bcl-2* genleri embriyonun gelişimine katkıda bulunurken kanser gelişiminde oldukça önemli bir yere sahiptir (Hardwick & Soane, 2013). Ayrıca apoptoz öncesinde nöronal gelişim aktivitesi ve hücre fizyolojisinin gelişiminde önemli bir yer tutar.

4.12.3. *p-53* geni

Hücre bölünmesini baskılayarak durdurmaya çalışan ve apoptozun uyarılmasında rol alan tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonlarında meydana gelen bozulmalar sonucu kanser gelişimi önlenemez ve apoptoz mekanizmasında birtakım aksaklıklar meydana gelir (Eğilmezer, 2019). Bu genin baskılanması veya mutasyona uğraması kanser gelişiminin meydana gelmesinde en sık karşılaşılan genetik değişikliklerdendir. Bu gen, hücre siklusunun önemli bir denetleyicisi olarak görev almaktadır. Bu gende meydana gelen mutasyon sonucu hücre siklusu bozularak tümöral gelişim meydana gelebilir (Weaver ve ark., 1997).

Hasarlı hücrelerde *p53* geni hücre büyümesinin regüle edilmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Hücrede meydana gelen DNA hasarı *p53* geninin artışına ve hücre siklusunun G1 evresinde duraklamasına sebep olur. Bu aşamada DNA hasarı giderilebilirse hücre normal bölünmesine devam etmektedir, onarılamazsa hücre ölümü gerçekleşmektedir.

4.13. Düşük Doz İyonize Radyasyon ve Nörogenez

Nöroblastların bölünme yetenekleri yoktur ve her biri birer nörona dönüşmektedir. Sinir sistemi radyasyona karşı dirençli bir sistem olmasına karşın nöroblastlar radyasyona oldukça hassastır. Bu durumun sebebinin hücre zarının hasarı olduğu düşünülmektedir (Büyükvardar, 2020).

Belirgin morfolojik değişikliklere sebep olan radyasyonun düşük dozlarda da kalp atış hızı, kardiyovasküler ve nörolojik sistem gelişimini etkileyebileceği ve pek çok hastalıkla ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştirebileceği bilinmektedir (Freeman ve ark., 2014).

Nörogenez ve beyin gelişiminin bozulması ileriki dönemde sağlıklı nöronal fonksiyonların gerçekleşmesinde ciddi sonuçlara neden olabilir. Mikroyapısal düzeyde, anormal hücre bölünmesi ve apoptoz regülasyonu, aşırı glial büyüme ve iltihaplanma, beyin gelişiminin bozulmasının etkenleri olarak varsayılmıştır. Nörogelişimsel mekanizmanın daha iyi anlaşılması için *syn2a*, *neurog1*, *al-tübülin*, *elavl3* genlerinin ekspresyonu oldukça önem taşır (Çalışkan & Emekli-Alturfan, 2021).

Düşük dozlarda iyonize radyasyonun hipokampüste nörolojik gelişimi devam eden hücreleri etkilediği ve nörogenezde azalma olduğu, hücre apoptozunda artış olduğu bildirilmiştir (Peißner ve ark.,1999).

4.14. Nörogenez ile İlişkili Genler

4.14.1. *syn2a* geni

ATP bağlanma aktivitesini etkinleştirmede görevli olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca nörotransmitter sekresyonunda görev almaktadır. Sinaptik vezikülde yer aldığı düşünülmektedir. Şizofrenide de tespit edilen genin insan ortologu SYN2(sinapsin II)dir (ZFIN, 2023).

4.14.2. *neurog1* geni

DNA- bağlanma transkripsin faktör, RNA polimeraz II, E-box bağlanma, kromatin bağlanma aktivitesinin etkinliğini artırdığı tahmin edilmektedir. Nöronal gelişim ve periferik sinir

sisteminin gelişimi ile yakından ilgili bir genidir. Çekirdekte yer aldığı düşünülmektedir. İnsan ortologu NEUROG1 (neurogenin 1)'dir (ZFIN, 2023).

4.14.3. *α1tübülin* geni

Ökaryotik hücre iskeletinin mikrotübülleri alfa ve beta tübülinden oluşan heterodimer yapıda çeşitli temel işlevlere sahip bir genidir. Alfa ve beta tübülün, mikrotübülün ana bileşenlerini oluştururken; gama tübülün mikrotübülün çekirdek oluşturmasında önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalara göre morfolojik olarak farklılaşmış nörolojik hücrelerde bu gen ifadesinin yer aldığı bildirilmiştir. *α1tübülin* geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu mikrosefali, mental retardasyon ve epilepsi gibi nörolojik hasar nedeniyle oluşan hastalıklarla karşılaşılmaktadır (GeneCards, 2023).

4.14.4. *elavl3* geni

RNA bağlanma aktivitesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir. Nörogenezin düzenlenmesinde görev almaktadır. Ribonükleoprotein bir parçası olduğu tahmin edilmektedir. İnsan ortologu ELAVL3 (ELAV benzeri RNA bağlayıcı protein 3)'tür (ZFIN, 2023).

4.15. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), son yıllarda yaygınlığı artan bilişsel eksiklikler ve bozulmuş sosyal ve iletişimsel gelişim ile karakterize, yaşam boyu süren nörogelişimsel bir bozukluk grubudur (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2023). Bu bozukluklara engelleyici sağlık sorunları eşlik edebilir ve genellikle önemli bir ekonomik yüke yol açar. Fragile X, Rett sendromu gibi genetik hastalıklarda da otistik davranışlar gözlenmesi OSB'nin genetik olduğu düşüncesini desteklemektedir (Cohen ve ark., 2005). OSB'nin nedenleri ve mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak genetik arka plan, epigenetik modifikasyon ve çevresel risk faktörlerinin tümünün OSB'nin gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Doğum öncesi koşulları veya olayları içeren çevresel faktörlerin tümü, otizmin erken gelişiminde çok önemli bir rol oynar, ancak kesin mekanizma büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır (Lu ve ark., 2022). Genetik düzeyde, hücre büyümesi ve göç düzenlemeleri ile bilinen OSB ile doğrudan bağlantılı genler vardır (Polšek ve ark., 2011). OSB'nin prevalansında son yıllarda görülen artış nedeniyle potansiyel çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (Hu, 2013).

Valproik asit (VPA) deneysel otizm modeli oluşturmak için kullanılan bir kimyasaldır ve VPA'ya maruz kalan zebra balıklarında *eif4eb*, *adsl* ve *shank3a* gibi otizmle ilişkili genlerin farklı şekilde ifade edildiği gösterilmiştir (Lee ve ark., 2018).

4.16. Düşük Doz İyonize Radyasyon ve OSB

OSB'nin son yıllarda artan prevalansı nedeniyle etyolojisini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda sebebi tam olarak belirlenememiş olup daha çok genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalara göre oksidatif stresin OSB gelişimine katkısı olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark., 2021; İlhan & Aylın, 2018). Araştırmalara göre epigenetik ve çevresel faktörlere maruziyet sonucu apoptoz dengesinde ve oksidatif parametrelerde bozulma meydana gelir. Ayrıca hareket kabiliyetlerinde meydana gelen değişiklikler sonucu OSB patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (Liu ve ark., 2022).

Düşük doz iyonize radyasyonun hücre tarafından absorbe edilmesi sonucu apoptoz mekanizmalarının devreye girmesiyle oksidatif stres artmaktadır. Artan oksidatif stresin OSB gelişimine yol açabileceği düşünülmüştür.

4.17. OSB ile İlişkili Genler

4.17.1. *eif4eb* (eukaryotic translation initiation factor 4eb) geni

eif4eb geni translasyon mekanizmasında görev aldığı ve translasyon başlangıcının yukarısında veya içinde hareket ettiği tahmin edilmektedir. Sitoplazmada yer aldığı düşünülmektedir. Ökaryotlarda translasyon başlatma faktörü olan 4F kompleksinin bir parçası olduğu bilinmektedir. Bu genin insandaki ortologları *eif4e* (eukaryotic translation initiation factor 4E) olup otistik bozuklukta rol almaktadır (ZFIN, 2023).

4.17.2. *adsl* (adenylosuccinate lyase) geni

adsl geni de novo pürin sentezinde rol almaktadır. Eksikliğinde mikrosefali, agresif davranışlar ve nöbetlerle karakterize aminoasit metabolik bozukluk görülmekte ve OSB resesif kalıtımında önemli bir rol oynamaktadır (ZFIN, 2023).

4.17.3. *shank3* (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3a) geni

Yapılan araştırmalara göre *shank3* geninin otizm ile köklü bir bağlantısının bulunduğu ve OSB'li bireylerin %1-25'inde bu gende mutasyon olduğu bilinmektedir. Şizofreni ve OSB'de *shank3* geninin ekspresyonu nedeniyle glutamaterjik sinapslardaki post-sinaptik yapı iskeleti bozulmaktadır (Gauthier ve ark., 2010). Omurga gelişimi açısından önemli bir yere sahiptir (Banerjee ve ark., 2014). Nöronal bağlantıların normal gelişiminde önemli bir yere sahip olması nedeniyle genetik düzeyde bozulması durumunda OSB ile ilişkili konuşma bozulmaları ve gecikmelerine yol açabilir (Durand ve ark., 2007). Ayrıca gende meydana gelebilecek mutasyonlar motor koordinasyonunun bozulmasına, tekrarlayan davranışsal

hareketlere neden olabilir (Liu ve ark., 2018). Bu genin zebra balığında, insanlarda ve kemirgenlerde MSS gelişiminde rol oynaması nedeniyle OSB dahil MSS hastalıklarının patogenezi için zebra balığı modellerinin kullanımı desteklenmektedir (Gauthier ve ark., 2010).

4.18. Model Organizma Olarak Zebra Balığı

Model organizmalar özellikle insan genomunda oluşan biyolojik ve farmakolojik olayların sebeplerini öğrenmek ve araştırmak için üzerinde çalışılan gruplardır. Günümüze kadar kullanılan veya hala kullanılmakta olan model organizmalar; prokaryotlar, funguslar, protistalar, bitkiler ve hayvanlardır (Hedges, 2002). Model organizmalar insan genomuna olan benzerliklerden dolayı seçilmektedirler ve insanlardaki genomik dizilimin yorumlanması amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu nedenle tercih edilen model organizmaların insan genleriyle yakından ilişkili olması oldukça büyük önem taşımaktadır. Ayrıca model organizmanın in vitro koşullarda kolaylıkla üretilmesi ve kısa jenerasyon aralığına sahip olması dikkate alınan tercih nedenlerindedir. Son yıllarda zebra balığı (*Danio reio*) da yukarıda belirtilen faktörler nedeniyle sıklıkla model organizma olarak tercih edilmektedir (Balon, 1975). Zebra balığı embriyolarının dış ortamda gelişmesi nedeniyle tüm gelişim safhaları izlenebilir, gelişme süreleri oldukça hızlıdır. Ayrıca yumurta üretim sayıları haftada yaklaşık 50-200 arası olup çalışmalarda avantaj sağlayacak düzeyde yüksektir. Embriyoların basit ve şeffaf olması yapılan çalışmalarda deneysel kolaylıklar sağlar. Zebra balıklarında insan hastalık ve gelişim genleri benzerlik göstermektedir. Bu sebeple yapılan genetik analizler için de elverişli model organizmalardır (Vargesson, 2007).

Zebra balıkları Güney Asya, Kuzey Hindistan, Pakistan, Bhutan ve Nepal gibi ülkelerin akarsularında yaşayan tropikal bir tatlı su balığıdır. Kemikli balıkların (Teleostei) *Actinopterygii* sınıfında, *Cyprinidae* familyasına ait bir türdür (Carpio & Estrada, 2006). Sivrisinek larvaları ve diğer böceklerle beslenmektedirler. Gövdelerinde 7-9 adet gümüş rengi ve mavi çizgiler bulunan maksimum 4-5 cm boyutunda canlılardır. Zebra balıkları için optimum sıcaklık 26-28°C'dir. Uygun iletkenlik ve pH değerleri sırasıyla 10 ile 271 µS ve pH 6,0-8,0 arasındadır (Engeszer ve ark., 2007). Haftada bir dişi ortalama 200 yumurta üretir. Yumurta üretimi nedeniyle dişi balıkların karınları erkek balıklara oranla daha şişkin görünmektedirler.

Zebra balığı embriyoları; 48. saatin sonunda koryondan çıkar ve sonraki safha 'larval evre' olarak isimlendirilmektedir. 5. gün (120. saat) sonunda larva organizasyonu tamamlanır. Embriyonun gelişimi hızlı, basit ve şeffaftır. Yapılan araştırmalara göre zebra balığı ve insan

gen ortoloğu % 73 olarak tespit edilmiştir (Howe ve ark., 2013). Genetik materyal olarak 25 kromozom 1,7 milyar baz çiftine sahiptir. Genetik analizler için uygundur.

Zebra balıkları insan hastalıklarının mekanizmasının anlaşılabilmesi için uygun bir model olması nedeniyle de sıklıkla tercih sebebidir. Bunun yanı sıra farmakolojik çalışmalarda da sıklıkla kullanılmaktadırlar (Ma ve ark., 2013). Zebra balıklarının üretimi için elverişli koşullar sağlandığında üretmek kolay ve dikkate değer deneysel avantajlar sunmaktadır. Laboratuvar koşullarında yıl boyunca yumurtlayabilir (Brand ve ark., 2002). Zebra balıkları diğer deney hayvanlarına kıyasla 3 ay gibi kısa bir sürede cinsel olgunluğa erişirler (Bally-Cuif & Vernier, 2010).

4.19. Zebra Balığının Gelişim Aşamaları

Çiftleşme tankından toplanan döllenmiş yumurtalar şeffaf görünüme sahiptir. Döllenmemiş yumurtalar opak renkte görünmesi sebebiyle döllenmiş yumurtalardan kolaylıkla ayırt edilmektedir. Döllenen embriyolar yarım saat içerisinde blastodisk oluşumu gösterirler. İlk bölünme aşaması döllenmeden 45 dakika sonra gerçekleşir. Bu bölünmenin ardından blastomerler 15 dakikada bir bölünürler. Blastomerlerin segmentasyon aşamasından sonra gastrulasyon safhası gerçekleşir. Embriyoların gelişimi; zigot (0-45 dakika), yarıklanma (45 dakika-2,15 saat), blastula (2,15-5,20 saat), gastrula (5,20-10 saat), segmentasyon (10-24 saat), faringula (24-48 saat), kuluçka (48-72 saat), larval safha (72 saat sonrası) olmak üzere 8 temel safhadan oluşmaktadır (Kimmel ve ark.,1995). Gelişim aşamalarının 1. gününde embriyolar baş ve kuyruk bölgelerinden oluşur, 2. gününde pigmentasyon göstermeye başlarlar (Westerfield, 2000). Embriyonun kalp atım hareketleri stereomikroskop altında incelenebilir.

4.20. Zebra Balığında Nörogenez

Nörogenez, olgun ve işlevsel nöronlar üreten farklılaşmamış nöral progenitör hücrelerin gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Nöral progenitörlerin indüksiyonu ve hücre bölünmesi aşaması, progenitör havuzunu genişleten nörogenezdeki ilk adımlardır. Bu aşamayı progenitörlerin spesifikasyonu ve post-mitotik nöronlara farklılaşma takip etmektedir. Sonunda olgun merkezi sinir sistemini oluşturacak olan çeşitli nöronal ve glial hücre tiplerini üretecek şekilde düzenlenmektedir. Zebra balığı ve embriyoları nörogenezin anlaşılması için çok sayıda çalışmada kullanılmıştır. Zebra balıkları merkezi sinir sistemi ve nörogenez çalışmalarında dış ortamda gelişmesi ve kolaylıkla müdahale edilebilmesi nedeniyle deneysel tercih nedeni olarak görülmektedir (Schmidt ve ark., 2013). Boyutlarının küçük olması ve şeffaflıkları nedeniyle süreçlerin *in vivo* izlenebilmesine olanak sağlamakta ve diğer model

organizmalara göre daha basit yapıda sinir sistemine sahip olmaları nedeniyle çalışmalarda deneysel avantajlar sağlamaktadır (Brustein ve ark., 2003). Son yıllarda yapılan araştırmalara göre genetik ve embriyolojik tekniklerindeki büyük ilerlemeler neticesinde zebra balığı nörogenez araştırmaları için sıklıkla kullanılan benzersiz bir model organizma haline gelmiştir (Schmidt ve ark., 2013). Zebra balığı embriyolarında araştırılan nörogenez uygulamaları haricinde olgun zebra balığı beyninin, yetişkinlerde nörogenez çalışması için faydalı bir model organizma olacağı bildirilmiştir (Ünal & Emekli-Alturfan, 2019). Yeni nöronların üretimi kemirgenlerde ve memelilerde telensefalonun subventriküler zonu ve subgranüler zonunda gerçekleşmektedir (Gould, 2007). Yetişkin zebra balıklarında ise beynin farklı bölgelerinde yaklaşık olarak 16 proliferasyon bölgesi olduğu için teleostlarda daha yüksek reproduksiyon potansiyeli bulunmaktadır (Grandel, 2006). Yetişkin zebra balığı beyinde her 30 dakikada bir yaklaşık olarak altı bin hücre üretilir, bu da nörogenezin araştırılmasında zebra balığının sık kullanılmasının nedenidir (Hinsch & Zupanc, 2007).

Önceki araştırmalarda radyasyonun oksidan-antioksidan parametrelerde değişikliğe sebep olduğu, nörolojik gelişimi etkilediği bildirilmiştir (Karagöz ve ark., 2023). Nörolojik gelişim ile değişen oksidan parametrelerin OSB gelişmesine neden olabilecek çevresel faktörler arasında olduğu öngörülmüştür. Bilinmeyen gebelik sürecinde maruz kalınan diagnostik radyasyonun toksik etkileri üzerine yapılmış çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle bu tez çalışmasında diğer parametrelerin (mA, kVp) sabit tutularak farklı sürelerde düşük doz iyonize radyasyon grubunda yer alan dental röntgen cihazından çıkan x ışınlarına maruz kalan zebra balığı embriyolarının davranış ve embriyonel gelişim farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

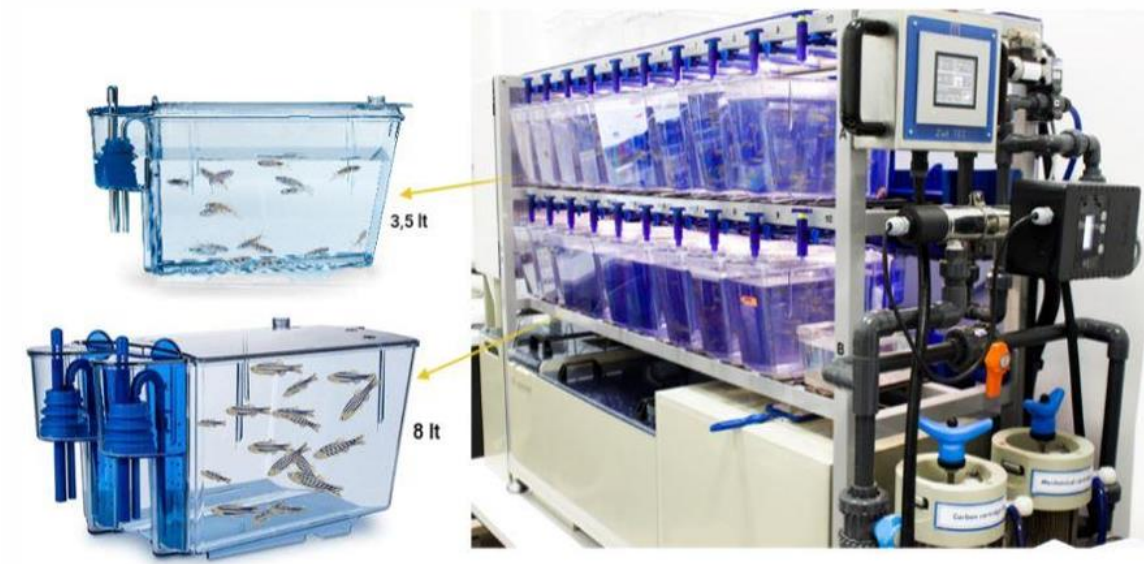
5. GEREÇ ve YÖNTEM

Zebra balığından embriyolarının elde edilmesi ve biyokimyasal parametrelerin tayinleri Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Zebra Balığı Araştırma Laboratuvarında, farklı ekspozur sürelerinde düşük doz iyonize radyasyona maruziyet işlemleri ise Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Röntgen Biriminde gerçekleştirilmiştir. 120 hpf'ye kadar zebra balığı embriyolarındaki çalışmalarda etik kurul onayı gerekmemektedir. Bu nedenle bu tez çalışmasında etik kurul onayına başvurulmamıştır.

Bu tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu tarafından TDK-2023-10986 proje numarası ile desteklenmiştir.

5.1. Zebra Balıklarının Bakım ve Beslenme Prosedürü

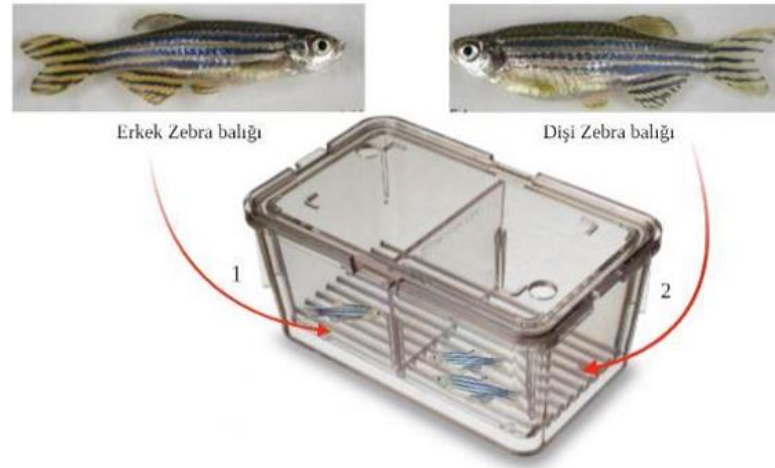
Bu tez çalışmasında ZEBTEC akvaryum sisteminde barındırılan üreme olgunluğuna erişmiş yabani tip AB/AB suşu zebra balıklarından elde edilen embriyolar kullanılmıştır. Zebra balıkları bilgisayar kontrollü inkübasyon tankına (ZEBTEC Mini system) yetiştirilmiştir (Şekil 2). En iyi embriyo verimini alabilmek için ideal şartlar oluşturulmasına dikkat edilmiştir. Günde 14 saat gün ışığı, 10 saat karanlığa maruz kalacak şekilde sistem kurularak balıkların üremesi için gerekli sirkadiyen ritim oluşturulmuştur. Sıcaklık $28\pm 1^{\circ}$ C, nem %61 olarak ayarlanmış ve bu değerler otomasyon sistemi tarafından sabitlenmiştir. Sistemde bulunan suyun pH'sı 6,9-7,2' ye ayarlanmıştır. Fiziksel ve UV sistemlerini içeren filtrasyon mekanizmaları ile balıkların ortamlarının temizliği sağlanmıştır. Günde iki defa kuru yem, bir defa da canlı yem olmak üzere toplamda üç defa beslenmişlerdir.



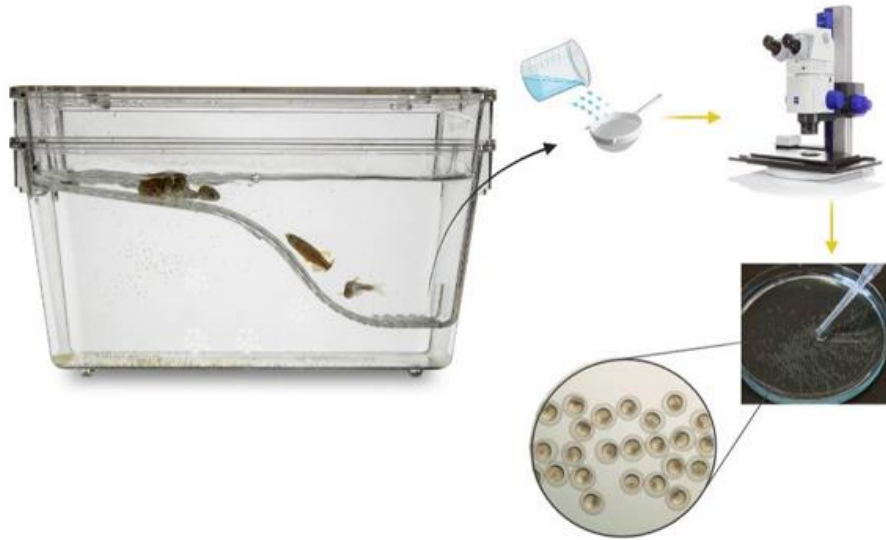
Şekil 2: ZEBTEC Mini Akvaryum sistemi

5.2. Zebra Balıklarından Embriyo Eldesi

Zebra balıkları ışığa bağlı (fotoperiyodik) üreme özelliklerine sahip model organizmalardır. Güneşin doğuşuyla beraber üreme davranışını başlatan zebra balıkları elverişli ortam sağlandığında yumurta ve sperm salınımını gerçekleştirerek çalışmada kullanılacak embriyoların elde edilmesi sağlanmıştır. Dişi zebra balıkları erkek zebra balıklarına göre daha şişkin bir karın yapısına sahiptir. Çiftleştirme tankına dişi zebra balıklarının erkek zebra balıklarına oranı 1/2 olarak belirlenerek aralarına karışmalarını önlemek amacıyla aparat yerleştirilmiştir (Şekil 3). Bu işlem, çalışmada kullanılacak yeterli sayıda embriyo eldesi için üç adet tankta ve birbirlerine paralel olacak şekilde konumlandırılarak altı kez tekrarlanmıştır. Gün ışığıyla birlikte yetişkin balıkların üreme davranışı gösterebilmesi için aralarındaki aparat ortadan kaldırılmış ve tankın dibi aralıklarla kontrol edilmiştir. Döllenen embriyolar tankın altında bulunan delikler sayesinde dibinde toplanmıştır. Yeterli embriyo elde edilene kadar işlemler tekrarlanmıştır. Döllenen embriyoların stereomikroskop altında gelişimleri incelenmiş ve döllenmeyenlerden ayrılarak seçilmiştir (Şekil 4). Uygun gelişim fazında bulunan embriyolar 28°C' de E3 çözeltisi içinde ve etüvde muhafaza edilmiştir (Bhasin ve ark., 2016).



