



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2015; 29 (3): 103 - 108
<http://www.fusabil.org>

Radyasyon Uygulamasının Siçan Uterus Dokuları Üzerine Etkileri

Nevin KOCAMAN¹
Fikri Selçuk ŞİMŞEK²

¹Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji Embriyoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

²Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Nükleer Tıp Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

Amaç: Birçok hastalığın tanısında, özellikle malign hastalıkların evrelemesinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler çoğunlukla radyasyon içermektedirler ve radyasyonun dokular üzerinde oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışma ile radyasyon içeren görüntüleme yöntemlerinin, bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) ve radyasyon tarafından yapımının artırıldığı bilinen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) immünreaktivite üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 20 adet Wistar albino cinsi dişi siçan 4 gruba ayrıldı. Grup I'deki siçanlar kontrol grubu olarak ayrıldı. Grup II'yi oluşturan siçanlara deneyin 0. saatinde tek doz 50 miliAmper (mA) ve 110 Kiloelektronvolt (keV) bilgisayarlı tomografi uygulandı, Grup III'ü oluşturan siçanlara yine 0. saatte tek doz 1 miliCurie (mci) florodeoksiglukoz (FDG) uygulamasını takiben 1 saat sonra PET/BT çekildi. Grup IV'teki siçanlara ise 0. saatte bir kez ve intravenöz (i.v.) 1mci dozunda FDG uygulandı. Deneyin 24. saatinde tüm gruplarda yer alan siçanlar dekapite edildi. Midsagittal insizyon yapıp uterus dokuları histolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin histolojik takibi yapıldıktan sonra dokular parafin bloklara gömüldü. Kesitlere MDA ve VEGF immünreaktivitesi için avidin-biotin-peroksidaz yöntemi uygulandı. İmmün boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı ve şiddeti esas alınarak histoskor oluşturularak istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubu siçan uterus dokuları ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda VEGF ve MDA immunreaktivitesinde anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Sonuç: Bu çalışma ile BT, PET/BT ve FDG uygulamalarının uterus dokularında VEGF ve MDA immünreaktivite üzerine önemli bir etkilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: PET/BT, VEGF, MDA

Effect of Radiation on Rat Uterus Tissue

Objective: The radiological imaging techniques have been widely used for the diagnosis of many diseases, especially in grading and evaluating the response of treatment in malignant conditions. However, the most of these imaging modalities utilize radiation, which is known to result in oxidative damage in tissues. In this study, we aimed to examine the effects of imaging modalities involving the use of radiation on MDA, which is a product of lipid peroxidation, and VEGF immunoreactivity, which is known to be augmented with exposure to radiation.

Materials and Methods: Total 20 female Wistar albino rats were divided into 4 groups. Animals in group I comprised the controls. Group II underwent, CT examination at 0 hour with dose of 50 mA and 110 keV, Group III received single dose, 1 mci FDG at 0 hour, followed by a PET/CT examination after 1 hour. Rats in Group IV were administered FDG dose of 1 mci at 0 hour. Animals were decapitated at 24th hour. Uterine tissues were removed using Midsagittal incision and were fixed in 10% formaldehyde for histological examination. After tissues' routine histological follow-up, they were embedded in paraffin blocks. For MDA and VEGF immunoreactivity, avidin-biotin-peroxidase method was applied to sections. Histoscore based on prevalence and severity of the immune immunoreactivity in the immune staining was created and statistical analysis was performed.

Results: In comparison with control rats, there was no observation of significantly differences in VEGF and MDA immunoreactivity in the three other groups.

Conclusion: Our results suggest that CT, PET/CT or FDG application has no important effects on VEGF and MDA immunoreactivity in rat uterine tissues.

Key Words: PET/CT, VEGF, MDA

Giriş

Günümüzde hastalıkların tanısında, ayrıca özellikle malign hastalıkların evrelemesinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçlarla en sık kullanılan yöntemlerin başında Ultrasonografi (USG) gelmektedir. USG radyasyon içermemesi nedeniyle oldukça güvenli bir yöntemdir ancak kişiye bağımlı olması güvenilirliğini azaltmaktadır (1).