Şekil 3: Yetişkin zebra balıkları seçimi ve eşleştirme tankı



Şekil 4: Embriyo elde etme yöntemi (Bhasin ve ark., 2016'dan yararlanılarak hazırlanmıştır.)

5.3. Zebra Balığı Embriyoları X- Işını Maruziyet Grupları ve Uygulaması

Zebra balığı embriyoları için radyasyona en hassas zaman birimi 2 hpf olarak bildirilmiştir (McAleer ve ark., 2005; Geiger ve ark., 2006; Honjo & Ichinohe, 2019). 2 hpf'deki zebra balığı embriyoları 16 hücreli aşamada iken, her maruziyet grubu için 4 adet petri kutusuna 120'şer adet 1 ml E3 çözeltisi içinde embriyo yerleştirilmiştir.

Çalışmada fakültemizde Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Röntgen biriminde eğitim amaçlı kullanılan, duvara monte, dijital düğmeli 70 kVp voltaj ve 8mA akıma sahip, 2 mm Al filtrasyon ve 8 inç (20,32 cm) kon uzunluğuna sahip dental röntgen cihazı (New Life Evolution X3000 2C, Grugliasco, İtalya) kullanılmıştır.

Bu tez çalışmasında farklı sensör sistemlerinin ekspozur sürelerini temsilen 0,08, 0,15 ve 0,30 s maruziyet grupları oluşturulmuştur.

İyonlaştırıcı radyasyon tarafından birim kütlede maddeye aktarılan enerji miktarını belirlemek için araştırmamızda dozimetrelerden yararlanılmıştır. Her bir ışınlama için ölçüme hazır, su ve sıvıdan etkilenmeyecek, oldukça düşük dozlarda radyasyona duyarlı, optik uyarlamalı luminesens dozimetre (OSL, Epsilon Landauer Dozimetri Teknolojileri, Ataşehir, İstanbul) hedef bölgeye (embriyoların içinde bulunduğu petri kutusuna) ölçüme hazır şekilde yerleştirilmiştir. OSL dozimetrenin içinde radyasyona karşı duyarlı olan 0,3 mm kalınlığında iki tabaka polyester arasında sandviç edilmiş bir $Al_2O_3:C$ kristal tabakası bulunur. OSL dozimetreler 5keV-20MeV enerji aralığındaki gama, x-ışını ve beta radyasyon tipleri hakkında bilgi verebilmekte ve buna bağlı olarak da radyasyon dozunu ölçebilmekte ve bunun için özel bir doz algoritması kullanmaktadır. OSL dozimetreler yaklaşık 2,5x4 cm boyutlarında olup minimum raporlanan doz seviyesi 0,05 mGy olarak bildirilmiştir. Bu özellikleriyle en düşük olarak yaklaşık 0,10 mGy'e dek ölçüm yapabilen termoluminesens ve film dozimetrelere göre daha duyarlıdır (Jurnisic, 2007). OSL dozimetre pencere yapısı/barkodlu kısmı yukarı gelecek şekilde embriyoların bulunduğu petri kutusuna yerleştirilmiştir. Böylelikle farklı ekspozur (ışınlama) süreleriyle elde edilen eşdeğer doz Sievert (Sv), soğurulan doz Gray (Gy) birimleriyle tespit edilmiştir (1mSv=1mGy).

Düzenekte herhangi bir değişiklik yapmadan projeksiyon geometrisini değiştirmeden 2 hpf'de tek bir ışınlama olmak suretiyle belirlenen sürelerde X-ışını maruziyetleri gerçekleştirilmiştir (Tablo 2, Şekil 5). Belirtilen dozimetrelerin okunması için Al_2O_3 dedektörlerini kullanan Auto 200 Dozimetre okuyucu (Glenwood, Illinois, ABD) cihazıyla gerçekleştirilmiştir.

Kontrol ve maruziyet gruplarında bulunan embriyoların morfolojik değişimleri deney süresi olan 3 gün (72hpf) boyunca Zeiss Sterio Discovery V8 mikroskobu altında incelenirken, ayrı ayrı her grubun görüntüleri, malformasyonları, mortaliteleri (ölüm oranı) ve koryondan çıkış (hatching) oranları fertilizasyondan sonra 24., 48. ve 72. saatlerde düzenli olarak kayıtları oluşturulmuş ve her grup için altı kez tekrar yapılmıştır.

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

Tablo 2: Deney grupları

Deney Grubu	Maruziyet
Kontrol Grubu (K)	Herhangi bir iyonize radyasyon uygulanmamış sağlıklı embriyolardan oluşan grup
Kısa süreli ışınlama grubu (S-XR)	8 mA, 70 kVp, 8 inç (20,32 cm) mesafede vertikal olarak uygulanan 0,08 saniye ışınlama
Orta süreli ışınlama grubu (M-XR)	8 mA, 70 kVp, 8 inç (20,32 cm) mesafede vertikal olarak uygulanan 0,15 saniye ışınlama
Uzun süreli ışınlama grubu (L-XR)	8 mA, 70 kVp, 8 inç (20,32 cm) mesafede vertikal olarak uygulanan 0,30 saniye ışınlama



Şekil 5: Deneyin uygulanışı

5.3.1. Kontrol grubu çözeltisi ve uygulama

2 hpf bölünme periyodundan seçilen kontrol grubundaki embriyolar petri kutusuna 120 adet olacak şekilde 1 ml E3 çözeltisi içinde bekletilerek yerleştirilmiştir. E3 çözeltisi; 5 mM NaCl, 0,17 mM KCl, 0,33 mM CaCl₂ ve 0,33 mM MgSO₄ karışımından oluşmaktadır. pH seviyesi 7,2'ye ayarlanmıştır ve tamponlama amacıyla NaHCO₃ kullanılmıştır.

5.4. Kullanılan Cihazlar

Deneyde kullanılan cihazlar Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Deneyde kullanılan cihazlar

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

5.5.Kullanılan Kimyasallar

Tablo 4: Deneyde kullanılan kimyasallar

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

Tablo 4: Deneylerde kullanılan kimyasallar(devam)

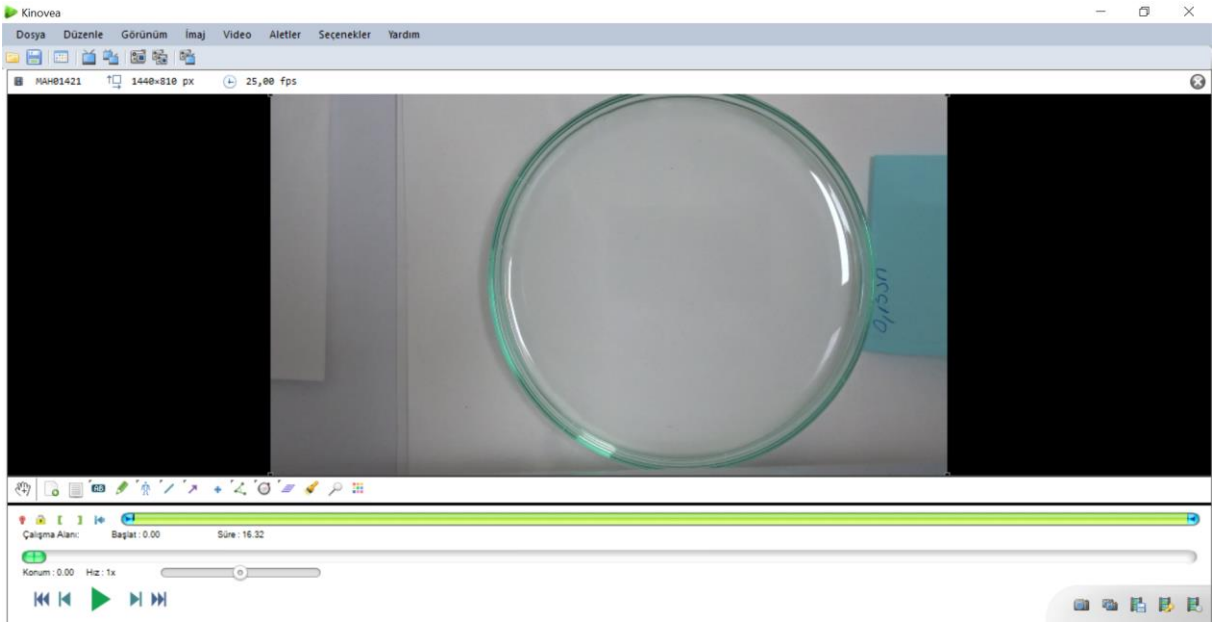
Propil 4-Hidroksibenzoat (propil paraben;PP)	Sigma-Aldrich P 53367-56
2-propilvalerik asid (Valproik asit; VPA)	Sigma-Aldrich P4543-10G
Serum fizyolojik	
Dimetil Sülfoksit (DMSO)	Sigma-Aldrich P 41640-2,5 L
Potasyum klorür (KCl)	Sigma-Aldrich P101575967
Kalsiyum klorür (CaCl ₂)	Sigma-Aldrich P101624562
Magnezyum sülfat (MgSO ₄)	Sigma-Aldrich P101612225

5.6. Lokomotor Aktivite Testi

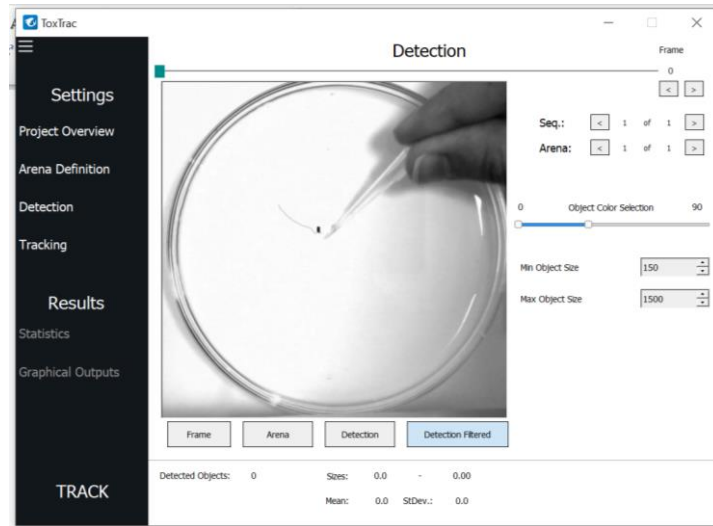
Düşük doz iyonize radyasyon uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında hareketlilik açısından farklılığı tespit edebilmek için lokomotor aktivite testi uygulanmıştır (Roberts ve ark., 2019). Petrinin altına birbirine eşit uzunlukta çizilmiş çizgilerden oluşturulan bir kağıt yerleştirilmiştir. Petri kabının merkezine 72 hpf zebra balığı embriosu yerleştirilir (embriolar 48 saatin sonunda koryondan çıktıkları için 72 saatlik embriyo tercih edilmiştir). Sivri uçlu bir cisim yardımıyla embriolara dokunarak hareket etmeleri sağlanmış ve kat ettikleri mesafe ölçülmüştür (Şekil 6a). Bu mesafe Kinovea ve Toxtrac programları kullanılarak analiz edilerek istatistikleri yapılmıştır (Şekil 6b ve 6c).



Şekil 6a: Lokomotor aktivite testinin uygulanışı



Şekil 6b: Kinovea programında embriyoların izlenmesi



Şekil 6c: ToxTrac programında embriyoların lokomotor aktivite analizlerinin yapılması

5.7. Biyokimyasal Parametreler

5.7.1. Total protein tayini

Çalışma prensibi:

Proteinlerin alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulması prensibi ile çalışmaktadır. Bu reaksiyonda bakır iyonlarının indirgenmesi fosfomolibdik-fosfotungstik asit reaktifi (folin reaktifi) ile sağlanmaktadır. İndirgenme ile oluşan mavi renk spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Ölçülen değer protein konsantrasyonu hakkında bilgi vermektedir.

Gerekli Çözeltiler:

- **A çözeltisi (Sodyum karbonat çözeltisi (%2 g, 0,1 N NaOH'deki)):** 0,4 g NaOH suda çözdürüldükten sonra hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır. 2 g sodyum karbonat hazırlanan 0,1 N NaOH çözeltisinde çözdürülmüş ve hacmi 0,1 N NaOH çözeltisi eklenerek 100 ml'ye tamamlanmıştır.
- **Bakır sülfat çözeltisi (%1 g):** 1 g bakır sülfat distile suda bir miktar çözdürüldükten sonra üzeri distile su ile hacmi 100 ml olacak şekilde tamamlanmıştır.
- **Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (%2 g):** 2 g sodyum potasyum tartarat bir miktar distile suda çözdürüldükten sonra üzeri distile su ile hacmi 100 ml olacak şekilde tamamlanmıştır.
- **B çözeltisi:** Hazırlanan %1 g'lik bakır sülfat çözeltisi ile % 2 g'lik sodyum potasyum tartarat çözeltisi 1/1 oranında olacak şekilde karıştırılmıştır.
- **C çözeltisi:** 50 ml A çözeltisi ve 1 ml B çözeltisi karıştırılmıştır.
- **Folin çözeltisi:** 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat.2H₂O, 50 ml %85 g'lik fosforik asit, 100 ml derişik durumda olan HCl ve 700 ml distile su bir balona konularak 10 saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Kaynatıldıktan sonra soğutulmaya bırakılmıştır. Bu çözelti üzerine 150 g Li₂SO₄ ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 15 dk daha kaynatılmıştır. Soğuduktan sonra 5-6 damla brom eklenmiştir. Bu eklentiden sonra sarı-yeşil renkte çözelti elde edilmiştir. Üzerine tamamı 1000 ml olacak şekilde distile su eklenmiştir.
- **Serum fizyolojik (%0,9 g NaCl):** 0,9 g NaCl biraz suda çözdürüldükten sonra hacmi 100 ml olacak şekilde distile su eklenmiştir.
- **Protein stok standart çözeltisi (%100 mg'lik albumin çözeltisi):** 100 mg albumin bir miktar serum fizyolojikte çözdürüldükten sonra hacmi 100 ml olacak şekilde serum fizyolojik ile tamamlanmıştır.
- **Protein çalışma standart çözeltileri:** Protein stok çözeltilerden uygun hacimler alınarak %5, %10, %15 mg albumin içerecek şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek hazırlanmıştır.

Deneyin Yapılışı:

5 deney tüpü alınmış numune (N), standart 1 (St1), standart 2 (St2), standart 3 (St3) ve kör (K) olarak işaretlenmiştir ve tablo 5'de belirtildiği şekilde çalışılmıştır.

Tablo 5: Total protein tayini

	Numune (N)	St1 %5 mg Albumin	St2 %10 mg Albumin	St3 %15 mg Albumin	Kör (K)
Albumin (%100mg)	-	25 µl	50 µl	75 µl	-
Doku homojenatı (veya süpernatant)	10 µl	-	-	-	-
Serum fizyolojik	490 µl	475 µl	450 µl	425 µl	0,5 ml
Toplam hacim	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Vortekste karıştırılmıştır.					
C çözeltisi	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 dk bekletilmiştir.					
Folin ayırıcı	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml

Tablo 5’de belirtilen şekilde işleyiş tamamlandıktan sonra elde edilen çözeltiler vortekste karıştırılmış ve oda sıcaklığında, karanlıkta 30 dk bekletilmiştir. 30 dk sonunda 500 nm’de cam küvette köre karşı abzorbanlar kaydedilmiştir. Standart grafiği çizilerek doku protein miktarı hesaplanmıştır (Lowry ve ark., 1951).

5.7.2. Oksidan ve antioksidan parametrelerin incelenmesi

5.7.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini

Çalışma prensibi:

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

Gerekli Çözeltiler:

- **Fosfat Tamponu (50 mM, pH=7,8):** 0,136 gram KH_2PO_4 ve 0,697 gram K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözdürüldükten sonra birleştirilmiş ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır. Hacim 100 ml'ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilerek 7,8'e ayarlanmıştır.
- **Fosfat tamponu + 0,1 mM'lık Na-EDTA:** 0,0037 gram Na-EDTA 50mM'lık fosfat tamponunda çözdürüldükten sonra hacmi 100 ml olacak şekilde 50 mM'lık fosfat tamponu ile tamamlanmıştır.
- **Potasyum fosfat tamponu (10 mM, pH=7,5):** 0,041 gram KH_2PO_4 ve 0,122 gram K_2HPO_4 ayrı ayrı distile su içinde çözdürüldükten sonra birleştirilmiş ve hacmi 100 ml olacak şekilde distile su ilave edilmiştir. Hacim tamamlanmadan önce pH kontrol edilerek 7,5'a sabitlenmiştir.
- **Riboflavin (0,2 mM):** 7,5 mg riboflavin pH=7,5 olan 100 ml potasyum fosfat tamponunda çözdürülmüştür.
- **o-dianisin (6 mM):** 19 mg o-dianisin 10 ml distile suda çözdürüldükten sonra kullanılacağı zaman süzdürülmüştür.

Deneyin Yapılışı:

% 10 gramlık doku homojenatı 10 dk boyunca 4000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Süpernatant alınarak 1/10 oranında serum fizyolojik ile seyreltilerek tablo 6'da gösterildiği gibi çalışılmıştır.

Numune, standart ve kör olmak üzere üç deney tüpüne ayrılmıştır.

Tablo 6: SOD aktivitesi tayini

	Numune	Kör
Fosfat tamponu + 0,1 mM lık Na-EDTA	2,6 ml	2,6 ml
o- dianisidin	0,1 ml	0,1 ml
Distile Su	--	0,1 ml
--	--	--
Dilue süpernetant	0,1 ml	--

Her tüpe 30 s ara ile 0,2 ml riboflavin konduktan sonra vorteks ile karıştırılmıştır.
Plastik makro küvette 460 nm'de abzorban okunmuştur.

5.7.2.2. Lipit peroksidasyon (LPO) tayini

Çalışma Prensibi:

LPO ürünü olan malondialdehit (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembemsi rengin abzorbanı spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

Gerekli Çözeltiler:

- **NaOH (1 M):** 4 gram NaOH biraz distile suda çözdürüldükten sonra hacmi 100 ml olacak şekilde distile su ile tamamlanmıştır.
- **TBA çözeltisi (0,047 M):** 500 mg TBA ile 6 ml 1 M'lık NaOH karıştırılmış ve üzerine 69 ml distile su ilave edilmiştir.
- **Triklorasetik asit (TCA) çözeltisi (1,22 M, 0,6 M HCl'deki):** 20 ml TCA (%100 g TCA) ile 5 ml HCl (%37 g'lık, d=1,19 g/dl'lik HCl) karıştırıldıktan sonra hacmi distile su ile 100 ml olacak şekilde tamamlanmıştır.
- **n-butanol:** Orijinal şişesinden kullanılmıştır.

Deneyin Yapılışı:

2 tane deney tüpü alınarak numune ve kör olmak üzere işaretlenmiş ve tablo 7'de gösterildiği gibi çalışılmıştır.

Tablo 7: LPO aktivitesi tayini

	Numune	Kör
Doku homojenatı	0,25 ml	-
Distile su	-	-
TCA	1,25 ml	-
Vortekste karıştırıldıktan sonra 15 dk bekletilmiştir.		
TBA	0,75 ml	-
Vorteks ile karıştırıldıktan sonra 30 dk kaynar su banyosunda inkübe edilmiştir.		
n-butanol	2 ml	1 ml

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

5.7.2.3. Total nitrik oksit (NO) tayini

Çalışma prensibi:

Nitrat, vanadyum (III) klorür ile nitrite dönüştürülmüştür. Nitritle sülfanilamidin asidik ortamda N-(1-Naftil) etilendiaminedihidroklörür ile reaksiyonu sonucu kompleks diazonyum bileşiği oluşmuştur. Açığa çıkan bu renkli kompleks 540 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Gerekli Çözeltiler:

- **0,3 M NaOH çözeltisi:** 0,6 g NaOH bir miktar distile suda çözdürüldükten sonra hacmi 50 ml olacak şekilde üzerine distile su eklenmiştir.
- **%10’luk ZnSO₄:** 5 g ZnSO₄ ya da 8,9 g ZnSO₄.7 H₂O bir miktar distile suda çözdürüldükten sonra hacmi 50 ml olacak şekilde üzerine distile su ilave edilmiştir.
- **1 M HCl:** 4,20 ml HCl çekildikten sonra hacim 50 ml olacak şekilde üzerine distile su ilave edilmiştir.
- **VCl₃:** 0,4 g VCl₃, 1 M HCl’de çözdürüldükten sonra üzeri aynı çözelti ile hacmi 50 ml olacak şekilde tamamlanmıştır.
- **%5’ lik HCl:** 5,67 ml %37’lik HCl’nin üzerine hacim 50 ml olacak şekilde distile su eklenmiştir.
- **%2’lik SULF(Sülfanilamid):** 0,5 g sülfanilamid 25 ml %5’ lik HCl içerisinde çözdürülmüştür.
- **%0,1’lik NEDD(N-(1-Naftil)-etilendiaminedihidroklörür):** 0,025 g NEDD bir miktar deiyonize suda çözdürüldükten sonra hacmi distile su ile 25 ml’ ye tamamlanmıştır.

Deneyin Yapılışı:

Doku homojenatı 4000 rpm’de 10 dk boyunca santrifüj edilmiştir. 0,3 ml süpernatant alınmış üzerine 0,3 ml 0,3 M NaOH ilave edilmiştir. Oda sıcaklığında 5 dk bekletildikten sonra üzerine 0,3 ml % 10’luk ZnSO₄ ilave edilmiştir. Vortekste karıştırılmıştır. +4’de 14000 rpm’de 5 dk boyunca santrifüj edilmiştir. Üst faz alınarak +4’de 14000 rpm’de 5 dk boyunca santrifüj işlemine devam edilmiştir. İki adet deney tüpü alınmış, kör ve numune olarak işaretlenerek tablo 8’de anlatıldığı şekilde çalışılmıştır.

Tablo 8: NO tayini

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

Köre karşı 540 nm’de abzorbanı kaydedilmiştir. Sonuçlar 53000 M⁻¹/cm⁻¹ ekstinksiyon katsayısı ile % µmol cinsinden hesaplanmıştır (Miranda ve ark., 2001).

5.7.2.4. Katalaz (CAT) aktivitesi tayini

Çalışma prensibi:

Katalaz enzimi; H₂O₂’nin H₂O’ya dönüşüm reaksiyonunu katalizleyen enzimdir. Bu dönüşüm 240 nm’de abzorbanın azalması ile takip edilebilmektedir. 1 dakikada abzorbanstaki azalma katalaz enzimi aktivitesi ile ilgili olduğu bilinmektedir.

Gerekli Çözeltiler:

- **Fosfat tamponu (50 mM, pH=7,0):**

6,81 g KH₂PO₄ ve 8,90 g Na₂HPO₄.2H₂O ayrı ayrı biraz distile suda çözdürüldükten sonra hacimleri ayrı ayrı distile su ile 1000 ml’ye tamamlanmıştır. KH₂PO₄’den 1 hacim Na₂HPO₄.2H₂O’dan 1,5 hacim alınarak ve pH=7’ye ayarlanarak karıştırılmıştır.

- **H₂O₂ çözeltisi (30 mM) + Fosfat tamponu:** Yoğunluğu d=1,11 g/ml olan % 30 g’lık H₂O₂ çözeltisinden 0,31 ml alınmış ve pH’sı 7 olan 50 mM’lık fosfat tamponu ile 100 ml’ye seyreltilmiştir.

Deneyin Yapılışı:

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

Numune ve kör olarak işaretlenmiş 2 ayrı deney tüpü alınarak tablo 9’daki gibi çalışılmıştır.