Geliş Tarihi : 04.09.2014
Kabul Tarihi : 06.12.2015

Yazışma Adresi Correspondence

Nevin KOCAMAN
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji Embriyoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

drnkocaman@gmail.com

Manyetik rezonans (MR) elektromanyetik pulslar kullanılarak yapılan bir anatomik görüntüleme yöntemi olup özellikle yumuşak dokuların tanınması için incelenmesi amacıyla kullanılır ve radyasyon içermez. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise radyasyon içeren ve uzaysal çözünürlüğü iyi olan bir yöntemdir. Hem BT'nin hem de MR'in dezavantajları ise metabolik aktivite ile ilgili bilgi vermemeleridir (2). Pozitron emisyon tomografi metabolik bir görüntüleme yöntemidir ancak uzaysal çözünürlüğü düşüktür ve lezyonun anatomik lokalizasyonunu ortaya koymak güçtür. Pozitron emisyon tomografinin bu dezavantajları donanım bazında BT komponentinin eklenmesiyle çözülmüş ve ortaya hem anatomik hem de metabolik görüntüleme yapabilen PET/BT cihazı çıkmıştır. Tanınması amaçlı radyasyon uygulamaları günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak düşük doz iyonize radyasyon uygulamalarının da normal doku üzerinde potansiyel kanserojenik etkisinin olabileceği konusunda endişeler artmaktadır (3, 4).

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve differensiyasyonda etkili rol oynayan bir büyüme faktörüdür (5). Anjiyogenez, embriyogenez, yara yeri iyileşmesi, tümör dokusunun büyümesi gibi birçok yerde fonksiyon görmekte olduğu bildirilmiştir (6).

Zhang ve ark. (7)'nin fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada yüksek doz radyasyon uygulamasının HIF-1 α , HPSE-1 ve CD31 gibi maddelerle birlikte VEGF seviyesini de arttırdığı saptanmıştır.

VEGF ovarian foliküllerden ovulasyondan önce, corpus luteumdan ovulasyondan sonra salgılanmaktadır. VEGF aynı zamanda fertilizasyondan sonra implantasyon aşamasında trofoblastlar tarafından salgılanarak anjiyogenez arttırmaktadır (8). VEGF özellikle organogenez esnasında yüksek seviyelere ulaşmaktadır (9). Beyin, akciğer, karaciğer, böbrek, sürrenal ve testiste ayrıca makrofajlarda VEGF sentezlendiği ortaya konmuştur (9, 10).

VEGF'nin matris metalloproteinazlar ve doku plazminojen aktivatörü gibi maddelerin salınmasını artırarak tümöral hücrelerin invazyon ve metastazlarını kolaylaştırdığı ortaya konmuştur (11). Ayrıca bu büyüme faktörünün vazodilatör ve antioksidan etkilerinin varlığı da bilinmektedir (12).

Serbest radikallerden en çok etkilenen hücre bileşeni lipidlerdir. Bununla birlikte hücreyi oluşturan hemen hemen bütün moleküller serbest radikallerin zararlı etkilerine maruz kalmaktadır. Özellikle hücre zarında bulunan yağ asitleri ve kolesterol serbest radikallerin saldırısına uğramakta, sonuçta lipid peroksidasyon ürünlerini açığa çıkarmaktadır (13).

Malondialdehit bu aşamada oluşan bileşiklerden bir tanesidir ve nükleik asitler, fosfolipidler ile proteinler üzerinde toksiktir (14). Sonuçta MDA seviyesi ile lipid peroksidasyonu arasında doğru bir orantı bulunmaktadır (15). Radyasyon toksisitesi, radyasyon maruziyetinden sonra reaktif oksijen radikallerinin geniş çaplı oksidatif hasara yol açması ile ilişkilidir (16, 17).

Bu çalışma ile radyasyon içeren görüntüleme yöntemlerinin, bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve radyasyon tarafından artırıldığı bilinen VEGF immünreaktiviteyi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 8 haftalık, 220 \pm 20 gram ağırlığında Wistar albino cinsi 20 adet dişi sıçan kullanıldı. 21°C oda ısısında 12 saat ışık (7:00–19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00–7:00) tutulan sıçanlar her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Tüm sıçanlar aynı ortamda gözetim altında tutuldu ve aynı standart sıçan yemi verilerek ad libitum su, yiyecek alımları sağlandı. Çalışmanın tüm aşamalarında 1983 Helsinki deklarasyonunda bildirilen "Hayvanlarda Bilimsel Çalışmalar için Etik Kurallar" a uyuldu. Çalışmanın tasarımı ve örneklem büyüklüğü PET/BT ile yapılan önceki çalışmalara (18–22) atfen belirlendi. Hayvanlar her biri 5 sıçandan oluşan 4 gruba ayrıldı.

I. Grup (Kontrol Grubu): 24 saat boyunca hiçbir işlem yapılmayan grup.

II. Grup (BT Grubu): Deneyin 0. saatinde 50 miliAmper (mA) ve 110 Kiloelektronvolt (keV) dozda BT çekilen sıçanlardan oluşturulan grup.