Tablo 9: CAT aktivitesi tayini

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

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

5.7.2.5. Glutasyon-S-Transferaz (GST) aktivitesi tayini

Çalışma prensibi:

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

Gerekli Çözeltiler:

- **Sodyum fosfat tamponu (0,2 M, pH= 6,5):** 0,534 gram Na₂HPO₄.2H₂O ve 2,3 gram KH₂PO₄ ayrı ayrı biraz distile suda çözdürüldükten sonra karıştırılmış ve hacim 100 ml olacak şekilde üzerine distile su ilave edilmiştir. Hacim 100 ml'ye tamamlanmadan önce pH=6,5'e ayarlanmıştır.
- **Glutasyon (GSH) (60 mM):** 1,84 gram glutasyon biraz distile suda çözdürüldükten sonra hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır.
- **1-klor-2,4-dinitro-benzen (CDNB) (60 mM):** 1,22 gram CDNB bir miktar etanolde çözdürülmüş ve hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Deneyin Yapılışı:

%10 gramlık doku homojenatı 10 dk boyunca 4000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Süpernatant alınarak 1/40 oranında serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılmıştır. Numune ve kör olarak işaretlenmiş iki tüp alınmış ve tablo 10'da anlatıldığı şekilde çalışılmıştır.

Tablo 10: GST aktivitesi tayini

	Numune	Kör
Dilue süpernatant	0,5 ml	--
SF veya Distile Su	--	0,5 ml

Tablo 10: GST aktivitesi tayini (devam)

	Numune	Kör
GSH çözeltilisi	0,05 ml	0,05 ml
CDNB çözeltilisi	0,05 ml	0,05 ml
Distile su	0,90 ml	0,90 ml
Toplam Hacim	3 ml	3 ml
Fosfat Tamponu	1,5 ml	1,5 ml

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

5.7.2.6. Asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi tayini

Çalışma prensibi:

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

Gerekli Çözeltiler:

- **Fosfat tamponu (100 mM pH:7,5):** 1070 mg Na_2HPO_4 , 295 mg NaH_2PO_4 80 ml distile suda çözdürüldükten sonra hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır.
- **Asetiltiyokolin iyodür (75mM):** 41,25 mg asetiltiyokolin iyodür, 1 ml pH=7,5 olan 100 mM Fosfat tamponunda çözdürülmüştür.
- **DTNB (10mM):** 39,6 mg DTNB 10 ml fosfat tamponunda çözdürülmüştür.

Embriyo için homojenat 1/10 oranında seyreltme şeklinde gerçekleştirilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: AChE aktivitesi tayini

	Numune
Fosfat Tamponu	650ul
DTNB	25ul
Örnek	100ul
Abzorbanstaki artışın sabitlenmesini beklenir (10 dk)	
Asetiltiyokolin iyodür	5ul

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

Hesaplama: $5,74 \cdot 10^{-4} \cdot \Delta A / C_0$

C_0 : Dokunun ilk konsantrasyonu(mg/ml)

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

5.8. Gen İfadesi Analizleri

5.8.1. RNA ekstraksiyonu

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

5.8.2. cDNA eldesi

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

5.8.3. RT PCR ile gen ekspresyon analizi

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

5.8.4. Delta Delta CT metodu ile veri analizi

Verilerin analizi house keeping gen β -aktin ile normalizasyona dayalı delta delta CT ($\Delta\Delta CT$) metodu kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntem ile PCR’da belirlenen eşik değer döngü sayısı (threshold cycle number=Ct), kontrol ve araştırılan gen için karşılaştırılmıştır. Kontrol (referans) ile incelenecek gen bölgesi arasındaki Ct değer farklılığı housekeeping gen ile normalize edilip $\Delta\Delta Ct$ oranı belirlenerek bulunmuştur. ‘Housekeeping’ genler tüm çekirdekli hücrelerde aktif olarak bulunan genlerdir ve bunlara spesifik primerlerle amplifiye edilerek belirlenmektedirler. Bu amaçla kullanılan gen bölgeleri arasında β -aktin, albumin, β -globin,

hipoksantin fosforibozil transferaz sayılabilir. Bu tez çalışmasında house keeping gen olarak β -aktin kullanılmıştır.

Karşılaştırmalı Ct metodu aynı zamanda $2^{-[\Delta][\Delta]Ct}$ olarak bilinmektedir.

$$[\Delta][\Delta] Ct = [\Delta] Ct, \text{ örnek} - [\Delta] Ct, \text{ referans}$$

Bu formülde $[\Delta]CT$, örnek; ilgilenilen örneğe ait Ct değeri ile housekeeping genin Ct değeri farklılığıdır. $[\Delta]CT$, referans ise kontrole ait Ct değeri ile housekeeping genin Ct değeri farklılığıdır (Yuan ve ark., 2008)

5.9. İstatistiksel Analiz

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

6. BULGULAR

6.1. Dozimetreye Ait Bulgular

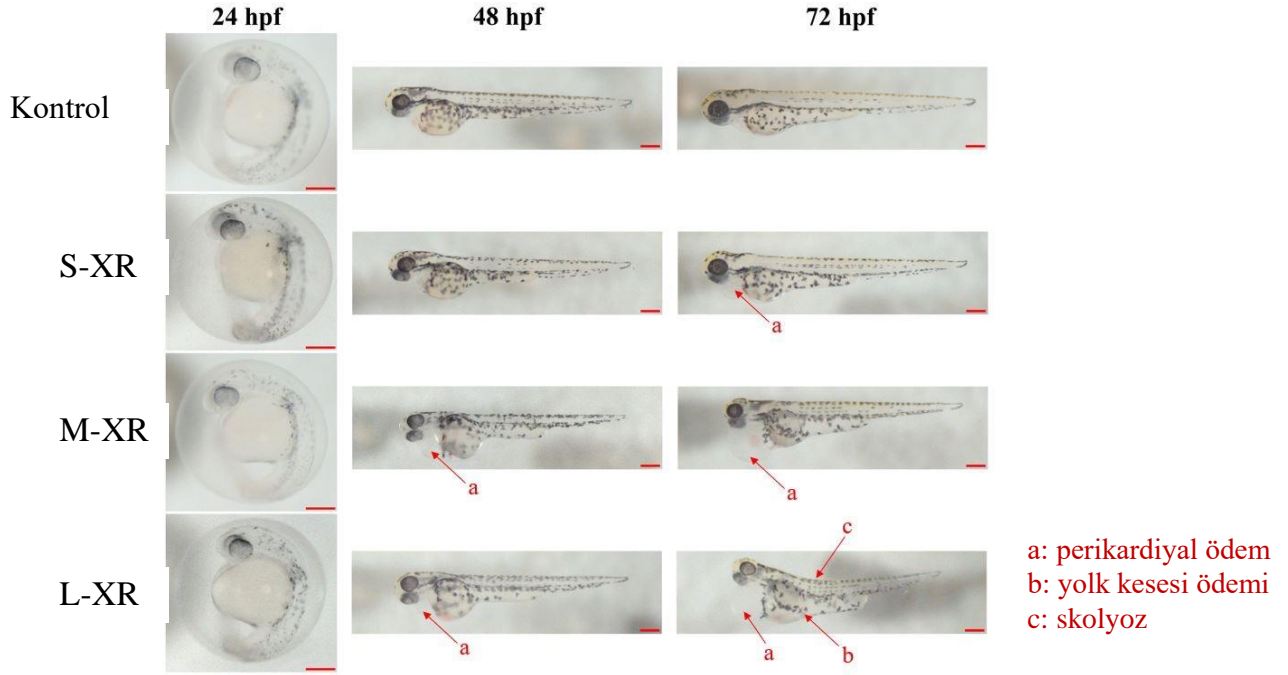
Her bir maruziyet grubu için OSL dozimetreler aracılığıyla mSv cinsinden ortalama maruziyet dozları hesaplanmıştır. Dozimetre sonuçlarında belirlenen sürelerde vücut dozu ve deri dozları ölçülmüş ve ortalama sonuçlar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: X-ışını maruziyet sürelerine göre vücut ve deri dozları

Işınlama süresi	Vücut dozu (mSv)	Deri dozu (mSv)
0,08 s (S-XR)	7,17	8,33
0,15 s (M-XR)	23,17	27,67
0,30 s (L-XR)	63,83	78,00

6.2. Gelişimsel Parametrelere Ait Bulgular

Kontrol ve periapikal radyasyon dozu uygulanan gruptaki zebra balığı embriyolarında fertilizasyon sonrası 24., 48. ve 72. saatlerdeki izlenen malformasyonlar Şekil 7’ de verilmiştir. 0,08 saniye grubunda 72. saatte sıklıkla perikardiyal ödeme rastlanmıştır. 0,15 saniye maruziyet uygulanan grupta ise 48 ve 72. saatlerde perikardiyal ödem gözlenmiştir. 0,30 saniye x-ışını uygulanan grupta ise 48 saatte çoğunlukla perikardiyal ödem izlenirken 72. saatte yolk kesesi ödemi ve skolyoza da sıklıkla rastlanmıştır.



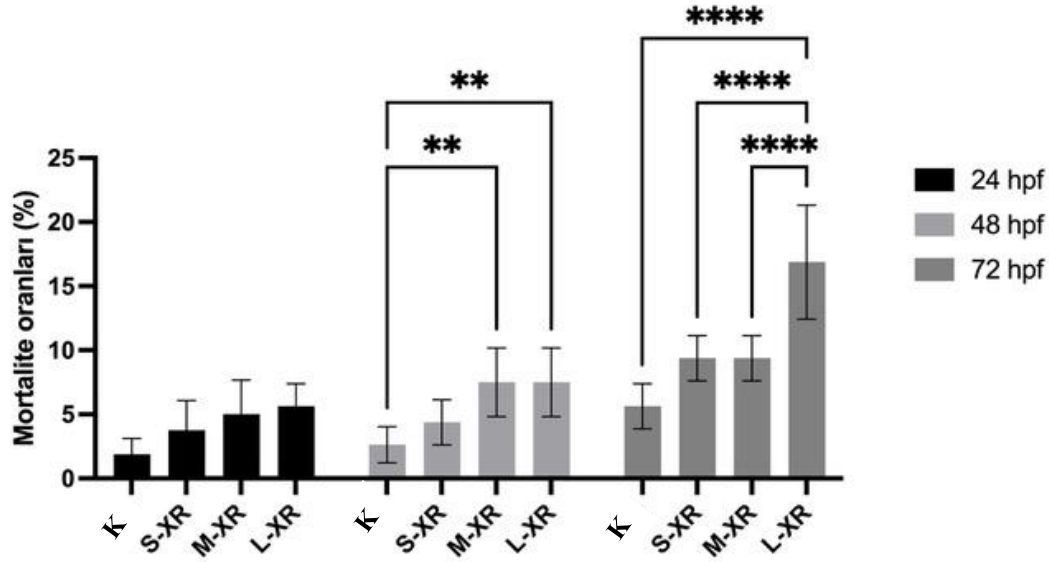
Şekil 7: Kontrol, 0,08 saniye(S-XR), 0,15 saniye (M-XR), 0,30 saniye (L-XR) diagnostik periapikal radyasyon uygulanmış zebra balığı embriyolarında izlenen malformasyonlar

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

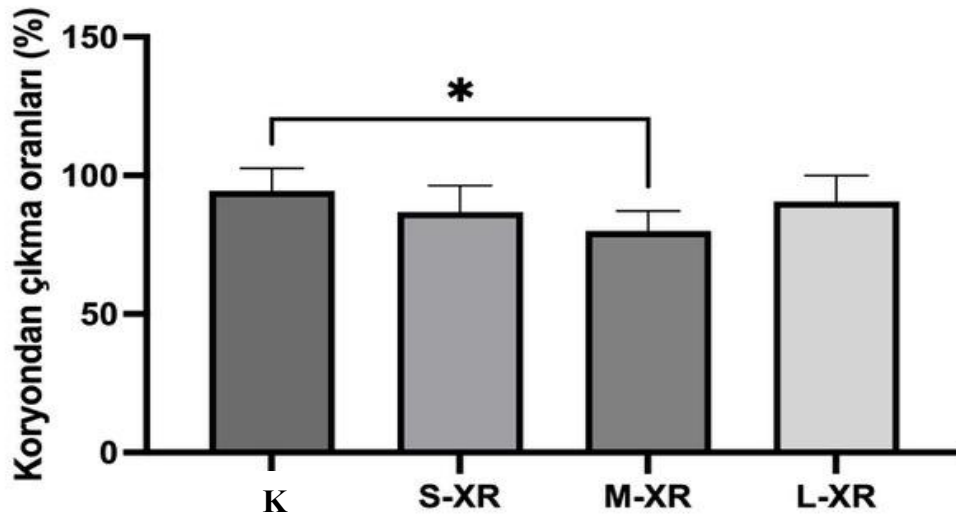
6.3. Mortalite ve Koryondan Çıkış Oranları

X-ışını maruziyet gruplarındaki zebra balığı embriyolarında fertilizasyon sonraki 24, 48 ve 72. saatte mortalite ve koryondan çıkış oranlarının karşılaştırılması Şekil 8 ve 9'da görülmektedir. Buna göre 48. saatte kontrol grubu ile kıyaslandığında 0,15 s, 0,30 s gruplarında mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p < 0,01$). 72. saatte kontrol grubu ile kıyaslandığında 0,30 s grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görülmüştür ($p < 0,0001$). 72. Saatte 0,08 s grubu ile kıyaslandığında 0,30 s grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görülmüştür ($p < 0,0001$). 72. Saatte 0,15 s grubu ile kıyaslandığında 0,30 s grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanmıştır ($p < 0,0001$) (Şekil 8).

Koryondan çıkma oranları kontrol grubunda %100 iken maruziyet gruplarında kontrole kıyasla daha düşük görülmüştür. 0,15 s grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 9).



Şekil 8: Kontrol ve maruziyet gruplarında fertilizasyondan sonraki 24., 48., 72. saatlerdeki mortalite oranlarının karşılaştırılması



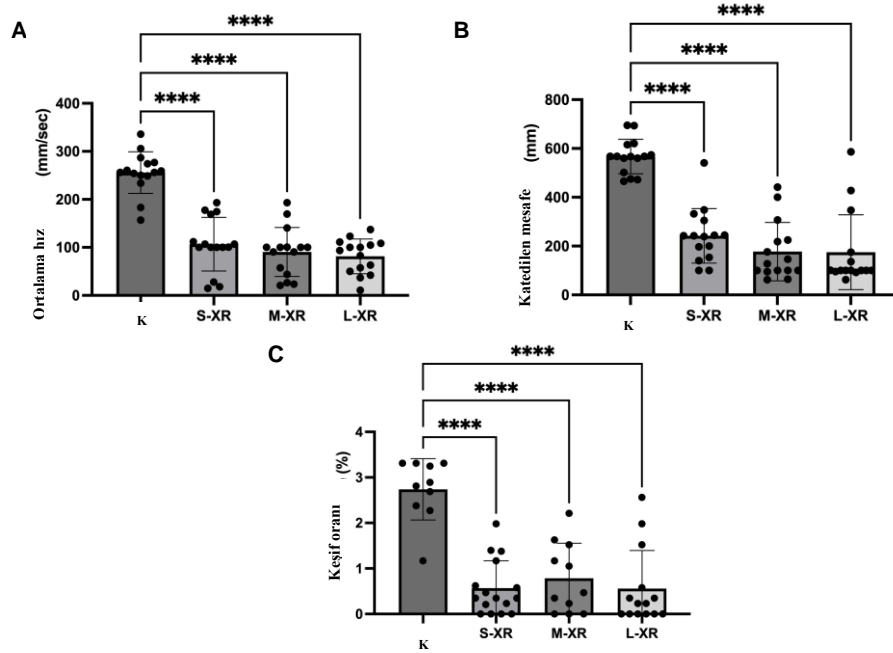
Şekil 9: Kontrol ve maruziyet gruplarında fertilizasyondan sonraki koryondan çıkış oranlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.4. Grupların Davranış Analizi Sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının davranış analizlerinin sonuçları Şekil 10A, 10B ve 10C'de verilmiştir. Ortalama hız, kontrol grubu ile kıyaslandığında 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarında anlamlı derecede azalmıştır ($p < 0,0001$) (Şekil 10A).

Katedilen mesafe ve keşif oranları, kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0,0001$) (Şekil 10B ve 10C).



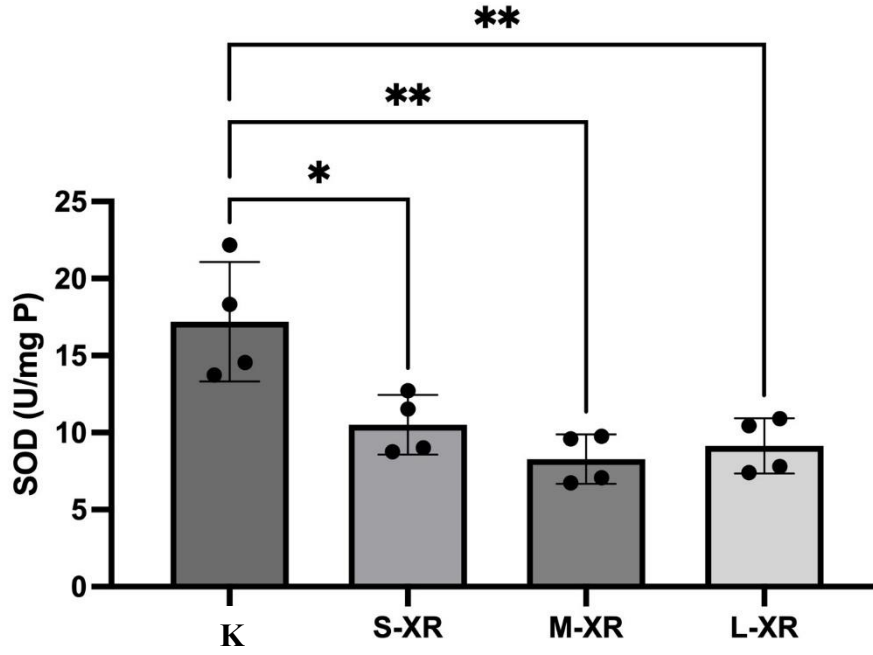
Şekil 10: Kontrol ve maruziyet gruplarında ortalama hız (A), katedilen mesafe (B) ve keşif oranlarının (C) karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.5. Biyokimyasal Parametrelere Ait Sonuçlar

6.5.1. Süperoksit dismutaz analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının süperoksit dismutaz (SOD) analizlerinin sonuçları Şekil 11’de verilmiştir. Buna göre SOD değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (sırasıyla; $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,01$).

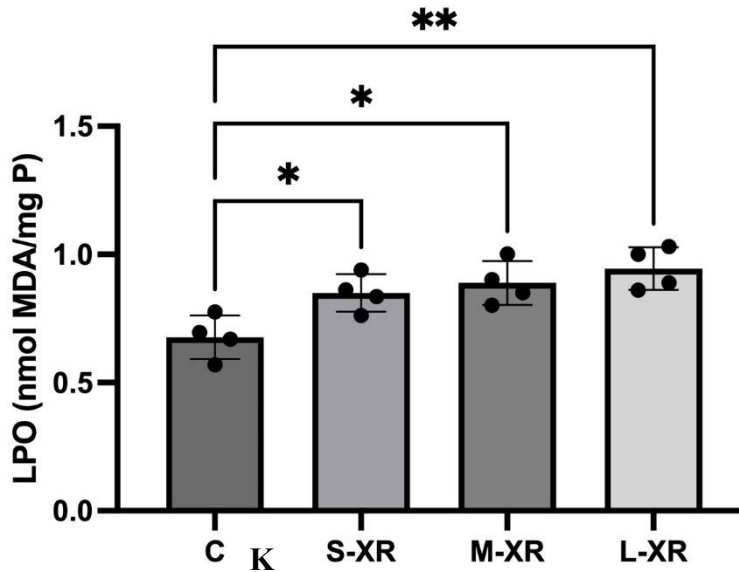


Şekil 11: Kontrol ve maruziyet gruplarında SOD sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.5.2. Lipit peroksidasyon analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının lipit peroksidasyon (LPO) analizlerinin sonuçları Şekil 12’de verilmiştir. Buna göre LPO değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış göstermiştir (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,01$).

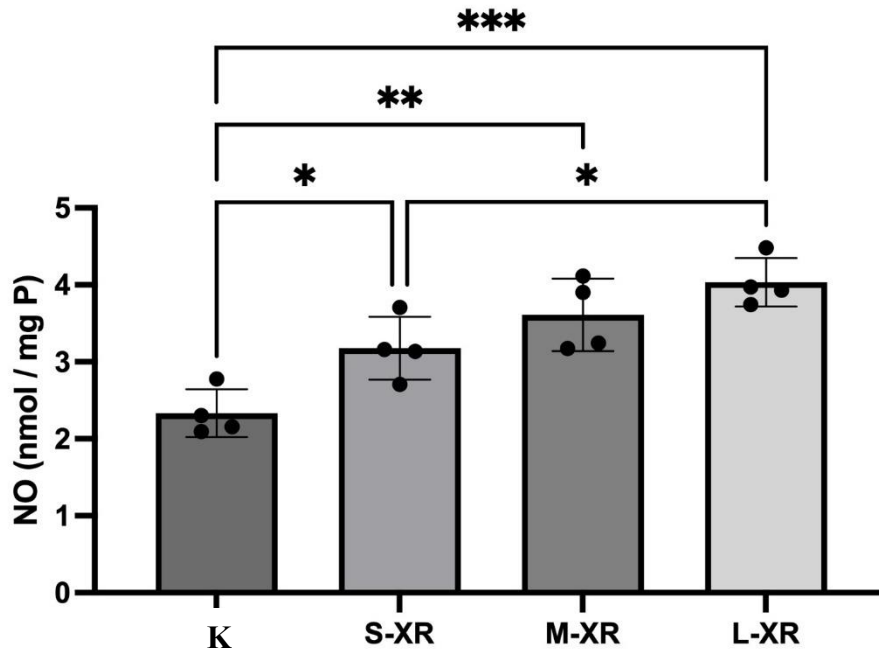


Şekil 12: Kontrol ve maruziyet gruplarında LPO sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.5.3. Nitrik oksit analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının nitrik oksit (NO) analizlerinin sonuçları Şekil 13’de verilmiştir. Buna göre NO değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış gözlenmiştir (sırasıyla; $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$). 0,08 saniye ile kıyaslandığında 0,30 saniyede NO değerlerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,05$).



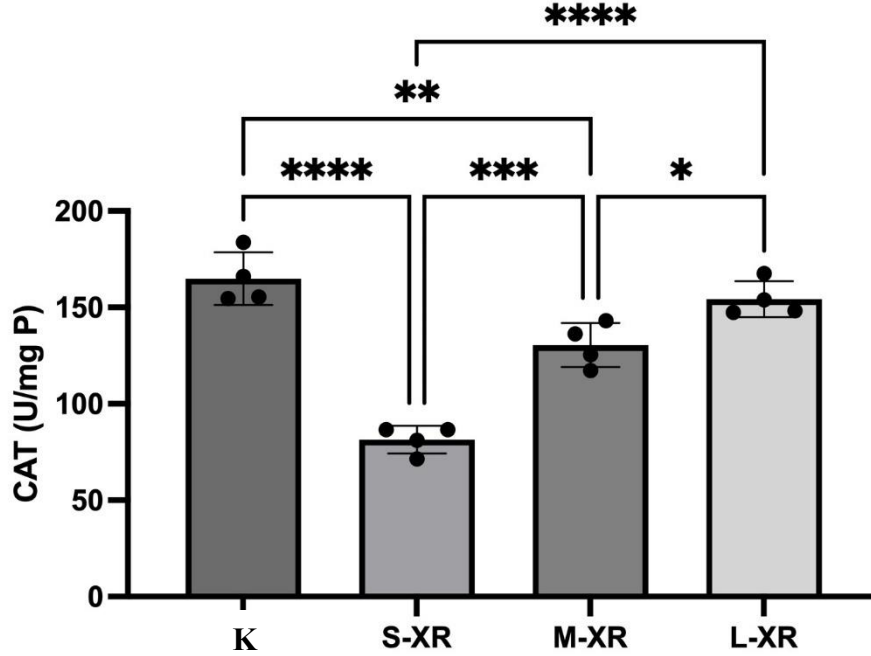
Şekil 13: Kontrol ve maruziyet gruplarında NO sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.5.4. Katalaz analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının katalaz (CAT) analizlerinin sonuçları Şekil 14’de verilmiştir. Buna göre CAT değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0,08 saniye ve 0,15 saniye periapikal radyasyona maruziyet gruplarında anlamlı derecede azalma göstermiştir (sırasıyla; $p<0,0001$; $p<0,01$). 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında 0,15 saniyede CAT

değerlerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,001$). CAT seviyelerinde 0,15 saniye ile karşılaştırıldığına 0,30 saniyede anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca 0,08 saniyeye kıyasla 0,30 saniyede CAT seviyelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,0001$).

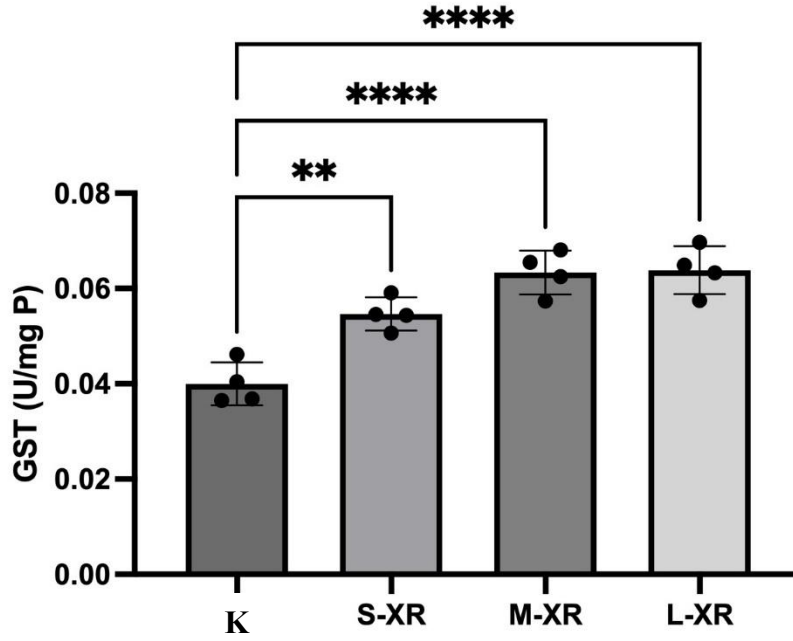


Şekil 14: Kontrol ve maruziyet gruplarında CAT sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.5.5. Glutasyon-s-transferaz analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının glutasyon-s-transferaz (GST) analizlerinin sonuçları Şekil 15’de verilmiştir. Buna göre GST değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış göstermiştir (sırasıyla; $p<0,01$; $p<0,0001$; $p<0,0001$).

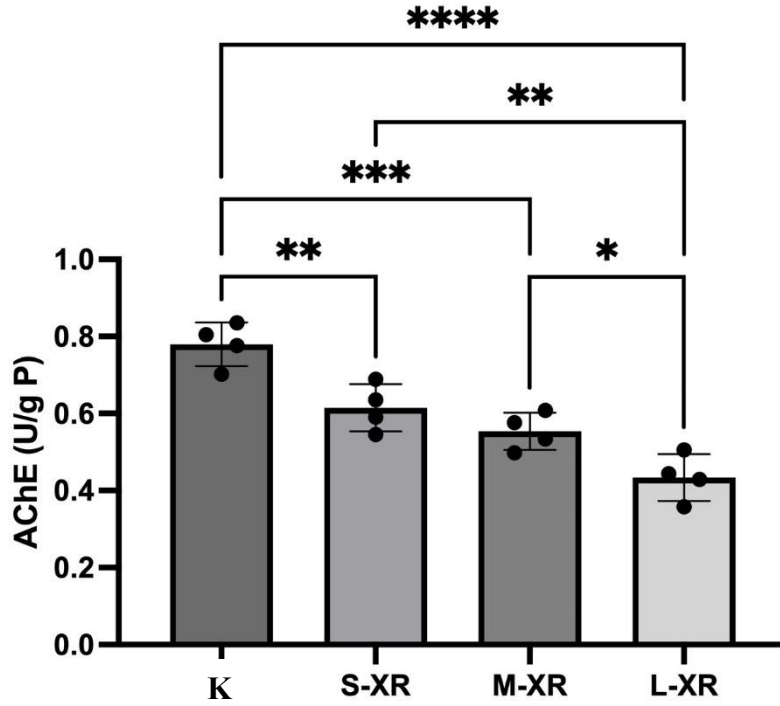


Şekil 15: Kontrol ve maruziyet gruplarında GST sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.5.6. Asetilkolin esteraz analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının asetilkolin esteraz (AChE) analizlerinin sonuçları Şekil 16'da verilmiştir. Buna göre AChE değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$). AChE değerlerinde 0,08 saniye ile kıyaslandığında 0,30 saniyede anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p < 0,01$). Ayrıca 0,15 saniye ile kıyaslandığında 0,30 saniyede AChE seviyelerinde anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p < 0,05$).



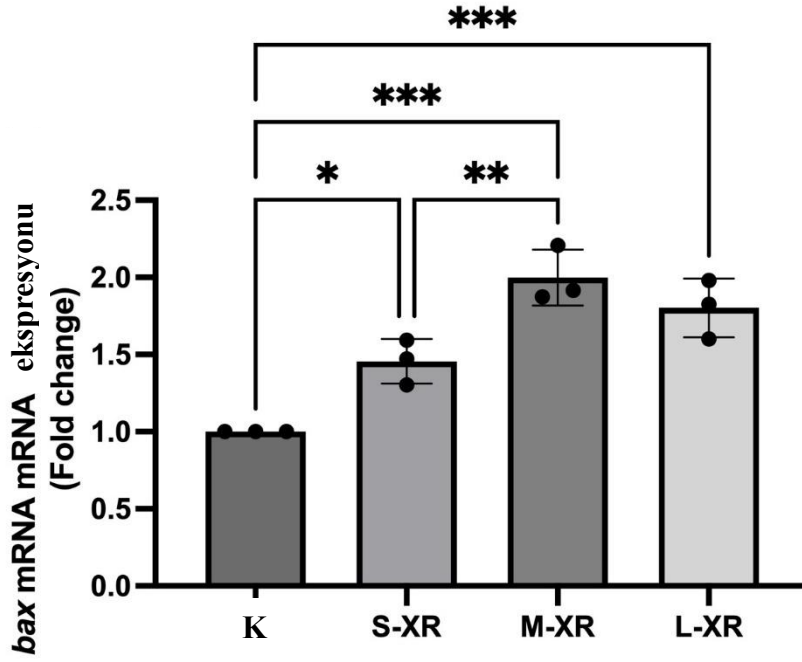
Şekil 16: Kontrol ve maruziyet gruplarında AChE sonuçlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6. Gen İfadesi Analiz (RT-PCR) Sonuçları

6.6.1. *bax* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *bax* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 17’de verilmiştir. Buna göre *bax* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış gözlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). 0,08 saniye ile kıyaslandığında 0,15 saniyede *bax* ekspresyonu seviyelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p < 0,01$).

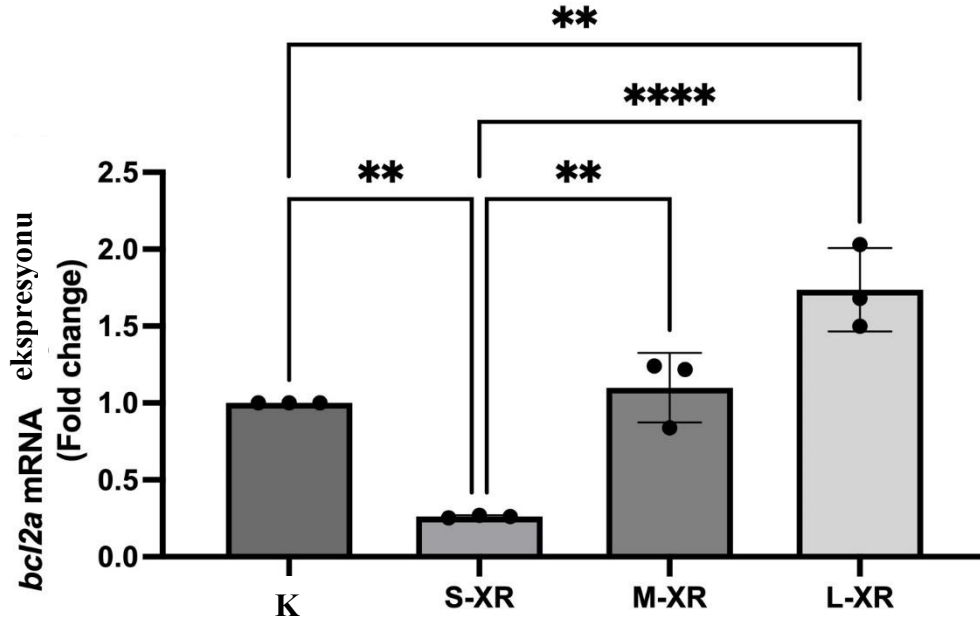


Şekil 17: Kontrol ve maruziyet gruplarında *bax* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.2. *bcl2a* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *bcl2a* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 18’de verilmiştir. Buna göre *bcl2a* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0,08 saniyede anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0,01$). 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında 0,15 saniyede *bcl2a* ekspresyonu seviyelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,01$). *bcl2a* ekspresyonu seviyelerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında 0,30 saniyede anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0,01$). 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında *bcl2a* ekspresyonu seviyelerinde 0,30 saniyede anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0,0001$).

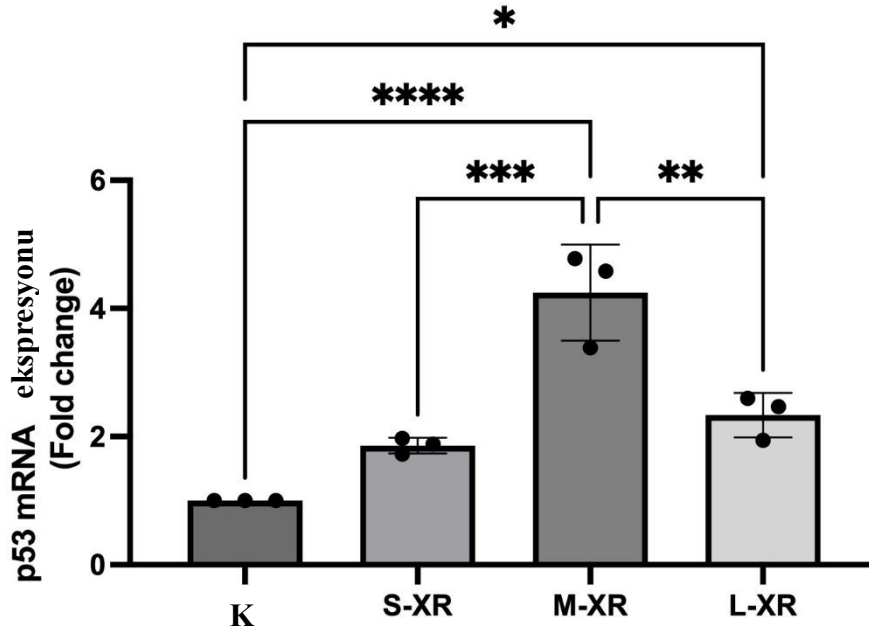


Şekil 18: Kontrol ve maruziyet gruplarında *bcl2a* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.3. *p53* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *p53* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 19'da verilmiştir. Buna göre *p53* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0,15 saniyede anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p < 0,0001$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0,30 saniyede *p53* ekspresyonu seviyelerinde anlamlı derecede artış görülmüştür ($p < 0,05$). 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında *p53* ekspresyonu seviyelerinde 0,15 saniyede anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p < 0,001$). 0,15 saniye ile kıyaslandığında 0,30 saniyede *p53* ekspresyonu seviyelerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır ($p < 0,01$).

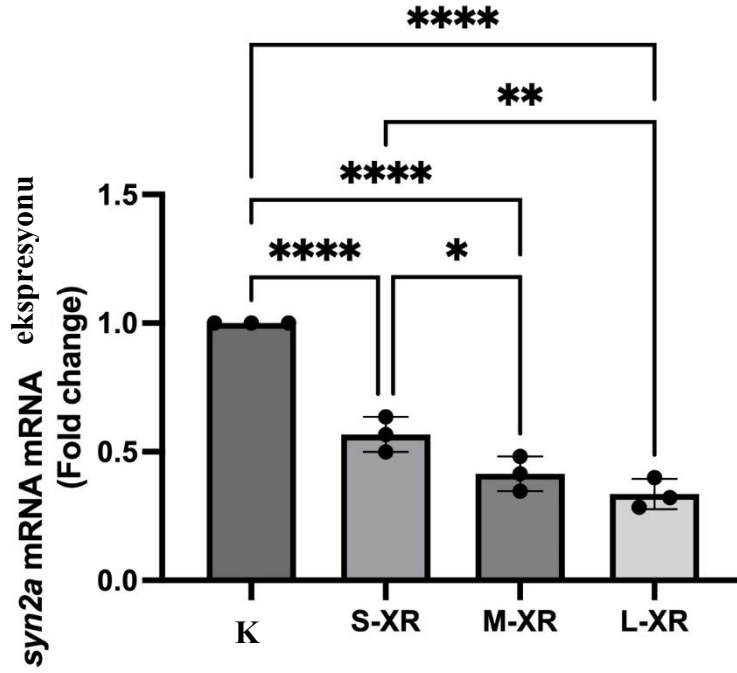


Şekil 19: Kontrol ve maruziyet gruplarında *p53* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.4. *syn2a* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *syn2a* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 20’de verilmiştir. Buna göre *syn2a* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). 0,08 saniye ile kıyaslandığına *syn2a* ekspresyonu seviyelerinde anlamlı derecede 0,15 saniyede anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). *syn2a* ekspresyonu seviyelerinde 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında 0,30 saniyede anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p < 0,01$).

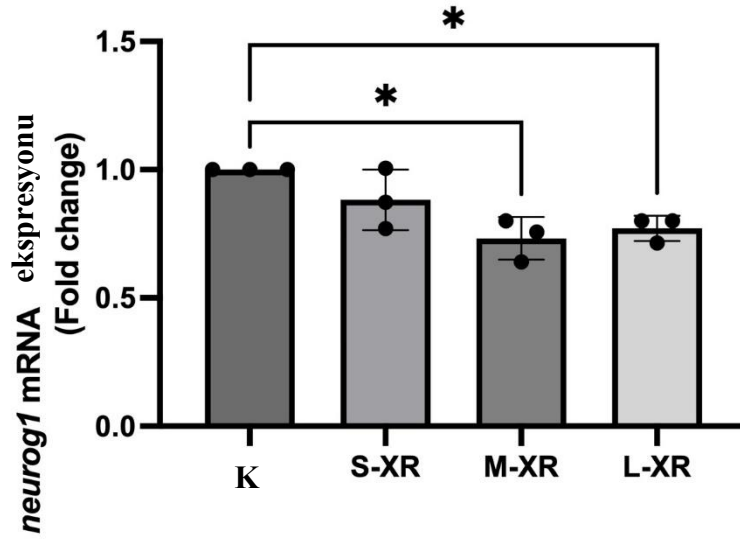


Şekil 20: Kontrol ve maruziyet gruplarında *syn2a* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.5. *neurog1* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *neurog1* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 21'de verilmiştir. Buna göre *neurog1* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0,15 saniyede anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede 0,30 saniyede azalma saptanmıştır ($p < 0,05$).

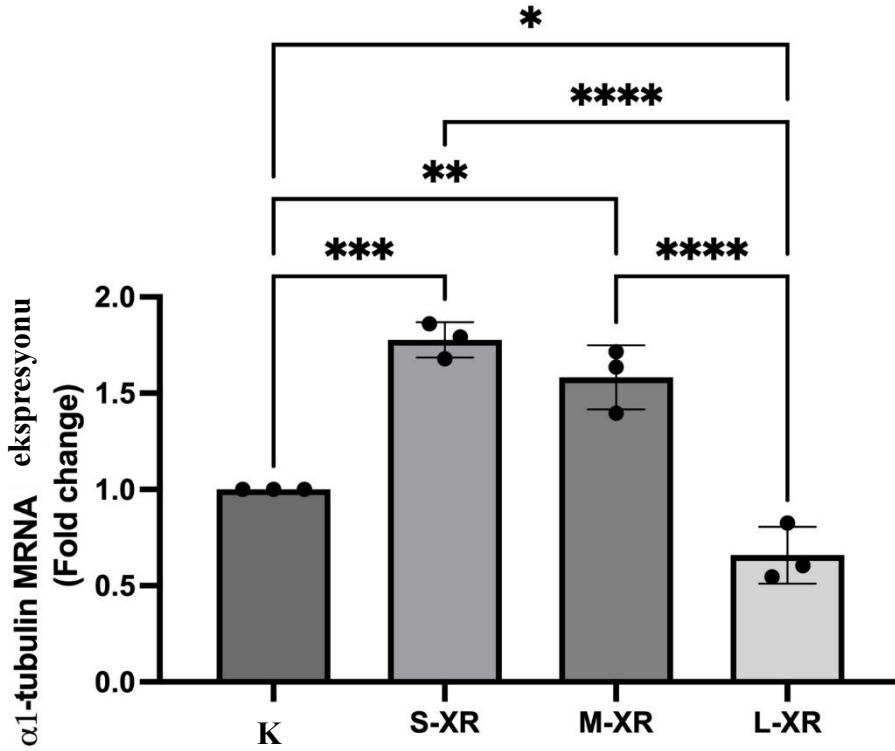


Şekil 21: Kontrol ve maruziyet gruplarında *neurog1* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.6. *altubulin* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *altubulin* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 22’de verilmiştir. Buna göre *altubulin* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0,08 saniye ve 0,15 saniye maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış gözlenmiştir (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,01$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında *altubulin* ekspresyonu değerlerinde 0,30 saniyede azalma görülmüştür ($p<0,05$). 0,08 saniye ile kıyaslandığında 0,30 saniyede *altubulin* ekspresyonu seviyelerinde azalma gözlenmiştir ($p<0,0001$). 0,15 saniye ile karşılaştırıldığında 0,30 saniyede *altubulin* ekspresyonu değerlerinde azalma saptanmıştır ($p<0,0001$).

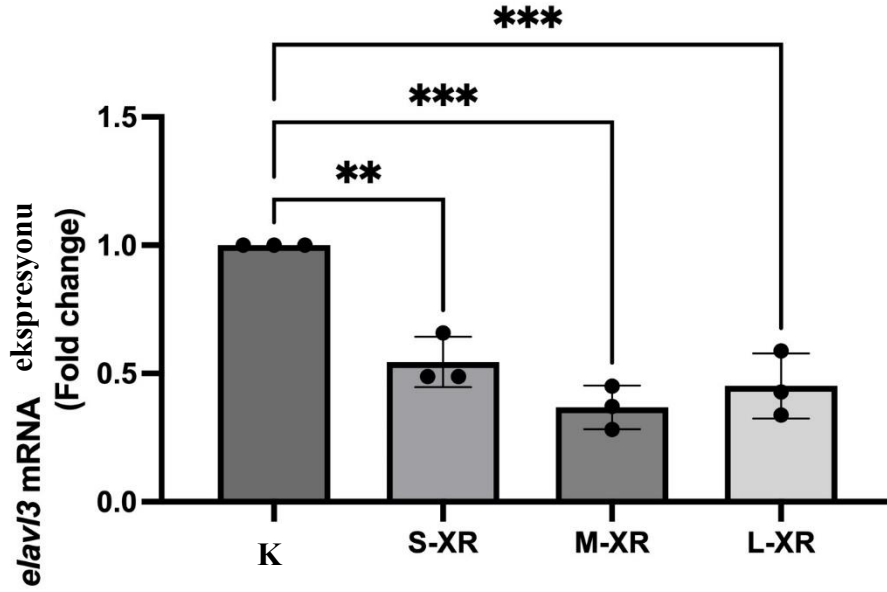


Şekil 22: Kontrol ve maruziyet gruplarında $\alpha 1$ tubulin ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.7. *elavl3* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *elavl3* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 23’de verilmiştir. Buna göre *elavl3* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

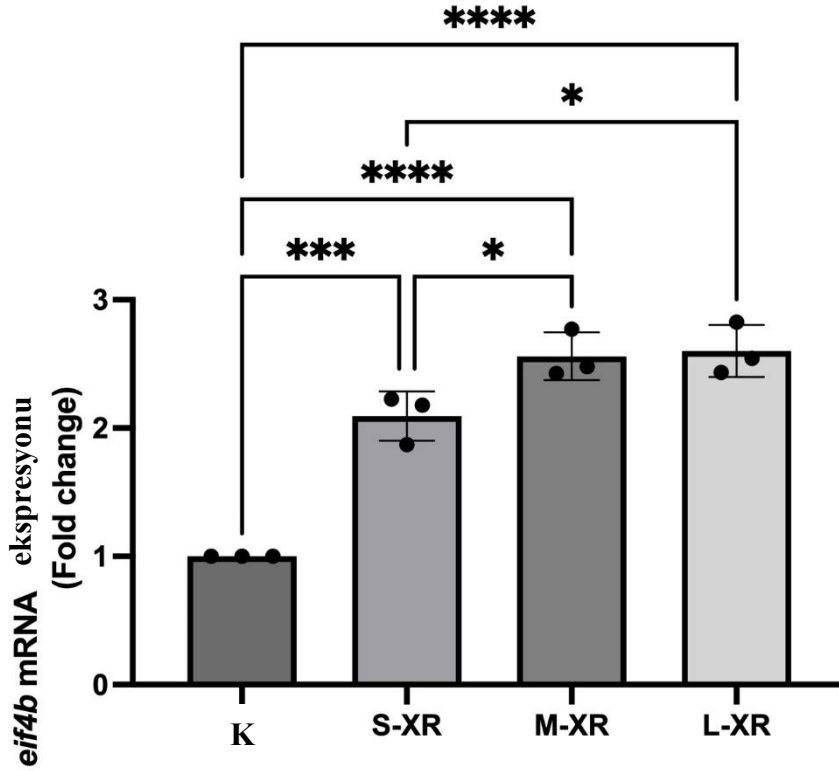


Şekil 23: Kontrol ve maruziyet gruplarında *elavl3* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.8. *eif4eb* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *eif4eb* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 24'de verilmiştir. Buna göre *eif4eb* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında anlamlı derecede artış gözlenmiştir (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,0001$; $p<0,0001$). 0,08 saniye ile kıyaslandığına *eif4eb* ekspresyonu seviyelerinde anlamlı derecede 0,15 saniyede anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$). *eif4eb* ekspresyonu seviyelerinde 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında 0,30 saniyede anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0,05$).

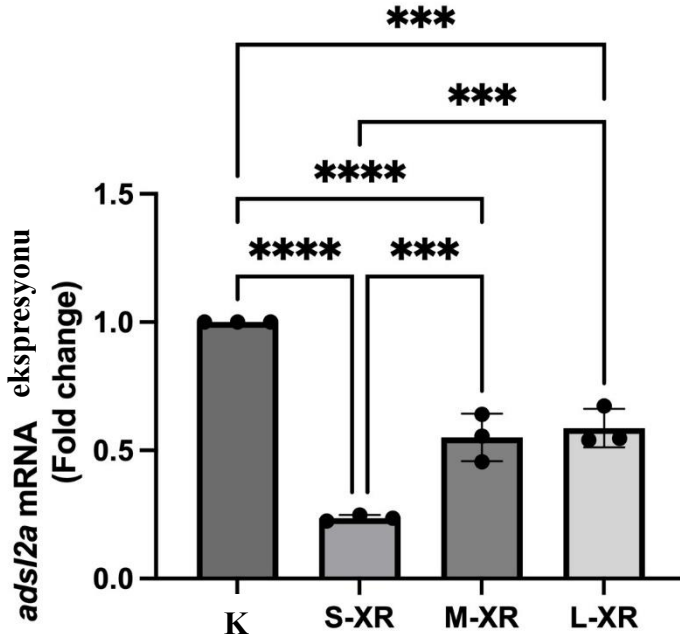


Şekil 24: Kontrol ve maruziyet gruplarında *eif4eb* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.9. *adsl2a* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *adsl2a* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 25'de verilmiştir. Buna göre *adsl2a* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında azalma anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,001$). 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında 0,15 saniyede *adsl2a* seviyelerinde artış görülmüştür ($p < 0,001$). *adsl2a* seviyelerinde 0,08 saniye ile kıyaslandığında 0,30 saniyede anlamlı derecede artış saptanmıştır ($p < 0,001$).

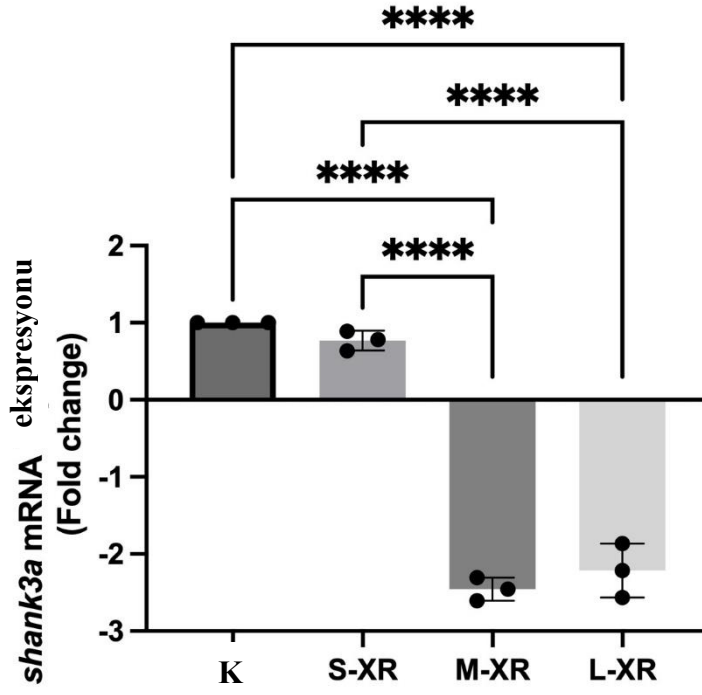


Şekil 25: Kontrol ve maruziyet gruplarında *ads/2a* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

6.6.10. *shank3a* ekspresyonu analizi sonuçları

Kontrol, 0,08 s, 0,15 s ve 0,30 s gruplarının *shank3a* ekspresyon analizinin sonuçları Şekil 26'da verilmiştir. Buna göre *shank3a* ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0,15 ve 0,30 saniye maruziyet gruplarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). 0,08 saniye ile karşılaştırıldığında *shank3a* ekspresyon seviyelerinde 0,15 ve 0,30 saniyelerde anlamlı derecede azalma görülmüştür (sırasıyla; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$).