III. Grup (PET/BT Grubu): Yine deneyin 0. saatinde intravenöz 1 mci dozunda FDG injeksiyonundan 1 saat sonra 50 mA ve 110 keV dozda BT ile PET/BT çekilen grup.

IV. Grup (FDG Grubu): Deneyin 0. saatinde intravenöz 1mci dozunda FDG uygulanan sıçanlardan oluşturulan grup.

Deneyin 24. saatinde tüm gruplardaki sıçanlar 75 mg/kg ketamin + 10mg/kg xylazine i.p uygulanarak oluşturulan anestezi altında dekapite edildi. Dekapitasyonun ardından midsagittal insizyon yapılarak sıçanların uterus dokuları hızlıca çıkarılıp %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Rutin histolojik doku hazırlama prosedürü ile parafin bloklar hazırlandı.

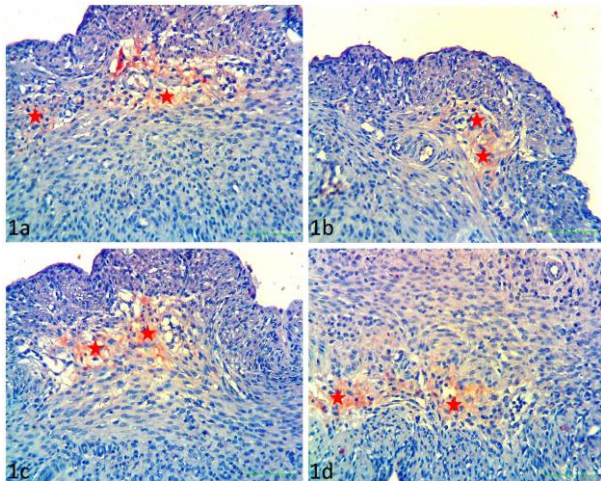
İmmunohistokimya: Parafin bloklardan 4–6 μ m kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 10 dakika kaynatıldı. Ardından PBS (Phosphate Buffered Saline) ile yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanan dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen primer antikorlar (Anti-Malondialdehyde antibody, ab6463, Abcam, Cambridge, UK ve Rabbit poliklonal VEGF, E2611, Spring Bioscience, USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra

PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (Histoskor= yaygınlık x şiddet).

İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve post Hoc Tukey testi ile yapıldı.

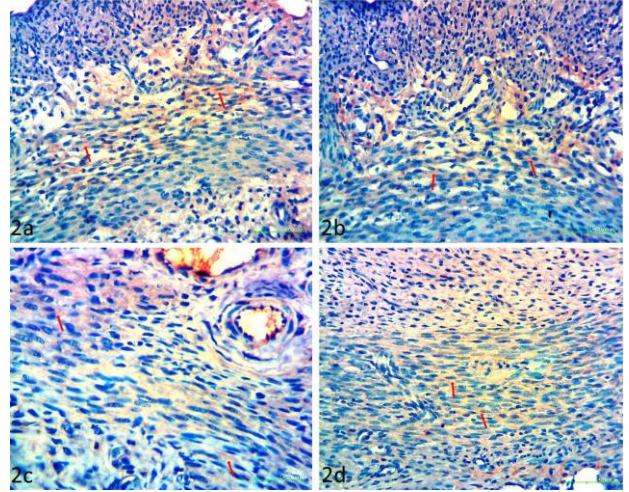
Bulgular

MDA immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskop ile incelenmesi sonucu; MDA immünreaktivitesi uterus dokusunda miyometriyumda (kırmızı yıldız) izlendi. Kontrol grubu (Şekil 1a) ile karşılaştırıldığında BT (Şekil 1b), PET/BT (Şekil 1c) ve FDG (Şekil 1d) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi.



Şekil 1. A). Kontrol grubu uterus miyometriyum tabakasında MDA immünreaktivitesi (*). **B).** BT grubu uterus miyometriyum tabakasında MDA immünreaktivitesi (*). **C)** PET/BT grubu uterus miyometriyum tabakasında MDA immünreaktivitesi (*). **D)** FDG grubu uterus miyometriyum tabakasında MDA immünreaktivitesi (*).

VEGF immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskop ile incelenmesi sonucu; VEGF immünreaktivitesi uterus dokusunda miyometriyumda (kırmızı ok) izlendi. Kontrol grubu (Şekil 2a) ile karşılaştırıldığında BT (Şekil 2b), PET/BT (Şekil 2c) ve FDG (Şekil 2d) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi (Tablo 1).