Şekil 26: Kontrol ve maruziyet gruplarında *shank3a* ekspresyonlarının karşılaştırılması

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ ilgili gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. K: Kontrol; S-XR: 0,08 saniye; M-XR: 0,15 saniye; L-XR: 0,30 saniye.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

İyonize radyasyon sınıfında yer alan x ışınları dış hekimliği radyodiagnostiğinde düşük dozlarda ve klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. X ışınlarının genleri mutasyona uğratarak ve DNA'da birtakım değişiklikler meydana getirerek reaktif bileşikler oluşmasına yol açan potansiyel mutojenik bir ajan olduğu bilinmektedir. X ışınlarına maruz kalan hücrelerde tamir mekanizmaları düzgün çalışmadığında kanser ve benzeri hastalıklar ile hücre ölümü gerçekleşmektedir (Srinivas ve ark., 2017).

Çevresel ve kimyasal etkenlerle iyonize ve ultraviyole radyasyona maruz kalınması hücresel düzeyde serbest radikallerin artışına, DNA hasarına, oksidatif strese ve dolaylı olarak kanser mekanizmasının devreye girmesine sebep olmaktadır. Radyasyonun canlı organizmalar tarafından absorpsiyonuyla kimyasal ve biyolojik etkiler meydana gelmektedir. Elementlerin dış orbitallerindeki elektronun sökülmesi ile maddenin kimyasal özelliğini değiştirmekte ve bu değişim makromoleküllerde (DNA-RNA) veya su moleküllerinde gerçekleşebilmektedir (Valko ve ark., 2006). Ayrıca x-ışınlarının DNA üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada hasar kodlayan genin radyasyon maruziyetle artışı ve tümöral gelişmelere sebep olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2023).

İyonize radyasyonun kanserojen etkileri bilinmekle beraber düşük doz iyonize radyasyonun biyolojik etkilerine dair araştırmalar günümüzde de devam etmektedir. Özellikle hamilelik döneminde tanı, tedavi veya tıbbi müdahale nedeniyle radyasyona maruz kalınması fetüs açısından oldukça risklidir. Anne karnındaki süreçte iyonize radyasyon maruziyeti teratojenik, kanserojenik ve mutajenik etkilere yol açabilmektedir (Dunn ve ark., 1990; Zareen ve ark., 2009).

Radyasyonun yüksek bölünme yeteneği olan hücrelerde etkisi diğer hücrelere oranla daha fazladır. Embriyonel hücreler hızlı bölünme özelliklerinden dolayı radyasyondan daha fazla etkilenmektedirler. Embriyonun gelişimi sırasında büyüme geriliği, kafa ve beyin gelişiminde eksikler olduğu bildirilmiştir. Özellikle erken fetal dönemde (hamileliğin 8-15. haftaları) eşik dozdan bağımsız radyasyona maruz kalınması merkezi sinir sistemi, gonatlar ve optik hücreler aşırı duyarlılık göstermektedir. Düşük doz radyasyonun nöral gelişime, mikrosefaliye ve mental geriliğe sebep olduğu gösterilmiştir (Williams ve ark., 2010).

Teratojen etkilerini değerlendirmek için gebe farelere x ışını radyasyonu uygulanan bir çalışmada embriyoların gelişme süreçleri incelenmiştir. Radyasyona maruz kalan farelerin

embriyogenik gelişimlerinin zarar gördüğü ve organogenezin hangi safhasında uygulandığına göre ciddi hasar aldığı bildirilmiştir (Hande & Devi, 1995).

Bir başka çalışmada preimplantasyon (gebeliğin ilk üç haftası) evresinde radyasyona maruz kalan gebe farelerde doğum öncesi ölümle daha sık karşılaştığı, organogenez safhasında maruz kalan gebe farelerde ise doğum sonrası ölüm ve anomalilerle karşılaştığı bildirilmiştir (Russell & Russel, 1954).

Organogenez safhası (hamileliğin 2-7. haftaları) ve erken fetal periyod (hamileliğin 8-15. haftaları) fetüsün radyasyona en duyarlı olduğu dönemlerdir (Williams ve ark., 2010). Radyasyona maruziyet çalışmalarının insan üzerinde yapılması mümkün olmadığından genomik benzerliği yüksek olan hayvan modellerinde çalışmalar yapılması önerilmektedir (Driscoll ve ark., 1990).

Cyprinidae ailesine ait küçük bir teleost balığı olan zebra balığı, özellikle nörobilim, kanser, toksikoloji ve farmakoloji alanlarında biyolojik tıbbın model organizması olarak sıklıkla kullanılmaktadır. (Karaman ve ark., 2020). İnsan genlerinin ortoloğuna %76 oranında sahip olup özellikle genetik araştırmalarda son yıllarda tercih edilen bir model organizma haline gelmiştir (Sieber ve ark., 2019). Bu genomik benzerlikleri sayesinde terotojenik etkilerin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (Bambino & Chu, 2017). Özellikle nörodavranışsal hareketleri inceleyebilmek için de zebra balığı modeli önerilmektedir. Ayrıca çevresel faktörlerin ve endokrin bozucu kimyasalların bağışıklık sistemi, hematopoetik sistem gibi vücut sistemleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde zebra balığı embriyoları kolaylıkla kullanılmaktadır (Mrinalini ve ark., 2023).

Yolk kesesi, zebra balığı embriyolarının beslenmeyi sağlayan vitellogenin maddesini içeren yaşamsal kesedir. Yapılan araştırmalarda toksik maddelere maruz kalan vitellogenin maddesinin embriyo beslenmesini negatif yönde etkilediği bildirilmiştir (Sant & Timme-Laragy, 2018). *Galleria mellonella* cinsi kelebek larvasına uygulanan gama radyasyonunun vitellogenin ekspresyonunu etkilediği tespit edilmiştir (Zaghloul ve ark., 2017). Bu tez çalışmasında da yolk kesesi ödeminin görülmesi önceki araştırmaların bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

Çevresel faktörlerin arasında değerlendirilen x ışını ile zebra balığı embriyolarının gelişimleri arasındaki ilişki birçok araştırmada değerlendirilmiştir (Zhou ve ark., 2014; Vagberg ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2016; Santos- Rasesa ve ark., 2022; Karagöz ve ark., 2023). Bu araştırmalardan birinde organizmada oluşan hasarın apoptoz, oksidatif stres, nörogenez

etkileri detaylı olarak incelenmiş ve embriyolojik gelişimin radyasyon toksisitesi oluşumundan etkilendiği bildirilmiştir (Gan ve ark., 2019).

Zebra balığında gama ve x ışını radyasyonunun radyoprotektif etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya göre düşük LET değerine sahip x ışınında radyoprotektif ajanın etkili olduğu, gama radyasyonda hasarın daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir (Zhou ve ark., 2016).

Bu çalışmada da periapikal röntgen cihazı ile üç farklı ekspozur süresinde (0,08, 0,15, 0,30 s) x-ışını uygulanmış ve model organizma olarak zebra balığı embriyoları tercih edilmiştir.

Atomun yörüngesindeki elektronların radyasyon neticesinde yerinden sökülmesi ile maddenin moleküler yapısında bazı değişiklikler meydana gelmektedir (Valko ve ark., 2006). Bu değişiklikler hücredeki DNA ve RNA gibi makromoleküllerde hasar meydana gelmesine sebep olur. Meydana gelen hasar hücrenin apoptoz mekanizması ile giderilmeye çalışılır. Ayrıca yapılan araştırmalarda epigenetik ve çevresel faktörlerin apoptoz dengesinde ve oksidatif stres belirteci olan parametrelerde bozulma meydana geldiği bildirilmiştir. İyonize radyasyonun hücrelerde abzorbsiyona uğraması sonucu da oksidatif stres parametrelerinde ve apoptoz dengesinde değişiklikler meydana gelmektedir.

Yapılan bir çalışmada diş hekimliğinde tanı amaçlı panoramik röntgen alınan hastalardan bukkal mukozalarından sürüntü (swab) örnekleri alınmış ve bu örnekler mikronükleus testi yapılarak DNA hasarları hesaplanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre x-ışınına maruz kalan bukkal mukoza hücrelerinde sitotoksite ve DNA hasarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Karabaş ve ark., 2019).

İyonize radyasyonun bağışıklık sistemini de etkilediği gösterilmiştir (Lumniczky ve ark., 2021). Apoptoz mekanizması bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ve doku hasarı oluşması durumunda devreye girerek programlanmış hücre ölümünün gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır (Coşkun & Özgür, 2011).

Zebra balığı embriyolarında 1, 3 ve 7 Gy'lik $^{12}\text{C}^{6+}$ iyonu gama radyasyonu maruziyetinde mitokondriyal reaktif oksijen türlerindeki değişiklikler ve oksidatif stresi indükleyen ferulik asitin etkisinin incelendiği bir araştırmada 8 hpf'de embriyolara uygulanan 1, 3 ve 7 Gy'lik $^{12}\text{C}^{6+}$ iyonu gama radyasyonu sonucunda doz artışı ile reaktif oksijen türlerinde ve oksidatif streste anlamlı derecede artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Si ve ark., 2013).

4 Gy karbon iyonu radyasyonuna maruz bırakılan fare beyinde yapılan bir diğer *in vivo* çalışmada melatoninin apoptoz regülasyonuna etkisi araştırılmıştır. Araştırmaya göre

radyasyona maruz bırakılan fare beyinlerinin 12 saat sonra oksidatif durumuna, pro- ve anti-apoptoz hücre protein seviyeleri incelenmiştir. Işınlanan farelerde oksidatif stres ve apoptozda önemli bir artış görülmüştür (Liu ve ark., 2012).

5 Gy gama radyasyona maruz bırakılan sıçanların hücrelerinde yapılan çalışmada 5, 30, 60, 120 dakika arayla reaktif oksijen türü seviyeleri incelenmiş ve ilk 5 dakikada ciddi bir artış görülmüştür. Ancak apoptoz mekanizmasının devreye girmesi ile reaktif oksijen türlerinde düşüş de artışın hemen ardından izlenmiştir. Ancak maruziyetin ardından dakikalar içindeki değişim incelendiğinde 120 dakikada yeniden reaktif oksijen türlerinde ciddi artış görülmüş ve oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir (Yoshida ve ark., 2012).

Öte yandan düşük LET (<100 mGy) değerlerine sahip radyasyonun da apoptoz-antiapoptoz dengesinin bozulmasına, DNA hasarına ve oksidatif streste artışa sebep olduğunu belirten bir derleme makalede oksidatif stresin epigenetik mekanizma üzerine etkileri olduğunu tartışmıştır. Hamilelik sürecinde maruz kalınan düşük LET değerlerinin olası etkileri değerlendirilmiş ve intrauterin hayatın hücresel düzeyde gelişiminin etkilenebileceği vurgulanmıştır (Tharmalingham ve ark., 2017).

Hurem ve arkadaşları zebra balığı embriyolarında 0,4, 3,9, 15, 38 mGy/s gama radyasyon uygulayarak gelişimleri ve apoptoz süreçleri üzerinde incelemeler yapmış ve çalışma sonucu uygulanan en düşük dozun bile apoptoz mekanizmasının devreye girmesine sebep olduğunu, belirlenen dozlarda maruziyet süresinin artışıyla apoptoz belirteçlerinin artış gösterdiğini bildirmişlerdir (Hurem ve ark., 2017).

Zhao ve ark. (2020) tarafından düşük doz gama ışını radyasyonunun zebra balığı embriyolarında apoptoz ve beyin gelişimi üzerine yapılan araştırmada fertilizasyon sonrası 2 hpf'de embriyolara 120 saat boyunca 15 mGy/s gama radyasyonu uygulanmıştır. Uygulama sonucunda beyin hücrelerinde apoptozun arttığı tespit edilmiştir. Beyin dokusunda vakuollerin ortaya çıktığı, bazı organellerin hasar gördüğü ifade edilmiştir (Zhao ve ark., 2020).

Bu tez çalışmasında da apoptoz ve oksidatif stres parametrelerinde x-ışını radyasyonu ve maruziyet süresine göre değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.

Süperoksit dismutaz, reaktif oksijen türlerine ve süperoksit radikallerine karşı görev alan antioksidan savunma sisteminin bir parametresidir. Süperoksit radikalini reaktivitesi daha düşük olan hidrojen peroksit molekülüne indirgemektedir.

Sıçanların lens hücrelerinde yapılan bir çalışmada x-ışını maruziyetinin oksidan-antioksidan parametrelere etkisi incelenmiştir. Sıçanlar kontrol ve radyasyon grubu olarak iki gruba

ayrılmışlardır. Sıçanların sadece başlarına x-ışını radyasyonu uygulanmış, diğer vücut bölgelerinin herhangi bir radyasyona maruz kalmaması için 3 mmlik kurşunla kaplanmıştır. Bir grup radyasyon deneyinde 2, 5 ve 10 Gy x-ışını kullanılmış ve 11 gün sonunda hayvanların biyokimyasal değerlendirmeleri yapılmıştır. Diğer radyasyon grubunda sıçanlar 5, 15, 25 Gy'lik x-ışınına maruz bırakılmış ve 90 gün sonunda belirtilen parametreler değerlendirilmiştir. Her iki radyasyon grubunda da sıçanlar 15 dk süreyle x-ışınına maruz bırakılmıştır. Deney sonunda kontrol grubuna göre radyasyon grubunda SOD seviyesinde azalma, radyasyonun dozu artışı ile SOD düzeylerinde giderek azalma tespit edilmiştir (Xu ve ark., 2011). Mevcut çalışmada kontrol grubuna nazaran tüm maruziyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede SOD düzeylerinde düşüş izlenmiştir.

Zhou ve ark. (2014) x-ışının zebra balığında göz gelişimi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kontrol grubu ve 1, 2, 4, 8 Gy dozlarında x-ışını maruziyeti zebra balığı embriolarına uygulayarak gruplandırmıştır. Çalışmalarında 12 hpf'de göz morfogenezini başlayan embriolara 8 hpf'de maruziyet uygulanmıştır ve SOD değerleri incelenmiş, gelişmekte olan lenslerin ortalama çapları karşılaştırılmıştır. SOD değerlerinde 24 hpf'de kontrol grubuna oranla 2 ve 4 Gy x-ışını maruziyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldüğü bildirilmiştir. 48 hpf'de 1 ve 2 Gy maruziyet grubunda SOD değerlerinde artış görülürken 8 Gy maruziyet grubunda azalma olduğu saptanmıştır. 72 hpf'de SOD aktivitesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm maruziyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür (Zhou ve ark., 2014).

Mesleki olarak düşük doz iyonize radyasyona maruz kalan hastalarda oksidatif stres düzeyi ve kromozomal hasarı tespit etmek için hastane çalışanlarından kan örnekleri alınarak yapılan bir araştırmaya 218 hastane çalışanı ve 118 sağlıklı dahil edilmiştir. Hastane çalışanlarının dozimetre sonuçlarının ICRP (Uluslararası Radyolojik Korunma Komitesi) tarafından belirlenen sınırların altında olduğu tespit edilmiştir. Oksidatif-antioksidatif parametrelerin değerlendirilmesi için kontrol ve hasta grubundan kan örnekleri alınmıştır. Bu örneklerle göre SOD değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldüğü bildirilmiştir (Gao ve ark., 2020).

Birtakım biyokimyasal olaylar sonucunda vücutta serbest radikaller meydana gelmekte ve oluşan serbest radikaller vücutta pek çok hasar meydana getirmektedir. Örneğin membran fosfolipitlerinin serbest radikaller tarafından hasara uğraması sonucu lipit peroksidasyonu meydana gelmektedir.

Şimşek ve ark. (2017) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada radyasyonun lipit peroksidasyon düzeylerinde meydana getirdiği değişikliğe propolisin etkilerini araştırmışlardır. Araştırmada sıçanlar kontrol grubu, 6 Gy gama radyasyonu uygulanan grup ve radyasyona ek olarak propolis verilen grup olmak üzere üçe ayrılmıştır. Deney sonunda sıçanlardan alınan kan örneklerinde oksidatif stres parametreleri incelenmiştir. Radyasyon grubunda kontrol grubuna oranla LPO düzeylerinde artış görülmüştür (Şimşek ve ark., 2017). Bu çalışmanın sonuçlarıyla bu tez çalışmasının sonuçlarının uyumlu olduğu görülmüştür.

Sıçanlarda radyasyonun LPO düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir başka araştırmada 5 Gy gama radyasyonu uygulanan grup ile kontrol grubunun LPO düzeyleri karşılaştırılmıştır. Maruziyet ve kontrol gruplarından intrakardiyak yolla 2 cc kan örneği alınmıştır. Gama radyasyonu grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede LPO düzeyleri yüksek bulunmuştur (Yardımcı ve ark., 1996).

Cellat ve Kılıçalp'ın kobay kemirgenler üzerine yaptıkları çalışmada 900 MHz radyasyonun etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmalarında radyasyon kaynağı olarak cep telefonu kullanılmış ve LPO düzeyleri başta olmak üzere oksidan-antioksidan parametre düzeyleri ölçülmüştür. Radyasyon grubunda kontrol grubuna oranla LPO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldüğü ifade edilmiştir (Cellat & Kılıçalp, 2010). Mevcut çalışmada saptanan LPO seviyeleri, bu çalışmada ölçülen parametrelerin düzeyi ile uyumlu bulunmuştur.

Nitrik oksit, çiftleşmemiş elektrona sahip olan ve reaktivitesi olan serbest radikal molekülüdür. Başka bir serbest radikal olan süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek peroksinitrit molekülü oluşmasına sebep olur. Oluşan peroksinitrit radikali hücreleri okside etme özelliğine sahiptir.

Ahlatçı ve ark. (2013) sıçanların beyinlerinde nitrik oksit düzeylerine iyonize radyasyonun etkisini inceledikleri araştırmada iyonize radyasyonun beyin dokusunda oluşturabileceği oksidatif hasar üzerine *Nigella Sativa* (çörek otu) yağının radyoprotektif etkilerini değerlendirmişlerdir. Araştırmalarında kontrol grubu, timokinon grubu, iyonize radyasyon grubu ve radyasyon+timokinon grubu oluşturulmuşlardır. Kontrol grubu dışındaki diğer gruplarda bulunan sıçanların başlarına 5 Gy gama radyasyonu uygulanmış ve 10. günün sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek beyin dokularından örnekler alınmıştır. Örneklerde nitrik oksit ve antioksidan/ oksidan parametreler değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre iyonize radyasyon grubunda NO seviyelerinin kontrol grubuna oranla yüksek çıktığı bildirilmiştir (Ahlatçı ve ark, 2013). Bu tez çalışmasında da x ışını uygulanan zebra balığı

embriyolarında benzer sonuçlar elde edilmiş ve maruziyet süresinin artışı ile NO seviyelerinde artış görüldüğü saptanmıştır.

Farelere tüm vücut uygulanan 50 Gy x-ışını radyasyonunda NO seviyeleri *in vivo* olarak belli aralıklarla ölçülmüştür. Işınlamadan 3 saat sonra NO seviyelerinde artış görülmeye başlamış 5. saatte de maksimum düzeyde sabitlendiği anlaşılmıştır. NO sentezinde ve formasyonunda oluşan bu gecikmenin x-ışınlarının inflamatuvar bir süreci başlatması kanaatine varılmıştır (Nakagawa ve ark., 2001).

Bir araştırmada 550 rad x-ışınına maruz bırakılan tavşanlarda serum nitrik oksit seviyeleri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar vitamin takviyeli, mineral takviyeli ve herhangi bir takviye almayan gruplarda serum nitrik oksit oksidasyon ürünlerinin nitrit ve nitrat düzeylerine olan etkisi üzerine çalışmışlar, 4 hafta boyunca takviye alan gruplardan kan örnekleri alınmış ve nitrik oksit düzeyleri incelemiştir. X-ışını uygulanan tavşanlarda kontrol grubuna oranla nitrik oksit oksidasyon ürünlerinde anlamlı derecede artış görüldüğünü vitamin takviyesinin oksidasyon ürünlerinde anlamlı derecede düşüşe sebep olduğu ve mineral takviyesinin bu ürünlerde değişiklik gelişmesine sebep olmadığını saptamışlardır (Dede ve ark., 2009).

Bir başka araştırmada, 900 MHz elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan farelerin böbrek dokusunda pro ve antioksidan düzeylerine yeşil çay ekstraktının etkileri incelenmiştir. Fareler 30 gün boyunca cep telefonundan yayılan elektromanyetik radyasyona maruz bırakılmış ve aynı zamanda bir gruba da her gün 100 mg/kg dozunda yeşil çay uygulanmış ve çalışma sonunda nitrik oksit seviyeleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan farelerin böbrek dokusunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde NO seviyelerinde artış görüldüğü ve oksidatif stres meydana geldiği bildirilmiştir (Cellat & Kılıçalp, 2010).

Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi ile hidrojen peroksit gibi sitotoksik türler oluşmaktadır. Bu ürünlerin mitokondriye zarar vermeye başlaması ile antioksidan savunma sistemi devreye girmektedir. Bu durumda SOD ve GPO oluşan peroksit radikallerini yok etmekte görev alırlar. Mitokondriden çıkıp sitozole geçen radikallerin detoksifikasyonunda da CAT yer almaktadır.

Sıçanlarda yapılan bir incelemede, 1 Gy'den daha düşük dozlarda iyonize radyasyonun böbreklerde oluşturduğu hasara bir su yosunu olan *Amphora coffaeiformis* ekstraktının iyileştirici etkileri değerlendirilmiştir. Kontrol, radyasyon ve radyasyon+ *Amphora coffaeiformis* ekstraktı grupları olmak üzere üç farklı grup oluşturulmuştur. Bu gruplarda oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. CAT seviyelerinde kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında radyasyon grubunda azalma görülmüş olup *Amphora coffaeiformis* ekstraktı grubunda radyasyon grubuna göre artış, kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır (El-sonbaty ve ark., 2020). Mevcut çalışmada en az süre x-ışını uygulanan grupta CAT değerlerinde kontrol grubuna göre azalma, süre arttıkça 0,08 s maruziyet grubuna göre CAT seviyelerinde artış gözlenmiştir.

Düşük seviyeli 1800 MHz radyofrekansın sıçanların siyatik sinirleri üzerine olumsuz etkilerinin parikalsitol aracılığıyla azaltılması için yapılan bir araştırmada sıçanlar dört farklı gruba ayrılmıştır. Radyasyon uygulanan grupta sıçanlar 4 hafta boyunca günde 1 saat 1800 MHz radyasyona maruz bırakılmışlardır. Gruplarda miyelin sinir liflerindeki dejenerasyonlar ile CAT seviyeleri değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmaya göre CAT seviyelerinde radyasyon grubunda belirgin bir artış izlenmiştir (Çömelekoğlu ve ark., 2018).

6 Gy gama radyasyona maruz bırakılan sıçanlara propolis verilerek oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. Sıçanlardan kontrol, radyasyon, radyasyon+propolis grupları oluşturulmuştur. Radyasyon grubuna üç gün boyunca intraperitoneal olarak %0,9 serum fizyolojik verilmiş ve bu süre sonunda 6 Gy gama radyasyonu uygulanmıştır. Radyasyon grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CAT seviyelerinde anlamlı derecede düşüş izlenmiştir. Propolis ile radyasyonun birlikte olduğu grupta ise radyasyon grubuna göre CAT seviyelerinde anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir (Şimşek ve ark., 2017).

Glutasyon S-transferazların (GST) en önemli fonksiyonlarından biri ksenobiyotik metabolizmasında açığa çıkan reaktif ürünlerin detoksifikasyonunda görev almaktır. Oksidatif stres sonucu meydana gelen zararlı ürünlere karşı savunmada önemli rol oynamaktadır.

Kim ve ark. (1997)'nin sıçanlarda radyasyonun GST seviyelerini değerlendirdikleri bir araştırmada sıçanlar 0,5 Gy gama radyasyonuna 5 gün boyunca maruz bırakılmışlardır. 3. ve 5. günlerdeki GST seviyeleri karşılaştırılmış ve maruziyet süresinin artışı ile anlamlı derecede artış görüldüğü bildirilmiştir (Kim ve ark., 1997).

Bir başka çalışmada iyonize ve non-iyonize radyasyonun birlikte GST seviyelerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan bir tatlı su bitkisi olan *L. minör* (su mercimeği) üç farklı maruziyet grubuna ayrılmıştır. Bir gruba UVB ışını, bir gruba gama radyasyonu, diğer gruba da UVB ve γ radyasyonu birlikte uygulanmış ve oksidatif stres, programlanmış hücre ölümü, GST parametreleri değerlendirilmiştir. Yedi gün boyunca gama radyasyonuna maruz bırakılan *L.minör* hücrelerinde DNA hasarında artış görülmüş ve GST seviyelerinde anlamlı derecede artış görüldüğü rapor edilmiştir (Xie ve ark., 2022). Bu tez çalışmasında GST sonuçları Xie ve ark. (2022)'nin bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Bir meyve sineği cinsi olan *Drosophila melanogaster* larvaların radyasyon direncini ve trehaloz seviyelerini ölçmek için yapılan bir çalışmada bazı oksidan-antioksidan parametreler değerlendirilmiştir. İlerleyen larval dönemlerde GST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanmıştır (Paithankar ve ark., 2018). Bu çalışmada Painthankar ve ark. (2018)'nin araştırmalarına benzer şekilde GST seviyelerinde embriyolojik dönemde artış görülmüştür.

Asetilkolin esteraz asetilkolini hidrolize ederek kolin ve esteraz oluşumuna sebep olmaktadır. Asetilkolin esteraz aktivitesinde bozukluk olması sonucu asetilkolin artışı meydana gelmekte ve biriken asetilkolin kas kasılmasında artış ve titreme gibi fonksiyonların meydana gelmesine sebep olmaktadır (Klaassen, 1985; Dökmeci & Dökmeci, 2005; Saydam ve ark., 2006). Bu tez çalışmasında kontrol grubuna oranla x ışını maruziyet süresinin artışı ile AChE seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. Lokomotor aktivite seviyelerindeki azalmaya AChE ekspresyonlarının da düşüş göstererek eşlik etmesi mevcut tez çalışmasının dikkat çeken sonuçlarından biridir.

Holschneider ve ark. (2011) erkek sıçanlarda yaptıkları araştırmada asetilkolinesteraz ile travmatik beyin hasarı arasında henüz net olarak anlaşılamamış olan lokomotor fonksiyonları araştırmışlardır. Sıçanlarda AChE inhibisyonunun artışı ile kolinerjik fonksiyonların ve hareket kabiliyetinin arttığı bildirilmiştir (Holschneider ve ark., 2011). Çalışmamızda lokomotor aktivite ile AChE seviyelerinin düşüşü x-ışını radyasyonunun kolinerjik fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olduğunu düşündürmüştür.

Elektromanyetik radyasyonun beyin gelişimi üzerine ve asetilkolinesteraz aktivitesi üzerine sıçanlarda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde sıçanlar günlük 1, 2, 4 saat olmak üzere 900 Mhz EM radyasyona maruz bırakılmış ve 90 gün sonunda da sıçanların oksidatif stres parametreleri ile AChE seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda EM radyasyonun oksidatif strese, DNA hasarına sebep olduğu tespit edilmiştir. AChE seviyesindeki azalma beyin hücrelerindeki nörotransmisyonun bozulduğu sonucunu gündeme getirmiştir (Sharma & Shukla, 2020). Bu tez çalışmasında yukarıda bahsedilen araştırmaya benzer şekilde maruziyet süresinin artışı ile AChE seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.

Prenatal dönemdeki sıçanların radyofrekans maruziyeti ile postnatal gelişim ve davranışları üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada gebelik sürecinde olan albino sıçanlara gebelik boyunca günlük 2 saat 2450 MHz radyasyon maruziyeti uygulanmıştır. Doğum sonrası belirli dönemlerde fiziksel ve nörogelişimsel durumları, motor gelişimleri ve AChE seviyeleri

değerlendirilmiştir. Maruziyet oksidan-antioksidan sistem parametrelerinde dengesizliğe sebep olduğu ve AChE değerlerinde artış görüldüğü bildirilmiştir (Othman ve ark., 2017).

Yapılan bir diğer çalışma da cep telefonlarından yayılan radyasyonun nörogelişimsel ve bilişsel bozukluğa sebep olduğu yönündedir. Çalışmada sıçanlar kontrol ve deney grubu olmak üzere iki gruba ayrılmış olup deney grubuna 3 ay boyunca haftada 5 gün, günlük 4 saat 2100 MHz mikrodalga radyasyonu uygulanmıştır. Çalışma sonucunda oksidatif strese artış ve hipokampüste dejenerasyonların gözlemlendiği rapor edilmiştir. AChE seviyelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir (Sharma ve ark., 2019).

Bu tez çalışmasının sonuçları apoptoz parametreleri olan *bax*, *bcl2a* ve *p53* ekspresyonunda kontrol grubuna oranla artış görüldüğünü göstermiştir. *p53* geni hücre döngüsünü düzenleyen ve bu döngünün durdurulmasında veya programlı hücre ölümünde görevli yolakların düzenlenmesinde önem taşıyan transkripsiyon faktörüdür. Ayrıca DNA veya hücre hasarı sonucu mitokondriyal zardan salgılanan *bcl-2*, *bcl-x* genlerinin ekspresyonunu azaltarak, *apaf-1* ekspresyonunu da artırarak apoptoz mekanizmasını devreye sokmak da görevleri arasında sayılmaktadır. *p53* geni fonksiyonu bozulduğunda *bcl-2* geni aşırı üretilerek apoptoz mekanizması bozulmakta ve kanserli hücreler çoğalmaktadır. *p53* geni ekspresyonunda kontrol grubuna oranla 0,08 ve 0,15 saniye ışınlamada belirgin bir artış görülmüş ve 0,30 saniyede ise 0,15 saniyedeki artışa nazaran düşüş izlenmiştir. Bu nedenle apoptoz dengesinde bozulma olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda aynı oranda *bax* ekspresyonunda da değişiklikler izlenmiştir. *bcl2a* seviyelerinde ise kontrol grubuna oranla 0,08 saniye ışınlamada düşüş izlenmiş olup diğer maruziyet sürelerinde ise artış gözlenmiştir.

Wu ve ark. (2019) DNA tamir geni olan Ku86'nın apoptoz regülasyonunda önemli görev aldığını gösteren fetal sığır serumlarında bir çalışma yapmışlardır. Fetal sığır hücrelerini transfeksiyondan 48 saat sonra 7 gün boyunca 0,1, 0,2, 0,3 ve 0,5 Gy gama radyasyonuna maruz bırakmışlardır. Hücrelerin apoptozunu, yaşlanma mekanizmasını değerlendirmişlerdir. İyonize radyasyon maruziyetinde doz arttıkça Ku86 ters korelasyon göstermiştir. Apoptoz parametrelerindeki değişimi incelemek için deneylere 0,2 Gy radyasyon maruziyet dozuyla devam etmişlerdir. Ku86'nın artış gösterdiği ve normal seyrettiği seviyelerin parametreleri karşılaştırılmış ve *bcl2* ile aynı oranda değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Ku86'nın artışı ile *bcl2* seviyelerinde artış görülmüştür (Wu ve ark., 2019).

Naja haje cinsi yılan ile zehirlenen ve düşük doz gama radyasyonuna maruz bırakılan sıçanlarda apoptoz-antiapoptoz dengesi üzerine çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada

bax/bcl2 yolu üzerinden apoptoz parametreleri değerlendirilmiştir. 0,5 Gy gama radyasyonu uygulanmış ve etkileri değerlendirilmiştir. Gruplar kontrol, *Naja haje* ile zehirlenen grup, *Naje haje* ve bradikinin güçlendirici faktör verilen grup, *Naja haje* ile zehirlenmiş ve radyasyona maruz bırakılmış grup, *Naje haje* ile zehirlenmiş ve bradikinin ile radyasyon uygulanmış grup olarak beşe ayrılmışlardır. Gruplarda bazı oksidan parametreler ile *bax* ve *bcl2* parametreleri değerlendirilmiştir. İyonize radyasyon grubu kontrol grubuna göre *bax* proteininde artış görülmüş olup, zehir verilen gruba göre de düşüş izlenmiştir. *bcl2* proteininde kontrol grubuna ve zehir verilen gruba göre iyonize radyasyon grubunda azalma izlenmiştir (Hasan ve ark., 2022).

X-ışınının zebra balıklarında göz gelişimi üzerine yapılan bir çalışmada embriyolar farklı dozlarda x-ışını radyasyonuna maruz bırakılmıştır. Dozlar 1, 2, 4, 8 Gy x-ışını olarak seçilmiştir. 12 hpf'de göz gelişimi başlayan zebra balığı embriyolarına 8 hpf'de x- ışını uygulanmış ve floresan boyama yöntemiyle otofloresan mikroskopu ile değerlendirme yapılmıştır. Mikroskop görüntüsünde reaktif oksijen türlerinde artış görüldüğü gözlenmiştir. Apoptozdaki değişiklikler de akrinin turuncusu boyama yöntemiyle canlı embriyolar üzerine çalışılmış ve apoptozda artış görüldüğü mikroskopik görüntüyle bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2014).

HESA-A isimli bitkisel bir deniz bileşiğinin kemik iliğinde radyasyona bağlı oluşan apoptozdan koruması üzerine bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol, 300 mg/kg HESA-A uygulanmış grup, 4 Gy x-ışını radyasyonuna maruz kalan grup, 150 mg/kg HESA-A + 4 Gy radyasyon maruziyeti, 300 mg/kg HESA-A + 4 Gy radyasyon maruziyeti grubu olarak ayrılmışlardır. Çalışmada reaktif oksijen türleri sayısındaki değişikliklere ve apoptoz sürecindeki gelişmelere bakılmıştır. Radyasyon grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldüğü rapor edilmiştir (Hazbavi ve ark., 2019). Mevcut tez çalışmasında da benzer şekilde apoptotik parametrelerde kontrol grubuna göre artış görülmüştür.

Sinir sistemi radyasyona karşı dirençli vücut sistemlerinden biri olmasına rağmen gelişmekte olan nöroblast hücrelerinin radyasyona duyarlı olduğu bilinmektedir (McNerlin ve ark., 2022). Düşük doz iyonize radyasyonun gelişmekte olan bu hücreleri etkileyerek nörogenez parametrelerinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Peißner ve ark., 1999). Bu parametreler *syn2a*, *neurog1*, *a1-tubulin* ve *elavl3* olarak belirlenmiş ve nörogelişim mekanizmasının anlaşılabilmesine olanak sağlamıştır (Çalışkan ve Emekli-Alturfan, 2021).

Zebra balığında gastrulasyonun geç safhalarında ortaya çıkan pronöral genler, nöral tabakada nörogenezin başlangıç aşamasında koruyucu rolleri üstlenmektedirler. Transkripsiyon faktörlerini en erken üreten pronöral genlerden biri *neurogl1*'dir (Çalışkan ve Emekli-Alturfan, 2021). Farklı çevresel faktörlerin zebra balığı embriyolarında nörogenez ile ilgili genlerinin ekspresyonunda değişiklikler olduğunu bildiren çalışmanın sonuçları ile mevcut tez çalışmasının sonuçları uyumlu bulunmuştur.

neurogl1 ile ilgili yapılan araştırmalarda zebra balığı embriyolarında non-steroid antiinflamutar ajanların etkisi araştırılmış ve bu maruziyetten etkilendiği bildirilmiştir (Xia ve ark., 2017). Başka bir çalışmada, bir tatlı su siyanobakterisi olan *Microcystis aeruginosa*'nın zebra balıklarında *elavl3* ve *syn2a* ekspresyonlarını azalttığı ve nörogenezi etkilediği gösterilmiştir (Qian ve ark., 2018).

İyonize radyasyonun fare beyni üzerindeki etkilerin epigenetik değerlendirildiği bir çalışmada farelerde beynin yeni gelişmeye başladığı dönemlerde radyasyona maruz bırakılmanın yetişkin dönemde etkileri araştırılmıştır. Bu nedenle kurulan deney düzeninde postnatal 14. günde yavru farelere 8 Gy x-ışını radyasyona kraniyel olarak maruz bırakılmış, diğer bir grupta 14 ve 21. günlerde 8+8 Gy totalde 16 Gy radyasyona maruz bırakılarak grupların arasındaki farklar incelenmiştir. Uygulanan kraniyel radyasyondan 7 ay sonra bütün gruplar lokomotor aktivite testi ve nörogelişimsel parametrelerin incelemeleri yapılmıştır. Çalışma bulgularına göre kognitif yeteneklerin azaldığı ve nörogenezi değiştirdiği tespit edilmiştir (Koç, 2015).

Nörogenezin depresyon tedavisindeki yerini araştırılan bir çalışmada farelerin subgranüler bölgelerine radyasyon uygulanmış ve nörolojik olarak gelişimleri takip edilmiştir. Deneyde fare beyni belli bölümlere ayrılarak incelenmiş ve hayvanlara 1, 4 ve 8. günlerde 5 Gy x-ışını radyasyonu uygulanmıştır. Deney sonucunda yapılan histokimyasal ve biyolojik çalışmalar yapılmış, radyasyonun nörolojik gelişimi engellediğini saptamışlardır (Santarelli ve ark., 2003).

Son yıllarda kullanımı giderek artan Bisfenol A gibi Bisfenol S de hayatımızı tehdit eden bir çevresel etken haline gelmiştir. Bisfenol S'nin sinir sistemi üzerine etkileri net olarak anlaşılmamışken Gu ve ark. (2018) zebra balığı embriyolarında bir araştırma gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada döllenmeden sonra embriyolar 6 güne kadar değişen konsantrasyonlarda Bisfenol S'ye maruz bırakılmışlardır. Artan konsantrasyonlarda zebra balığında oksidatif stres ve apoptoz parametreleri de artış göstermiştir. Bununla birlikte lokomotor aktivite seviyelerinde de azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca nörogelişim

parametreleri olan *α1-tubulin*, *elavl3*, *gap43*, *mbp*, *syn2a* ve *gfap* ekspresyon seviyelerinin azaldığı öğrenilmiştir (Gu ve ark., 2018).

Diş hekimliğı klinik uygulamalarında sıklıkla kullanılan radyolojik görüntülemeler de bir çevresel etken olup aynı şekilde nörolojik gelişime etkileri olduğu bilinmektedir (Büyükvardar, 2020). Çalışmamızda da nörolojik parametre olarak belirlediğimiz genlerin ekspresyonunda kontrol grubuna oranla düşüş olduğu görülmüş ve düşük doz iyonize radyasyonun da nörogelişim değerlerini azalttığı izlenmiştir.

Çalışmamızda düşük doz x-ışını radyasyonu maruziyeti nörogenез ile ilişkili genler olan *syn2a*, *neurogl1*, *α1-tubulin* ve *elavl3* ekspresyonlarında değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. *syn2a*, *neurogl1* ve *elavl3* ekspresyonlarının maruziyet süresi arttıkça azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca 0,08 s ve 0,15 s süreyle x-ışını uygulanan gruplarda *α1-tubulin* ekspresyon seviyelerinin arttığı, 0,30 s x-ışını radyasyonuna maruz bırakılan grupta ise azaldığı gözlenmiştir. 0,08 s ve 0,15 s maruziyet gruplarında *α1-tübülin* ekspresyon seviyelerinin artışı, embriyogenez sırasında inhibitör stresörlere yanıt olarak koruyucu sistemlerin aktivasyonu olarak açıklanabilse de 0,30 s x-ışını uygulanan grupta koruyucu sistemlerin devre dışı bırakıldığı öne sürülebilir.

OSB prevalansı son yıllarda giderek artış göstermiştir. Bu artışın sebebi olarak potansiyel çevresel faktörlerin etkili olduğunu gösteren araştırmalar da artmıştır (Hu, 2013). Anne ve bebek mikrobiyomu, antibiyotik kullanımı ve epigenetik değişikliklerin tümü, OSB patogenezinin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Sgritta ve ark., 2019). X-ışınları da en yaygın çevresel faktörlerden biridir.

Bettegazzi ve ark. (2017)'nin farelerde yaptıkları araştırmada beyin hücrelerinde translasyon başlatma faktörü olarak görev alan *EIF4E*'nin ekspresyonundaki artışın otizm benzeri davranışlara yol açtığı tespit edilmiştir (Bettegazzi ve ark., 2017).

Yapılan araştırmalarda oksidatif stresin OSB gelişimine katkı sağladığı görülmüştür. Düşük doz iyonize radyasyonun abzorbsiyonu sonucu apoptoz mekanizmasında bozulmalar meydana gelir ve oksidatif streste artış oluşur. Ayrıca oksidatif stresin artması ile OSB gelişiminde de artış meydana geldiği bildirilmiştir (İlhan & Aylin, 2018; Chen ve ark., 2021). Valproik asit ile yapılan bir araştırmaya göre *EIF4EB*, *ADSL* ve *SHANK3* genlerinin OSB ile yakından ilişkili genler olduğu saptanmıştır (Lee ve ark., 2018).

Çalışkan (2022)'ın tez araştırmasında propil paraben ve valproik asidin zebra balığı embriyolarının gelişimi üzerine etkileri biyokimyasal parametrelerle incelenmiştir.

Fertilizasyon sonrası 24, 48 ve 72. saatlerde propil paraben, valproik asit ve propil paraben+valproik asit uygulanan maruziyet grupları oluşturulmuştur. Gruplarda AChE aktivitesi, oksidan-antioksidan parametreler ve RT-PCR ile OSB genleri üzerinde çalışılmışlardır. Çalışma bulgularına göre oksidan-antioksidan parametrelerde bozulma, OSB biyobelirteçlerinden *eif4eb* ve *adsl* ekspresyonunda artış, *shank3* ekspresyonunda ise azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir (Çalışkan, 2022). Mevcut tez çalışmasında Çalışkan (2022)'ın bulgularıyla uyumlu olarak *eif4eb* ve *adsl* ekspresyonunda artış, *shank3* ekspresyonunda ise azalma gözlemlenmiştir.

Bir başka çalışmada *adsl* gen eksikliği olan zebra balığı ve tavuk embriyolarında nörogenez üzerine çalışılmıştır. Çalışmada mikrosefali ve otizm spektrum bozukluğu gibi birçok nörolojik hasara sebep olması nedeniyle *adsl* ekspresyonu değerlendirilmiştir. Gen ifadesi eksikliği olan embriyolarda nörogenezde aksamalar ve mikrosefali olduğu saptanmıştır (Dutto ve ark., 2022).

Gama radyasyona maruz bırakılan otistik farelerde DNA hasarını iyileştirici mekanizmalar üzerine çalışılmıştır. Bu deneyde oksidatif stresi ve DNA hasarı yüksek olan ve OSB'li farelerin lokomotor aktiviteleri değerlendirilmiş ve tekrarlayan davranışları dikkat çekmiştir. Gama radyasyona maruz bırakılan ve tedavi edici ajan uygulanmayan grupta ise bu değerlerin dikkat çekici yönde artış gösterdiği bildirilmiştir (Al- Mazroua ve ark, 2019).

Kane'nin yaptığı literatür araştırmasında OSB gelişimi ile günlük hayatta sıklıkla maruz kalınan radyofrekans dalgaları arasındaki bağlantı vurgulanmıştır ve radyofrekans dalgaları ile elektromanyetik radyasyonun son yıllarda artış gösteren bir çevresel toksin olduğu bildirilmiştir. Otizmin de aynı oranda artış gösterdiği ve çevresel faktörlere maruz kalınması ile artan oranlarda rastlandığı gösterilmiştir. Araştırmaya göre otizmlili bireylerde genomlarda hasar sonucu otizmin ortaya çıkabildiği ve radyofrekansa fetal ve neonatal dönemlerde maruz kalınmasının bu hasarı meydana getirebileceği öne sürülmüştür (Kane, 2004).

Bir çalışmada prenatal dönemde elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda gelişmekte olan beyindeki sinaptik protein düzeyleri ve davranış analizleri değerlendirilmiştir. OSB parametrelerinden olan *shank3* düzeyleri de bu çalışmada değerlendirilmiş ve elektromanyetik radyasyona maruz kalan sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş izlenmiştir. Davranış testlerindeki tekrarlayan hareketlilik yine OSB değerlendirmesini göz önüne getirmiştir (Açıkgöz ve ark., 2022).

Gebe sıçanlara 50 Hz uygulanan elektromanyetik radyasyonun prenatal ve postnatal dönemdeki gelişim parametrelerinde oluşan değişiklikler incelenmiştir. Yapılan çalışmada

hamilelik süresince ve doğum sonrasında belli bir radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda lipit peroksidasyon seviyelerinde artış görülmüş, OSB parametresi *shank3* ekspresyonunda azalma saptanmıştır (Ersoy ve ark., 2022). Bu tez çalışmasında da *shank3* seviyelerindeki düşüş Ersoy ve ark. (2022)'nin bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

Düşük frekanslı elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan farelerde sosyal davranış aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubunda herhangi bir davranış anomalisi görülmemiş olup deney grubunda keşif aktivitesinde azalma ve tekrarlayan davranışlar tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda bu davranış anomalisinin OSB gelişimi ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (Alsaed ve ark., 2014).

Oksidatif stres ve biyobelirteçler ile OSB gelişimi arasındaki bağlantı güncel literatür bilgisi ile bir derlemede irdelenmiştir. Yazarlar oluşan epigenetik ve çevresel faktörlere (kimyasallar, patojenler, radyasyon) maruz kalınması ile reaktif oksijen türleri açığa çıktığını bildirmişlerdir. Oluşan oksidan-antioksidan parametrelerinde ve apoptotik mekanizmada denge, maruziyetin artışı veya savunma parametrelerinde meydana gelen bozulma sonucu denge negatif yönde değişiklik gösterir. Bu bozulma ve çevresel faktörler OSB patogenezinde de bazı boşlukları doldurmakta ve oksidatif hasar daha pek çok nörolojik hastalıkta birikim göstermektedir (Liu ve ark., 2022).

Otistik farelerde, oksidatif stresi ve iltihabı oksitosinin iyileştirme etkilerinin araştırdığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada otistik farelerin ve kontrol grubunun MDA, SOD, reaktif oksijen türleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Çalışma sonuçlarında kontrol grubuna kıyasla otistik farelerde SOD seviyelerinde azalma, MDA ve ROS türleri seviyelerinde artış gözlenmiştir (Wang ve ark., 2018). Bu tez çalışmasında düşük doz iyonize radyasyon maruziyeti ile artan lipit peroksidasyonun ve oksidatif stresin, düşen süperoksit dismutaz seviyelerinin otizmle ilişkisi olduğunu düşünülmüştür.

Diş hekimliğinde tanı amaçlı radyolojik görüntülerin yaşam boyu sıklığı düşünüldüğünde, düşük doz iyonize radyasyonun potansiyel riskleri de göz önüne alınmalıdır. Ayrıca radyasyonun dozu arttıkça kanser ve genetik bozukluklar gibi sitokastik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Hiroshima'da atom bombası sonrası hayatta kalan insanlarda düşük dozlarda bile yüksek kanser riski saptanmıştır (Preston ve ark., 2007; Hwang ve ark., 2018). Öte yandan teknolojinin gelişmesiyle dijital sensör sistemlerinin kullanılması radyasyon dozunda azalmayı sağlamıştır. Analog film sensörleri daha yüksek ışınlama süreleri gerektirirken, dijital sensörlerde daha kısa ışınlama süreleriyle görüntü elde edilebilmektedir (Aps, 2013).

Böylelikle ALADA (As Low As Diagnostically Acceptable) prensibine uygun olarak düşük dozda yüksek kalitede görüntüler oluşması mümkün olabilmektedir. (European Commission, 2012).

Charged Coupled Device (CCD), Fosfor Plak Sistemi ve analog film (E veya F hızlı film) sensörleri için gerekli olan örnek temsili ışınlama süreleri 0,08, 0,15, 0,30 saniye önceki araştırmalardan seçilerek modifiye edilmiştir (Yalçınkaya ve ark., 2006; Ludlow ve ark., 2007; Katsoni ve ark., 2011; Yalçınkaya ve ark., 2012; Tamam ve ark., 2021).

Mevcut çalışmada ışınlama süreleri 0,08 s (S-XR), 0,15 s (M-XR) ve 0,30 s (L-XR) için OSL dozimetrede ölçülen abzorbe edilen vücut dozları sırasıyla 7,17, 23,17, 63,83 mSv olarak belirlenmiş ve uyumlu bulunmuştur.