Şekil 2. A) Kontrol grubu uterus miyometriyum tabakasında VEGF immünreaktivitesi (→). **B)** BT grubu uterus miyometriyum tabakasında VEGF immünreaktivitesi (→). **C)** PET/BT grubu uterus miyometriyum tabakasında VEGF immünreaktivitesi (→). **D)** FDG grubu uterus miyometriyum tabakasında VEGF immünreaktivitesi (→). Skala bar: 50µm.

Tablo 1. Histoskor

Grup	MDA	VEGF
Kontrol	1.04 ± 0.21	0.90 ± 0.53
BT	1.16 ± 0.41	0.94 ± 0.26
PET/BT	1.12 ± 0.46	0.90 ± 0.33
FDG	0.96 ± 0.25	0.98 ± 0.55

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, P<0.05

Tartışma

Tanısal amaçlı görüntülemenin medikal gelişimin ön sıralarında yer aldığı kuşkusuzdur (23). Modern görüntüleme yöntemlerinin doğrudan faydaları arasında daha efektif cerrahi tedavide zemin hazırlaması (24), hastanede kalış süresini kısaltması (25), bazı vakalarda gereksiz eksplorasyonun önlenmesi (26), kanser evrelemesinin daha doğru yapılması ile tedaviye cevabının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi sayılabilir (27). Ancak medikal görüntülemeye kaynaklanan iyonize radyasyonun hasta üzerinde meydana getirebileceği olası potansiyel etkiler son yıllarda dikkat çeken bir konu haline gelmiştir (28).

Günümüzde, örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde medikal amaçlarla oluşan radyasyon maruziyeti insan yapımı tüm radyasyon maruziyetlerinin %95'inden

fazlasını meydana getirmekte, tüm radyasyon maruziyetlerinin ise yarısını oluşturmaktadır (28). ABD'de medikal görüntüleme sebebiyle hastaların maruz kaldığı total radyasyon dozu son 15 yılda 6 kat artmıştır (29, 30). Tüm dünya çapında tahminen yıllık 3.1 milyar radyografik proses ve 37 milyon diagnostik nükleer tıp uygulaması gerçekleştirilmektedir (28).

Epidemiyolojik çalışmalar 5 ile 125 mSv aralığında meydana gelen radyasyon maruziyeti ile kanser riskinde, düşük, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artışın meydana geldiğini göstermektedir (31). Son 15 yılda, medikal görüntüleme BT, PET/BT ve myokard perfüzyon sintigrafisi gibi daha yüksek doz radyasyon maruziyetine sebep olan yöntemler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (28). Bunlardan PET/BT kullanımı son 5 yılda kayda değer bir şekilde artarak ABD'de yıllık yaklaşık 1.5 milyon düzeyine ulaşmıştır (32). Bu görüntüleme yönteminde radyasyon maruziyeti BT ve pozitron yayan radyofarmasötiklerin birlikte kullanımı sebebiyle oluşmakta ve özellikle mesane duvarı gibi bazı pelvik yerleşimli organlar daha fazla etkilenmektedir (33).

BT, PET/BT görüntülemenin komponentlerinden biridir. Çeşitli nedenlerle hastalara pelvik ve abdominal BT uygulaması yapılmakta ve uterus ile fetüsün direkt radyasyon maruziyeti meydana gelmektedir (34). Bu durumlar genelde hasta gebe olduğunun farkında değilse oluşmaktadır. Buna ek olarak pulmoner emboliden şüphelenilen hastalarda torakal BT yapılabilmektedir. Bu yolla uterus ve konseptus radyasyona maruz kalabilmektedir (35, 36). Uterusun torakal BT sonucu aldığı radyasyon dozu $66.5 \pm 3.1 \mu\text{Gy}$ olarak verilmiştir (37). Konvansiyonel torakal BT ile verilen radyasyon dozu akciğer grafsinden yaklaşık 100 kat ve mamografiden yaklaşık 10 kat fazladır. Bununla birlikte torakal BT'nin pelviste mevcut organlar için güvenli olduğu düşünülmektedir (38). BT görüntüleme uterusun aldığı dozlar literatürde terapötik değerler altında ortaya konmaktadır. Bu değerler torakal BT için $66.5 \pm 3.1 \mu\text{Gy}$ olarak verilirken abdominal BT için 0.335 ile 0.785 mGy aralığında verilmektedir (38, 39). PET/BT prosedürü esnasında hem torakal, hem abdominal, hem de pelvik BT çekimi yapılmakta, bunlara ek olarak 511 keV'lik pozitron ışınması yapması nedeniyle FDG uygulaması da uterusu radyasyona maruz bırakmaktadır.