Düşük doz iyonize radyasyon hücreler tarafından abzorbe edilmekte ve apoptoz mekanizmaları aktif hale geldikçe oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Zebra balığı araştırma laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada dental panoramik röntgen cihazından uygulanan x ışınlarına maruz kalan zebra balığı embriyolarında oksidan-antioksidan dengesinin bozulduğu, immün yanıtın baskılandığı, inflamasyonun indüklendiği ve apoptoz görüldüğü saptanmıştır (Karagöz ve ark., 2023). Literatürde farklı dental ekspozur parametrelerinin gelişmekte olan zebra balığı embriyolarını nasıl etkilediğiyle ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Mevcut tez çalışması bu yönüyle de bir ilk araştırma olma özelliğindedir. Karagöz ve ark. (2023)'ün araştırmasıyla uyumlu olarak bu tez çalışmasında da düşük dozda x-ışını maruziyeti LPO değerinin artmasına, SOD değerinin azalmasına ve oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına neden olmuştur. Ayrıca maruziyet süresinin artışı ile oksidatif strese yanıt olarak GST ve CAT aktivitelerinde de önemli artışlar saptanmıştır. Yine düşük dozda bile olsa x-ışını radyasyonunun apoptotik yolları aktive ettiği, nörogenez ve OSB genlerinde değişikliğe yol açabileceği tespit edilmiştir.

Bu tez araştırmasında yuvarlak kona sahip dental x-ışını cihazı kullanılmıştır. Farklı kon ve kolimatörlerin (dikdörtgen gibi) kullanımında daha farklı sonuçların ortaya çıkması mümkündür. Ayrıca değerlendirilen x-ışını maruziyet süreleri dışında daha az veya daha uzun süreli ışınlamaların moleküler düzeyde yol açabileceği hasarlar bu tez çalışmasının bulgularından farklılık gösterebilir.

Mevcut tez çalışmasının bulguları iyonize x ışını radyasyonunun nörogelişime zararlı etkilerinin düşük dozlarda bile mümkün olabileceğini göstermiş olmakla birlikte nörogenezle ilişkili ekspresyon *marker*'lerinin ve OSB gelişiminin yalnızca gen düzeyinde incelenmiş olması araştırmanın limitasyonu olarak düşünülmüştür. Ayrıca çalışmada reaktif

oksijen türlerinin düzeyleri doğrudan ölçülmemiş, MDA düzeyleri lipit peroksidasyonu ve oksidatif stres indeksleri olarak ölçülmüştür.

Diş hekimliğinde kullanılan x-ışınları kanser görülme sıklığında artış ve bu artış da tekrarlayan ışınlamalarla ilişkilendirilmiştir (Hall & Brenner, 2008; Zielinski ve ark., 2009; Hwang ve ark., 2018). Ayrıca kanser gibi stokastik etkiler ve genetik defektlerin oluşması radyasyon dozundaki artışla paralellik göstermektedir. Medikal radyodiagnostikle karşılaştırıldığında diş hekimliğinde çok daha az dozda radyasyon kullanılıyor olsa da beklenen olası riskler hiçbir zaman göz ardı edilmemelidir. Düşük doz iyonize radyasyonun bahsedilen potansiyel etkilerine ve zebra balığı embriyolarında gerçekleştirilmiş mevcut tez çalışmasının bulgularına bu perspektiften bakıldığında; dental diagnostik x-ışınlarına yaşam boyu ve sıklıkla maruz kalınabileceği de göz önüne alınarak klinik uygulamalarda hastalara ve özellikle de henüz bilinmeyen erken dönem gebelik ihtimali olan kadın hastalara kurşun önlük gibi koruyucu ekipmanlarla, ALADA (As Low As Diagnostically Acceptable) prensibine uygun şekilde, en gelişmiş dijital sensörlerle, mümkün olan en az sürelerde ışınlama yapılması, dental görüntü alımı ve tekrarlanması kararının hassasiyetle verilmesi gerektiği ve ayrıca oluşabilecek etkilerin gelecek laboratuvar çalışmalarında daha yakından irdelenmesi gerektiği açıkça görülmektedir.

Sonuç olarak;

1. Düşük doz iyonize radyasyona maruz kalan zebra balığı embriyolarında oksidatif stres parametrelerinde değişiklikler ve apoptoz mekanizmasında bozulmalar meydana gelmiştir.
2. Işınlama süresindeki (0,08 s, 0,15 s, 0,30 s) artışla bu parametrelerin şiddetinde artış saptanmıştır.
3. OSL dozimetre ölçümlerinde; 0.08s, 0.15s ve 0.30s ışınlama sürelerinde abzorbe edilen vücut dozu sırasıyla 7,17, 23,17 ve 63,83 mSv olarak belirlenmiştir.
4. X-ışınlarına maruz kalan zebra balığı embriyolarında nörolojik gelişim parametrelerinde (*syn2a*, *neurog1*, *α1tübülin*, *elavl3*) azalmalar oluşmuştur.
5. X-ışınına maruziyet artışı ile nörolojik aktivitelerde negatif yönde değişiklik olduğu tespit edilmiştir.
6. Zebra balığı embriyolarında lokomotor aktivite değerlendirmesinde; keşif oranlarının azaldığı, katedebildiği mesafenin azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç OSB benzeri davranış becerilerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir.
7. OSB parametrelerinde azalmalar olduğu maruziyet süresinin artışı ile bu değişikliklerin anlamlı derecede değişiklik gösterdiği saptanmıştır.
8. Bu tez çalışmasında uygulanan x-ışını sürelerinin en azında dahi zebra balığı embriyolarında biyokimyasal düzeyde ve nörolojik ekspresyonlarda değişiklikler olduğundan düşük doz x-ışınının potansiyel teratojenik etkilerinin olduğu saptanmıştır.

8. KAYNAKLAR

- Aebi, H. (1974). Catalase *in vitro*. *Methods in Enzymology*, 10 (1), 121-126. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)
- Acikgoz, B., Ersoy, N., Aksu, I., Kiray, A., Bagriyanik, H.A., & Kiray, M. Gender differences in effects of prenatal and postnatal exposure to electromagnetic field and prenatal zinc on behaviour and synaptic proteins in rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 122(1), 102092. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102092>
- Ahlatci, A., Kuzhan, A., Taysi, S., Demirtas, O.C., Eryigit Alkis, H., Tarakcioglu, M., Demirci, A., Caglayan, D., Saricicek, E., & Cinar, K. (2014). Radiation-modifying abilities of *Nigella sativa* and thymoquinone on radiation-induced nitrosative stress in the brain tissue. *Phytomedicine*, 21(5), 740-744. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.10.023>
- Al- Mazroua, H.A., Alomar, H.A., Ahöad, S.F., Attia, M.S.A., Nadeem A., Bakheet, S.A., Alsaad, A.M.S., Alotaibi, M.R., & Attia, S.M. (2019). Assessment of DNA repair efficiency in the inbred BTBR T⁺tf/J autism spectrum disorder mouse model exposed to gamma rays and treated with JNJ7777120. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 93(1), 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.04.003>
- Algüneş, Ç. (2002). Radyasyon Biyofiziği (1st ed). Trakya Üniversitesi Yayınları.
- Alsaeed, I., Al-Somali, F., Sakhnini, L., Aljarallah, O.S., Hamdan, R. M. M., Bubishate, S.A., Sarfaraz, Z. K., & Kamal, A. (2014). Autism-relevant social abnormalities in mice exposed perinatally to extremely low frequency electromagnetic fields. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 37(1), 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.010>
- Altunsoy, E.E. (2018). Bilgisayarlı tomografi taramalarındaki anatomik bölgelerin ve organların radyasyon kütle zayıflatma katsayılarının monte carlo metodu ile incelenmesi [Yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi].
- Amerikan psikiyatri birliği. (2023, October). *Autism Spectrum Disorder*. <https://www.psychiatry.org/Patients-Families/Autism/Expert-Q-and-A>.
- Ames, B.N, Shingenaga, M.K. & Hagen, T.M. (1993). Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(17), 7915-7922. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.17.7915>
- Aps J. (2013). To beam or not to beam: that is the question. *Dentomaxillofacial Radiology*, 42(2), 20120375. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20120375>
- Arslan, T., (2010). X Işınları ve Kullanım Alanları [Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi].
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E.Ş., & Yılmaz, B. (2019). Oksidatif Stres Durumunda Antioksidan Enzimlerin Rolü- Süperoksit Dismutaz (Sod), Katalaz (Cat) ve Glutatyon Peroksidaz (Gpx). *SDU Medical Faculty Journal*, 26(3), 362-369. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.566969>
- Augustianath, T., Evans, D.A., & Anisha, G.A. (2023). Teratogenic effects of radiofrequency electromagnetic radiation on the embryonic development of chick: a study on morphology and hatchability. *Research in Veterinary Science*, 159(1), 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.04.015>

- Bally-Cuif, L., & Vernier, P. (2010). Organization and Physiology of the Zebrafish Nervous System. *Fish Physiology*, 29(2), 25-80. [https://doi.org/10.1016/S1546-5098\(10\)02902-X](https://doi.org/10.1016/S1546-5098(10)02902-X)
- Balon, E.K. (1975). Terminology of intervals in fish development. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 32(1), 1663–1670. <https://doi.org/10.1139/f75-196>
- Bambino, K., & Chu, J. (2017). Chapter Nine- Zebrafish in Toxicology and Environmental Health. *Current Topics in Developmental Biology*, 124 (1), 331-367. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.10.007>
- Banerjee, S., Riordan, M., & Bhat, M.A. (2014). Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(58), 1-18. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00058>
- Bansal, G.J. (2006). Digital radiography. A comparison with modern conventional imaging. *Postgraduate Medical Journal*, 82(969), 425-428. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.038448>
- Bast, A., Haenen, G.R., & Doelman, C.J. (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American Journal of Medicine*, 91(3C), 2S-13S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90278-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90278-6).
- Bettegazzi, B., Bellani, S., Roncon, P., Guarnieri, F.C., Bertero, A., Codazzi, F., Valtorta, F., Simonato, M., Grohovaz, F., & Zacchetti, D. (2017). eIF4B phosphorylation at Ser504 links synaptic activity with protein translation in physiology and pathology. *Scientific Reports*, 7(1), 10563. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11096-1>
- Bhasin, C., Mudgal, P., Joshi, A., Mangla, A.G., Madhu, V.S., Jain, S., & Mathur, M. (2016). Zebrafish Early Stage Developmental Defects as Indicator of Site Specific Water Composition of River Yamuna. *DU Journal of Undergraduate Research and Innovation*, 2(1), 40-55.
- Blokhina, O., Virolainen, E., & Fagerstedt, K.V. (2003). *Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: A Review*. *Annals of Botany*, 91(2), 179-194. <https://doi.org/10.1093/aob/mcf118>
- Botham, K.M., & Mayes, P.A. (2018). Lipids of Physiologic Significance. In Rodwell, V.W., Bender, D.A. Editor, Botham, K.M. Editor, Kennelly, P.J. Editor, Weil, P.A. Editor (Eds.), *Harper's Illustrated Biochemistry* (31st ed., pp. 31-142). AccessMedicine.
- Brand, M., Granato, M., & Nüsslein-Volhard, C. (2002). *Keeping and raising zebrafish* (1st ed.). Oxford University Press.
- Brustein, E., Saint-Amant, L., Buss, R.R., Chong, M., McDearmid, J.R., & Drapeau, P. (2003). Steps during the development of the zebrafish locomotor network. *Journal of Physiology- Paris*, 97(1), 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2003.10.009>
- Bushong, S.C. (2012). *Radiologic science for technologists physics, biology, and protection* (10th ed.). Elsevier Health Sciences Press.
- Büyükvardar, A. (2020). Radyasyonun Biyolojik Etkileri. [Bitirme Tezi, İstanbul Üniversitesi].
- Carpio, Y., & Estrada, M.P. (2006). Zebrafish as a Genetic Model organism. *Biotechnología Aplicada*, 23(1), 265-270.

- Cellat, M., & Kılıçalp Kılıç, D. (2010). Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılan Kobayların Böbrek Dokusunda Prooksidan-Antioksidan Düzeylerine Yeşil Çayın Etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24(1), 17-21.
- Cervantes, J.L., & Hong, B.Y. (2016). Dybiosis and Immune Dysregulation in Other Space. *International Reviews of Immunology*, 35(1), 67-82. <https://doi.org/10.3109/08830185.2015.1027821>
- Cheesman, K.H., & Slater, T.F. (1993). An Introduction to Free Radical Biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3), 481-493. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625>
- Chen, L., Shi, X.-J., Liu H., Mao X., Gui, L.-N., Wang, H., & Cheng, Y. (2021). Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N= 9109). *Translational psychiatry*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01135-3>
- Cohen, D., Pichard, N., Tordjman, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E., Lazar, G., Mazet, P., Pinquier, C., Verloes, A., & Heron, D. (2005). Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(1), 103-116. <https://doi.org/10.1007/s10803-004-1038-2>
- Cosentino, K., & García-Sáez, A.J. (2017). Bax and Bak Pores: Are We Closing the Circle? *Trends in Cell Biology*, 27(4), 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.11.004>
- Coşkun, G., & Özgür H. (2011). Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 145-158.
- Çalışkan, S., & Emekli-Alturfan, E. (2021). Zebrafish Embryo as an Emerging Model Organism in Neurodevelopmental Toxicity Research. *European Journal of Biology*, 80(2), 179-187. <https://doi.org/10.26650/EurJBiol.2021.1006402>
- Çalışkan, Ş. (2022). Propil paraben ve valproik asitin embriyonel dönemde gelişim üzerine etkilerinin karşılaştırılması [Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi].
- Çömelekoğlu, Ü., Aktaş, S., Demirbağ, B., Karagül, M.İ., Yalın, S., Yıldırım, M., Akar A., Korunur Engiz, B., Söğüt, F., & Ozbay, E.(2018). Effect of low-level 1800 MHz radiofrequency radiation on the rat sciatic nerve and the protective role of paricalcitol. *Bioelectromagnetics*, 39(8), 631-643. <https://doi.org/10.1002/bem.22149>
- Daşdağ, S. (2010). İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 37 (2), 177-185.
- Dede, S., Değer, Y., Kahraman, T., & Kılıçalp, D. (2009). Effects of X-Ray Radiation on Oxidation Products of Nitric Oxide in Rabbits Treated with Antioxidant Compounds. *Turkish Journal of Biochemistry*, 34(1), 15-18.
- Dökmeci, İ., & Dökmeci, A.H. (2005). *Toksikoloji zehirlenmelerde tanı ve tedavi* (4th ed.). Nobel Matbaacılık.
- Driscoll, C.D., Streissguth, A.P., & Riley, E.P. (1990). Prenatal alcohol exposure: comparability of effects in humans and animal models. *Neurotoxicology and Teratology*, 12(3), 231-237. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(90\)90094-S](https://doi.org/10.1016/0892-0362(90)90094-S)
- Dunn, K., Yoshimaru, H., Otake, M., Annegers, J.F., & Schull, W.J. (1990). Prenatal exposure to ionizing radiation and subsequent development of seizures. *American Journal of Epidemiology*, 131(1), 114-123.
- Durand, C.M., Betancur, C., Boeckers, T.M., Bockmann J., Chaste, P., Fauchereau, F., Nygren, G., Rastam, M., Gillberg, I.C., Anckarsater, H., Sponheim, E., Goubran-Botros, H., Delorme, R., Chabane, N., Mouren-Simeoni, M.C., Mas, P., Bieth, E.,

- Roge, B., Héron, D., Burglen, L., Gillberg, C., Leboyer, M., & Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39(1), 25-27. <https://doi.org/10.1038/ng1933>
- Dutto, I., Gerhards, J., Herrera, A., Souckova, O., Škopová, V., Smak, J.A., Junza, A., Yanes, O., Boeckx, C., Burkhalter, M. D., Zikánová, M., Pons, S., Philipp, M., Lüders, J., & Stracker, T.H. (2022). Pathway-specific effects of ADSL deficiency on neurodevelopment. *Elife*, 11(1), e70518. <https://doi.org/10.7554/eLife.70518>
- Eğilmezer, G. (2019). Benzo (A) Piren, Dimetil Benzantrazen ve N-Metiln-Nitrozürenin Karsinojenik Etkilerinin Zebra Balıklarında İncelenmesi [Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi].
- Ekinci, M. (2019). Sağlık çalışanlarının radyasyon tutumunu belirleme ölçeği geliştirme ve uygulama çalışması [Yüksek lisans tezi, Binali Yıldırım Üniversitesi].
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., & Featherstone, R.M. (1961). A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- El-sonbaty, S.M., Moawed, F.S.M., & Elbakry, M.M.M. (2021). Amphora algae with low-level ionizing radiation exposure ameliorate D-galactosamine-induced inflammatory impairment in rat kidney. *Environmental Toxicology*, 36(4), 451-459. <https://doi.org/10.1002/tox.23050>
- Engeszer, R.E., Patterson, L.B., Rao, A.A., & Parichy, D.M. (2007). Zebrafish in the wild: A review of natural history and new notes from the field. *Zebrafish*, 4(1), 21-40. <https://doi.org/10.1089/zeb.2006.9997>
- Erenel, G., Erbaş, D., & Arıcıoğlu, A. (1992). Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*, 3(1), 243-250.
- Ersever, S. (2018). Radyofarmasötik üreten tesislerde radyasyon kaynaklı risklerin farklı yöntemlerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi [Yüksek lisans tezi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi].
- Ersoy, N., Açıkgöz, B., Aksu İ., Kıray, A., Bağrıyanık, H.A., & Kıray, M. (2022). The Effects of Prenatal and Postnatal Exposure to 50-Hz and 3 mT Electromagnetic Field on Rat Testicular Development. *Medicina*, 59(1), 71. <https://doi.org/10.3390/medicina59010071>
- European Commission. (2012). *Cone beam CT for dental and maxillofacial radiology*. <https://sedentext.eu/content/guidelines-cbct-dental-and-maxillofacial-radiology.htm>
- Evelson, P., Ordonez, C.P., Llesuy, S., & Boveris, A. (1997). Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 38(2-3), 215-219. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(96\)07437-4](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(96)07437-4)
- Freeman, B.A., & Crapo, J.D. (1982). Free Radicals and Tissue Injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 47(5), 412-426.
- Freeman, J.L., Weber, G.J., Peterson, S.M., & Nie, L.H. (2014). Embryonic Ionizing Radiation Exposure Results in Expression Alterations of Genes Associated with

Cardiovascular and Neurological Development, Function, and Disease and Modified Cardiovascular Function in Zebrafish. *Frontiers in Genetic*, 5(268), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00268>

- Friedberg, W., Faulkner, D.N., Neas, B.R., Hanneman, G.D., Darden, E.B., Deal, R.B., & Parker, D.E. (1987). Dose-incidence relationships for exencephalia, anophthalmia and prenatal mortality in mouse embryos irradiated with fission neutrons or 250 kV X-rays. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine*, 52(2), 223-236.
- Gan, L., Guo, M., Si, J., Zhang, J., Liu, Z., Zhao, J., Wang, F., Yan, J., Li, H., & Zhang, H. (2019). Protective effects of phenformin on zebrafish embryonic neurodevelopmental toxicity induced by X-ray radiation. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47(1), 4202-4210. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1687505>
- Gao, J., Dong, X., Liud, T., Zhange, L., & Aob, L. (2020). Antioxidant status and cytogenetic damage in hospital workers occupationally exposed to low dose ionizing radiation. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 850-851(1), 503152. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503152>
- Gauthier, J., Champagne, N., Lafreniere, R.G., Xiong, L., Spiegelman, D., Brustein, E., Lapointe, M., Peng, H., Cote, M., Noreau, A., Hamdan, F.F., Addington, A.M., Rapoport, J.L., Delisi, L.E., Krebs, M.O., Joobar, R., Fathalli, F., Mouaffak, F., Haghghi, A.P., Neri, C., Dube, M.P., Samuels, M.E., Marineau, C., Stone, E.A., Awadalla, P., Barker, P.A., Carbonetto, S., Drapeau, P., & Rouleau, G.A. (2010). De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(17), 7863-7868. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906232107>
- Geiger, G. A., Parker, S. E., Beothy, A. P., Tucker, J. A., Mullins, M. C., & Kao, G. D. (2006). Zebrafish as a “biosensor”? effects of ionizing radiation and amifostine on embryonic viability and development. *Cancer Research*, 66(16), 8172–8181. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0466>
- GeneCards: The Human Gene Database. (2023, November). *Aliases for TUBA1A Gene*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TUBA1A>
- Gould, E. (2007). How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nature Reviews Neuroscience*, 8(6), 481-488. <https://doi.org/10.1038/nrn2147>
- Grandel, H., Kaslin, J., Ganz, J., Wenzel, I., & Brand, M. (2006). Neural stem cells and neurogenesis in the adult zebrafish brain: origin, proliferation dynamics, migration and cell fate. *Developmental Biology*, 295(1), 263-277. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.03.040>
- Gu, J., Zhang, J., Chen, Y., Wang, H., Guo, M., Wang, L., Wang, Z., Wu, S., Shi, L., Gu, A., & Ji, G. (2018). Neurobehavioral effects of bisphenol S exposure in early life stages of zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 217(1), 629-635. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.218>
- Güden, E., Öksüzakaya, A., Balcı, E., Tuna, R., Borlu, A., & Çetinkara, K. (2012). Radyoloji çalışanlarının radyasyon güvenliğine ilişkin bilgi, tutum ve davranışı. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*, 3(1), 29-45.
- Habig, W.H., & Jakoby, W.B. (1981). Assays for Differentiation of Glutathione S-transferases. *Methods in Enzymology*, 77(1), 398-405. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77053-8](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77053-8)

- Hall E.J., & Brenner D.J. (2008). Cancer risks from diagnostic radiology. *The British Journal of Radiology*, 81(965), 362-278. <https://doi.org/10.1259/bjr/01948454>
- Hall, E.J. & Giaccia, A.J. (2006). *Radiobiology for the Radiologist* (8th ed.). Lippincott Williams & Wilkins Press.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J.M.C. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine* (5th ed.). Oxford University Press. <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>
- Hande, M.P., & Devi, P.U. (1995). Teratogenic effects of repeated exposures to X-rays and/or ultrasound in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 17(2), 179-188. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(94\)00069-P](https://doi.org/10.1016/0892-0362(94)00069-P)
- Hardwick, J.M., & Soane, L. (2013). Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(2), a008722. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008722>
- Hasan, H.F., Mostafa D.M., & Lotfy D.M. (2022). Concerted hepatoprotective effect of bradykinin potentiating factor and low dose of γ - radiation on *Naja haje* envenomed rats via Bax/Bcl2 pathway. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 32(1), 67-76. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.1965276>
- Hazbavi, M., Zarei, M., Nazaralivand R., Shahbazian, H., & Cheki, M. (2019). Protection from ionizing radiation-induced genotoxicity and apoptosis in rat bone marrow cells by HESA-A: a new herbal-marine compound. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 51(5), 371-379. <https://doi.org/10.1007/s10863-019-09808-5>
- Hedges, SB. (2002). The Origin and Evolution of Model Organisms. *Nature Reviews*, 3(11), 838-849. <https://doi.org/10.1038/nrg929>
- Hermes-Lima, M., Storey, J.M., & Storey, K.B. (2001). Antioxidant Defenses and Animal Adaptation to Oxygen Availability During Environmental Stress. *Cell and Molecular Responses to Stress*, 2(1), 263-287.
- Hinsch, K., & Zupanc, G.K. (2007). Generation and long-term persistence of new neurons in the adult zebrafish brain: a quantitative analysis. *Neuroscience*, 146(2), 679-696. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.01.071>
- Hogg, N., & Kalyanaraman, B. (1999). Nitric oxide and lipid peroxidation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1411(2-3), 378-384. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(99\)00027-4](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(99)00027-4)
- Holschneider, D.P., Guo, Y., Roch, M., Norman, K.M., & Scremin, O.U. (2011). Acetylcholinesterase inhibition and locomotor function after motor-sensory cortex impact injury. *Journal of Neurotrauma*, 28(9), 1909-1919. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1978>,
- Honjo, Y., & Ichinohe, T. (2019). Cellular responses to ionizing radiation change quickly over time during early development in zebrafish. *Cell Biology International*, 43(5), 516-527. <https://doi.org/10.1002/cbin.11117>
- Howe, K., Clark, M.D., Torroja, C.F., Torrance, J., Berthelot, C., Muffato, M., Collins, J.E., Humphray, S., McLaren, K., Matthews, L., McLaren, S., Sealy, I., Caccamo, M., Churcher, C., Scott, C., Barrett, J.C., Koch, R., Rauch, G.J., White, S., Chow, W., Kilian, B., Quintais, L.T., Guerra-Assunção, J.A., Zhou, Y., Gu, Y., Yen, J., Vogel, J.H., Eyre, T., Redmond, S., Banerjee, R., Chi, J., Fu, B., Langley, E., Maguire, S.F., Laird,

G.K., Lloyd, D., Kenyon, E., Donaldson, S., Sehra, H., Almeida-King, J., Loveland, J., Trevanion, S., Jones, M., Quail, M., Willey, D., Hunt, A., Burton, J., Sims, S., McLay, K., Plumb, B., Davis, J., Clee, C., Oliver, K., Clark, R., Riddle, C., Elliot, D., Threadgold, G., Harden, G., Ware, D., Begum, S., Mortimore, B., Kerry, G., Heath, P., Phillimore, B., Tracey, A., Corby, N., Dunn, M., Johnson, C., Wood, J., Clark, S., Pelan, S., Griffiths, G., Smith, M., Glithero, R., Howden, P., Barker, N., Lloyd, C., Stevens, C., Harley, J., Holt, K., Panagiotidis, G., Lovell, J., Beasley, H., Henderson, C., Gordon, D., Auger, K., Wright, D., Collins, J., Raisen, C., Dyer, L., Leung, K., Robertson, L., Ambridge, K., Leongamornlert, D., McGuire, S., Gilderthorp, R., Griffiths, C., Manthravadi, D., Nichol, S., Barker, G., Whitehead, S., Kay, M., Brown, J., Murnane, C., Gray, E., Humphries, M., Sycamore, N., Barker, D., Saunders, D., Wallis, J., Babbage, A., Hammond, S., Mashreghi-Mohammadi, M., Barr, L., Martin, S., Wray, P., Ellington, A., Matthews, N., Ellwood, M., Woodmansey, R., Clark, G., Cooper, J., Tromans, A., Grafham, D., Skuce, C., Pandian, R., Andrews, R., Harrison, E., Kimberley, A., Garnett, J., Fosker, N., Hall, R., Garner, P., Kelly, D., Bird, C., Palmer, S., Gehring, I., Berger, A., Dooley, C.M., Ersan-Ürün, Z., Eser, C., Geiger, H., Geisler, M., Karotki, L., Kirn, A., Konantz, J., Konantz, M., Oberländer, M., Rudolph-Geiger, S., Teucke, M., Lanz, C., Raddatz, G., Osoegawa, K., Zhu, B., Rapp, A., Widaa, S., Langford, C., Yang, F., Schuster, S.C., Carter, N.P., Harrow, J., Ning, Z., Herrero, J., Searle, S.M., Enright, A., Geisler, R., Plasterk, R.H., Lee, C., Westerfield, M., Jong, P.J., Zon, L.I., Postlethwait, J.H., Nüsslein-Volhard, C., Hubbard, T.J., Crollius, H.R., Rogers, J., & Stemple, D.L. (2013). The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*, *496*(7446), 498-503. <https://doi.org/10.1038/nature12111>

Hu, V.W. (2013). From genes to environment: using integrative genomics to build a “systems level” understanding of autism spectrum disorders. *Child Development*, *84*(1), 89-103. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2012.01759.x>

Huang, B.S., Law, M.W.M., & Khong, P.L. (2009). *Whole-Body PET/CT Scanning: Estimation of Radiation Dose and Cancer Risk*. *Radiology*, *251*(1), 166-174.

Hurem, S., Martín, L.M., Brede, D.A., Skjerve, E., Nourizadeh-Lillabadi, R., Lind, O.C., Christensen, T., Berg, V., Teien H.S., Salbu, B., Oughton, D.H., Aleström, P., & Lyche, J.L. (2017) Dose-dependent effects of gamma radiation on the early zebrafish development and gene expression. *PLoS One*, *12*(6), e0179259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179259>

Hwang, S.Y, Choi, E.S., Kim, Y.S., Gim, B.E., Ha, M., & Kim, H.Y. (2018). Health effects from exposure to dental diagnostic X-ray. *Environmental Health and Toxicology*, *33*(4), e2018017.

International Atomic Energy Agency. (2023, November). *Radiation Protection in Dental Radiology*. Safety Report Series. No: 108. https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB1972_Web.pdf

İlhan, A., & Aylin, A. (2018). Otizm Spektrum Bozukluğunda Endokrin Bozucuların Rolü Var mıdır? *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *5*(3), 88-102. <https://doi.org/10.21020/husbfd.420631>

Jurnisic P.A. (2007). Characterization of optically stimulated luminescent dosimeters, OSLDs, for clinical dosimetric measurements, *Medical Physics*, *34*(12), 4594-4604. <https://doi.org/10.1118/1.2804555>

- Kane, R.C. (2004). A possible association between fetal/neonatal exposure to radiofrequency electromagnetic radiation and the increased incidence of autism spectrum disorders (ASD). *Medical Hypotheses*, 62(2), 195-197. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00309-8](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00309-8)
- Karabas, H.C., Ozcan, I., Sener, L.T., Guler, S.D., Albeniz, I., & Erdem T.L. (2019). Evaluation of cell and DNA damage induced by panoramic radiography. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22(8), 1041-1048. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_675_18
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-59.
- Karagöz, A., Beler, M., Altun, B.D., Ünal, İ., Cansız, D., Gündüz, H., Alturfan, A.A., Emekli-Alturfan, E., & Erçalık-Yalçınkaya, Ş. (2023). Panoramic Dental X-Ray Exposure Leads to Oxidative stress, inflammation and apoptosis-mediated developmental defects in zebrafish embryos. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 124(6), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101661>
- Karaman, G.E., Emekli-Alturfan, E, & Akyüz, S. (2020). Zebrafish; an emerging model organism for studying toxicity and biocompatibility of dental materials. *Cellular and Molecular Biology*, 66(8), 41-46. <https://doi.org/10.14715/cmb/2020.66.8.7>
- Katsoni, E., Tsalafoutas, I., Gritzalis, P., Stefanou, E., Georgiou, E., & Yakoumakis, E. (2011). Exploring the useful exposure range limits of three intraoral image receptors for various tube potential, tube current and exposure time settings. *Health*, 3(5), 292-299. <https://doi.org/10.4236/health.2011.35051>
- Kelly, P.N., & Strasser, A. (2011). The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumorigenesis and cancer therapy. *Cell Death & Differentiation*, 18(9), 1414-1424. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.17>
- Kim, S. G., Nam, S.Y., Kim, C.W., Kim, J.H., Cho, C.K., & Yoo, S.Y. (1997). Enhancement of Radiation-Inducible Hepatic Glutathione-S Transferases Ya, Yb1, Yb2, Yc1, and Yc2 Gene Expression by Oltipraz: Possible Role in Radioprotection. *Molecular Pharmacology*, 51(2), 225-233.
- Kimmel, C.B., Ballard, W.W., Kimmel, S.R., Ullmann, B., & Schilling, T.F. (1995). Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics*, 203(3), 253-310. <https://doi.org/10.1002/aja.1002030302>
- Klaassen, CD. (1985). *Nonmetallic Environmental Toxicants: Air Pollutants, Solvents and Vapors and Pesticides* (7th ed.). Macmillan Publishing Company.
- Koç, T. (2015). İyonize Radyasyonun Fare Beyni Üzerine Olan Etkilerinin Epigenetik Olarak Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi].
- Kunt, H. (2011). Radyoloji çalışanlarında iyonize radyasyonun biyolojik etkileri [Doktora Tezi, Dumlupınar Üniversitesi].
- Ledwozyw, A., Michalak, J., Stepien, A., & Kadziolka, A. (1986). The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 155(3), 275-283. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(86\)90247-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(86)90247-0)
- Lee, S., Chun, H.S., Lee, J., Park, H.J., Kim, K.T., Kim, C.H., Yoon, S., & Kim, W.K. (2018). Plausibility of the Zebrafish Embryos/Larvae as an Alternative Animal Model for

- Autism: A Comparison Study of Transcriptome Changes. *PLoS One*, 13(9), e0203543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203543>
- Liu, C.X., Li, C.Y., Hu, C.C., Wang, Y., Lin, J., Jiang, Y.H., Li, Q., & Xu, X. (2018). CRISPR/Cas9- induced *shank3b* mutant zebrafish display autism-like behaviors. *Molecular Autism*, 9(23), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0204-x>
- Liu, Q., Peng, Q., Zhang, B., & Tan, Y. (2023). X-ray cross-complementing family: the bridge linking DNA damage repair and cancer. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 602-616. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04447-2>
- Liu, X., Lin, J., Zhang, H., Khan, N.U., Zhang, J., Tang, X., Cao, X., & Shen, L. (2022). Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder-Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. *Frontiers in Psychiatry*, 13(1), 813304. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.813304>
- Liu, Y., Zhang, L., Zhang, H., Liu, B., Wu, Z., Zhao, W., & Wang, Z. (2012). Exogenous melatonin modulates apoptosis in the mouse brain induced by high-LET carbon ion irradiation. *Journal of Pineal Research*, 52(1), 47-56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00917.x>
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., & Randall, R.J. (1951). Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)52451-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)52451-6)
- Lu, J., Wang, Z., Liang, Y., & Yao, P. (2022). Rethinking Autism: The Impact of Maternal Risk Factors on Autism Development. *American Journal of Translational Research*, 14(2), 1136-1145.
- Ludlow, J.B., Davies-Ludlow, L.E., & White, S.C. (2008). Patient risk related to common dental examinations. The impact of 2007 International Commission on Radiological Protection recommendations regarding dose calculation. *Journal of American Dental Association*, 139(9), 1237-1243. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0339>
- Lumniczky, K., Impens N., Armengol, G., Candéias S., Georgakilas, A.G., Hornhardt, S., Martin, O.A., Rödel F., & Schaeue D. (2021). Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environment International*, 149(1),106212. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106212>
- Ma, K., Yang, L.M., Chen, H.Z., & Lu, Y. (2013). Activation of muscarinic receptors inhibits glutamate-induced GSK-3 β overactivation in PC12 cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(7), 886-892. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.42>
- Martinez, M.M., Reif, R.D., & Pappas, D. (2010). Detection of apoptosis: A review of conventional and novel techniques. *Analytical methods*, 2(8), 996-1004. <https://doi.org/10.1039/C0AY00247J>
- Matés, J.M., & Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience*, 15(4), 339-345. <https://doi.org/10.2741/mates>
- McAleer, M. F., Davidson, C., Davidson, W. R., Yentzer, B., Farber, S. A., Rodeck, U., & Dicker, A. (2005). Novel use of zebrafish as a vertebrate model to screen radiation protectors and sensitizers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 61(1), 10-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.09.046>
- McNerlin, C., Guan, F., Bronk, L., Lei, K., Grosshans, D., Young, D.W., Gaber, M.W., & Maletic-Savatic, M. (2022). Targeting hippocampal neurogenesis to protect

- astronauts' cognition and mood from decline due to space radiation effects. *Life Sciences in Space Research*, 35(1), 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2022.07.007>
- Miller, R.W. (1999). Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology*, 59(4), 234-235.
- Miranda, K.M., Espey, M.G., & Wink, D.A.A. (2001). Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite. *Nitric Oxide*, 5(1), 62-71. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0319>
- Mrinalini, R., Tamilanban, T., Naveen Kumar, V., & Manasa, K. (2023). Zebrafish- The Neurobehavioural Model in Trend. *Neuroscience*, 520(1), 95-118. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.12.016>
- Mruk, D.D., Silvestrini, B., Meng-Yun, M., & Cheng, C.Y. (2002). Antioxidant Superoxide Dismutase -a Review: Its Function, Regulation in the Testis, and Role in Male Fertility. *Contraception*, 65(4), 305-311. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(01\)00320-1](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(01)00320-1)
- Mylorie, A.A., Collins, H., Umbles, C., & Kyle, J. (1986). Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity and Other Parameters of Copper Status in Rats Ingesting Lead Adetate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 82(3), 512-520. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(86\)90286-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(86)90286-3)
- Nakagawa, H., Ikota, N., Ozawa, T., & Kotake, Y. (2001). Dose- and time-dependence of radiation-induced nitric oxide formation in mice as quantified with electron paramagnetic resonance. *Nitric Oxide*, 5(1), 47-52. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0321>
- Nawar, W.W. (1996). Thermal degradation of lipids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 17(1), 18-21. <https://doi.org/10.1021/jf60161a012>
- Othman, H., Ammari, M., Rtibi, K., Bensaid, N., Sakly, M., & Abdelmelek, H. (2017). Postnatal development and behavior effects of in-utero exposure of rats to radiofrequency waves emitted from conventional WiFi devices. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 52(1), 239-247. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.04.016>
- Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., Wang, F.T., Zhou, T.T., Liu, B., & Bao, J.K. (2012). Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell proliferation*, 45(6), 487-498. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x>
- Paithankar, J. G., Raghua, S. V., & Patil, R. K. (2018). Concomitant changes in radiation resistance and trehalose levels during life stages of *Drosophila melanogaster* suggest radio-protective function of trehalose. *International Journal Of Radiation Biology*, 94(6), 576-589.
- Peißner, W., Kocher, M., Treuer, H., & Gillardon, F. (1999). Ionizing radiation-induced apoptosis of proliferating stem cells in the dentate gyrus of the adult rat hippocampus. *Molecular Brain Research*, 71(1), 61-68. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(99\)00170-9](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(99)00170-9)
- Peña-Blanco, A., & García-Sáez, A.J. (2017). Bax, Bak and beyond-mitochondrial performance in apoptosis. *The FEBS Journal*, 285(3), 416-431. <https://doi.org/10.1111/febs.14186>

- Polšek, D., Jagatic, T., Cepanec, M., Hof, P.R., & Simić, G. (2011). Recent Developments in Neuropathology of Autism Spectrum Disorders. *Translational Neuroscience*, 2(3), 256-264. <https://doi.org/10.2478/s13380-011-0024-3>
- Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., & Kodama, K. (2007). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation Research*, 168(1), 1-64. <https://doi.org/10.1667/RR0763.1>
- Qian, H., Liu, G., Lu, T., & Sun, L. (2018). Developmental neurotoxicity of *Microcystis aeruginosa* in the early life stages of zebrafish. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 151(1), 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.12.059>
- Roberts, A.C., Chornak, J., Alzagatiti, J.B., Ly, D.T., Bill, B.R., Trinkeller, J., & Glanzman, D.L. (2019). Rapid habituation of a touch-induced escape response in Zebrafish (*Danio rerio*) Larvae. *PloS one*, 14(4), e0214374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214374>
- Russell, L.B., & Russell, W.L. (1954). An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. *Journal of Cellular Physiology*, 43(1), 103-149.
- Sant, K.E. & Timme-Laragy, A.R. (2018). Zebrafish as a model for toxicological perturbation of yolk and nutrition in the early embryo. *Current Environmental Health Reports*, 5(1), 125-133. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0183-2>.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., & Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301(5634), 805-809. <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
- Santos-Rasera, J.R., Lima, R.G., Alves, D.S., Monteiro, R.T.R., & Carvalho, H.W.P. (2022). X-ray spectrometry imaging and chemical speciation assisting to understand the toxic effects of copper oxide nanoparticles on zebrafish (*Danio rerio*). *Nanotoxicology*, 16(5), 645-657. <https://doi.org/10.1080/17435390.2022.2133646>.
- Saydam, C.K., Sözmen, B., & Aslan, L.S. (2006). Organofosfor zehirlenmelerine yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 26(1), 73-77.
- Schmidt, R., Strahle, U., & Scholpp, S. (2013). Neurogenesis in zebrafish- from embryo to adult. *Neural Development*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-3>
- Sgritta, M., Dooling, S.W., Buffington, S.A., Momin, E.N., Francis, M.B., Britton, R.A., & CostaMattioli, M. (2019). Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*, 101(2), 246-259. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.018>
- Sharma A., Sharma S., Shrivastava S., Singhal P.K., & Shukla S. (2019). Mobile phone induced cognitive and neurochemical consequences. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 102(1), 101684. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.101684>
- Sharma, S., & Shukla, S. (2020). Effect of Electromagnetic Radiation on Redox Status, Acetylcholine Esterase Activity and Cellular Damage Contributing to the Diminution of the Brain Working Memory in Rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 106(1), 101784. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2020.101784>
- Si, J., Zhang, H., Wang, Z., Wu, Z., Lu, J., Di, C., Zhou, X., & Wang, X. (2013). Effects of $^{12}\text{C}^{+6}$ ion radiation and ferulic acid on the zebrafish (*Danio rerio*) embryonic oxidative

stress response and gene expression. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 745-746(1), 26-33.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2013.03.007>

Sieber, S., Grossen, P., Bussmann, J., Campbell, F., Kros, A., Witzigmann, D., & Huwyler, J. (2019). Zebrafish as a preclinical in vivo screening model for nanomedicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 151-152(1), 152-168.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.001>

Sözmen, E.Y. (2002). *İnsan biyokimyası: yaşlanma biyokimyası*. (1st ed.). Palme Yayıncılık.

Srinivas, U.S., Tan, B.W.Q., Vellayappan, B.A., & Jeyasekharan, A.D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, 25(1), 101084.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084>

Steel, G.G. (2002). *Basic clinical radiobiology* (3rd ed.). Oxford University Press

Steven, B., Elwin, R., & Tilson, E. (1999). *Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology* (2nd ed.). Saunders Press.

Şimşek, H., Kaya, E., & Özçelik, M. (2017). Radyasyona Maruz Bırakılan Ratlarda Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidan Parametreler Üzerine Propolisin Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(3), 296-303.
<https://doi.org/10.17094/ataunivbd.368893>

Tamam, N., Almuqrin, A.H., Mansour, S., Elnour, A., Mus, M., Omer, H., Sulieman, A., & Bradley, D.A. (2021). Occupational and patients effective radiation doses in dental imaging. *Applied Radiation and Isotopes*, 177(1), 109899.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109899>

Tharmalingam, S., Sreetharan, S., Kulesza, A.V., Borehama, D.R., & Taia, T.C. (2017). Low-Dose Ionizing Radiation Exposure, Oxidative Stress and Epigenetic Programming of Health and Disease. *Radiation Research*, 188(4.2), 525-538.
<https://doi.org/10.1667/RR14587.1>

The Zebrafish Information Network (ZFIN). (2023, November). *Zebrafish genomics*.
<https://zfin.atlassian.net/wiki/spaces/general/pages/1891412257/Genomic+Resources+for+Zebrafish>

The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. (2023, November). *ICRP Publication 103*. Annuals of the ICRP 37 (2-4).
<https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>

National Research Council of the National Academies (NRC). (2006). *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2*.
<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>

Türkiye Enerji, Nükleer ve Maden Araştırma Kurumu (TENMAK). (2023, November). *Öğrenci Dersleri. Bölüm 3-Radyasyon "Radyasyon ve Biz"-Radyasyon birimleri*.
<https://nuken.tenmak.gov.tr/ogrenci/r04.htm>

Türköz, Y., & Özerol, E. (1997). Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Roller. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 4(4), 453-461.

United Nations Environment Programme (UNEP). (July, 2016). *Radiation: effects and sources*. (2016). <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/radiation-effects-and-sources.html>

- United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation (UNSCEAR). (2008). *Sources and effects of ionizing radiation*. https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2008_1.html
- United States Nuclear Regulatory Commission (USNRC). (2023, October). *Measuring Radiation*. <https://www.nrc.gov/about-nrc/radiation/health-effects/measuring-radiation.html>
- Uzal, C., Altun, G., Caloglu, M., Ergulen, A., Altaner, S., & Yigitbasi, O. (2004). The protective effect of amifostine on radiation-induced acute pulmonary toxicity: Detection by Tc-99m DTPA transalveolar clearances. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(2), 564-569. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.05.045>
- Ünal, İ., & Emekli-Alturfan, E. (2019). Fishing for Parkinson's Disease: A review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, 62(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.01.015>
- Vågberg, W., Larsson, D.H., Li, M., Arner, A., & Hertz, H.M. (2015). X-ray phase-contrast tomography for high-spatial-resolution zebrafish muscle imaging. *Scientific Reports*, 13(5), 16625. <https://doi.org/10.1038/srep16625>.
- Valavanidis, A., Vlahogianni, T., Dassenakis, M., & Scollous, M. (2006). Molecular Biomarkers of Oxidative Stress in Aquatic Organisms in Relation to Toxic Environmental Pollutants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 64(2), 178-179. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.03.013>
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- Van-Der-Meulen, J.H., McArdle, A., Jackson, M.J., & Faulkner, J.A. (1997). Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats: The role of vitamin E. *Journal of Applied Physiology*, 83(3), 817-823. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.3.817>
- Vargesson, N.A. (2007). *Zebrafish in Manual of Animal Technology* (1st ed.). Blackwell Publishing.
- Vural, F., Fil, Ş., Çiftçi, S., Dura, A.A., Yıldırım, F., & Patan, R. (2012). Ameliyathanelerde Radyasyon Güvenliği; Çalışan Personelin Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(3), 131-136.
- Wang, Y., Zhao, S., Liu X., Zheng, Y., Li, L., & Meng, S. (2018). Oxytocin improves animal behaviors and ameliorates oxidative stress and inflammation in autistic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107(1), 262-269. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.148>
- Weaver, R.F., & Hedrick, P.W. (1997). *Genetics* (3rd ed.). W.C. Brown Press.
- Weisstein, E.W. (2007). *Radiation*. Eric Weisstein's World of Physics, Wolfram Research. <https://scienceworld.wolfram.com/physics/Radiation.html>
- Werling, D.M., & Geschwind, D.H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146-153. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3285ee548>

- Westerfield, M. (2000). *The zebrafish book. A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio)* (4th edition). University of Oregon Press.
- Whittaker, V.P. (1990). The contribution of drugs and toxins to understanding of cholinergic function. *Trends Pharmacological Sciences*, 11(1), 8-13. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(90\)90034-6](https://doi.org/10.1016/0165-6147(90)90034-6)
- Williams, P.M., & Fletcher, S. (2010). Health effects of prenatal radiation exposure. *American Academy of Family Physician*, 82(5), 488-493.
- Wu, K., Chen, Z., Peng, Q., Chen, G., Yan, W., & Chen, X. (2019). Ku86 alleviates human umbilical vein endothelial cellular apoptosis and senescence induced by a low dose of ionizing radiation. *Journal of International Medical Research*, 47(2), 893-904. <https://doi.org/10.1177/0300060518805302>
- Xia, L., Zheng, L., & Zhou, J.L. (2017). Effects of ibuprofen, diclofenac and paracetamol on hatch and motor behavior in developing zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 182(1), 416-425. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.054>
- Xie, L., Songa, Y., Petersen, K., Solhaugb, K.A., Lind, O.C., Brede, D.A., Salbu B., & Tollefsena, K.E. (2022). Ultraviolet B modulates gamma radiation-induced stress responses in *Lemna minor* at multiple levels of biological organisation. *Science of the Total Environment*, 846(1), 157457.
- Xu, G.X., Zhang, J.F., Yang, H., Liu, D.W., Pu, S.Y., Ji, X.Y., & Xu, G.T. (2011). Ab-crystallin malondialdehyde, superoxide dismutase and glutathione peroxidase changes in X-ray irradiated rat lens. *International Journal of Ophthalmology*, 4(4), 365-370. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.08>
- Yalçınkaya S., Künzel A., & Becker J. (2012). In Vitro Comparison of Intraoral Films and Four Image Plate Systems in Radiographic Caries Diagnosis. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, 2(4), 175-180.
- Yalçınkaya, S., Künzel, A., Willers, R., Thoms, M., & Becker, J. (2006). Subjective image quality of digitally filtered radiographs acquired by the Dürer Vistascan system compared with conventional radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 101(5), 643-651. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.003>
- Yardımcı, S., Koçkar, M.C., Köksal, N., Cengiz, M., Delibaşı, T., & Yavuzer, S. (1996). Ratlarda Total Vücut Gama Radyasyonu Uygulamasına Bağlı Plazma Lipid Peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 16(6), 434-436.
- Yeyin, N. (2015). Radyasyonun Biyolojik Etkileri. *Nükleer Tıp Seminerleri*, 1(3), 139-143. <https://doi.org/10.4274/nts.0022>.
- Yoshida, T., Goto, S., Kawakatsu, M., Urata, Y., & Li, T. (2012). Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radical Research*, 46(2), 147-153. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.645207>
- Zaghloul, Y.S., Sayed, R.M. & Abdallah, R.S. (2017). Study the impact of gamma irradiation on the vitellogenin gene in *Galleria mellonella* females by using the comparative CT method. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 10(3), 214-218. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2017.04.002>

- Zhao, W., Yuan, P., Hu, N., Long, D., Ding, D., & Wang, H. (2020). Effects of Low-Dose Gamma-Ray Radiation on Apoptosis and Development of Zebrafish Embryo Brain. *Radiation Research*, 194(1), 61-70. <https://doi.org/10.1667/RR15426.1>
- Zhou, R., Si, J., Zhang, H., Wang, Z., Li, J., Zhou, X., Gan, L., & Liu, Y. (2014). The effects of X-ray radiation on the eye development of zebrafish. *Human & Experimental Toxicology*, 33(10), 1040-1050. <https://doi.org/10.1177/0960327114522278>
- Zhou, R., Song, J., Si, J., Zhang, H., Liu, B., Gan, L., Zhou, X., Wang, Y., Yan, J., & Zhang, Q. (2016). Effects of Ru(CO)₃Cl-glycinate on the developmental toxicities induced by X-ray and carbon-ion irradiation in zebrafish embryos. *Mutation Research*, 793-794(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2016.11.001>
- Zielinski J.M., Ashmore P.J., Band P.R., Jiang H., Shilnikova N.S., Tait V.K., & Krewski D. (2009). Low dose ionizing radiation exposure and cardiovascular disease mortality: cohort study based on Canadian national dose registry of radiation workers. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 22(1), 27-33. <https://doi.org/10.2478/v10001-009-0001-z>

9. ÖZGEÇMİŞ

10. BİLİMSEL FAALİYETLER

11.EKLER

Ek-1: Tez çalışması kapsamında yayınlanmış makale