VEGF üretimi ultraviyole-B radyasyon tarafından güçlü bir şekilde uyarılır ve yara yeri iyileşmesi ile angiogenезin bir parçası olarak fonksiyon görür (40). Ayrıca iskemik ve hipoksik süreçler de normal veya tümöral dokunun radyoterapötik cevabını arttıran faktörler olarak karşılaşırlar (41). Radyoterapi ile uygulanan radyasyon VEGF seviyesini arttırmaktadır ve VEGF endotelial hücrelerin radyasyona karşı direncinden sorumlu tutulmaktadır (42). Rabbani ve ark. (43)'nin yapmış olduğu bir çalışmada radyasyon uygulaması sonucu, normal dokuda, HIF-1 artışı ile birlikte angiogenезisi pozitif yönde etkileyen VEGF seviyelerinde de yükselmenin meydana geldiği ortaya konmuştur.

Bu çalışmada ise radyasyon uygulanan grupların hiçbirinde VEGF düzeyi artmamıştır. Aktaş ve ark. (44) yaptıkları bir çalışmada, vasküler endotelial hücrelerde radyasyon maruziyeti sonrası 24. saatte VEGF seviyelerinde ılımlı bir artışın meydana geldiğini, 48. saatte ise VEGF'deki artışın yüksek seviyelerde olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada VEGF seviyelerinin artmaması, dokulardaki VEGF düzeyine, radyasyon maruziyetinden 24 saat sonra bakılması nedeniyle olmuş olabilir. Rabbani ve ark. (43) kırk sekizinci saatteki bu yükselmenin HIF-1 α artışı ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Ayrıca yine Aktaş ve ark. (44) aynı çalışmalarında normal dokuya tek doz 10 Gy iyonize radyasyon uygulamışlar ve HIF-1 α ile VEGF seviyelerinin 7. Günde normale döndüğünü ortaya koymuşlardır. Imaizumi ve ark. (45) 2010 yılında, sağlıklı farelerin normal dokuları üzerinde 8 Gy, 15 Gy ile 20 Gy tek doz radyasyon uygulayarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada da 5. günde endotel hücrelerindeki VEGF düzeylerinin normal olduğu sonucuna varmaları literatür ile uyumludur.

Radyasyon toksisitesi, radyasyon maruziyetinden sonra reaktif oksijen radikallerinin geniş çaplı oksidatif hasara yol açması ile ilişkilidir (16, 17). Reaktif oksijen radikalleri terimi hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen, süperoksit anyonu, hidroksil radikali gibi ürünleri kapsamaktadır. Bu ürünler potansiyel karsinojenlerdir ve DNA, hücre membranı, enzimler gibi hücre için önemli bileşikler üzerine etki ederek hücre ölümüne sebep olabilirler (46).

Lipid peroksidasyonu lipidlerin karbon-karbon çift bağlarının oksidatif olarak yıkılması ve çok sayıda toksik son ürünün meydana gelmesi olarak tanımlanabilir (47). Hücre membran lipidleri serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği hasara karşı çok duyarlıdır (48). Lipid peroksidasyonu sırasında çok sayıda farklı aldehitler meydana gelir, MDA bunlardan biridir (49) ve en mutajenik lipid peroksidasyon ürünü olarak görülmektedir (50).

Ratlarda elektromanyetik radyasyon maruziyeti ile endometriumda nitrik oksit gibi oksidan ürünlerin ve malondialdehit gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyelerinin arttığı ve bu artışın kombine vitamin E ve C alımı ile anlamlı derecede azaltıldığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (51).

Bu çalışmada BT, PET ve PET/BT çekimlerinde kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Deneyde gerçekleştirilen görüntülemelerin uterusu, MDA düzeylerinde belirgin bir değişiklik yapmaması bu çekimlerin uterusu belirgin oksidatif stres oluşturmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bu çalışmanın sonuçlarının ortaya koyduğu VEGF düzeyleri ile de uyumludur. Ancak ratların uterus örneklerinin 24. saatte alındığı göz önünde bulundurulursa bu örneklerin daha geç alınması durumunda MDA ve VEGF düzeylerinin değişebilmesi söz konusu olabilir. Bir başka nokta ise ratlara sadece bir kez çekim yapıldığıdır. Tekrarlayan çekimlerin uterus dokusundaki MDA düzeylerini arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; BT, PET ve PET/BT'nin uterus dokusunda MDA ve VEGF immünreaktivitesini

değiştirmediği ancak gelecekte farklı doz ve süreler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

Kaynaklar

1. Barreiros AP, Pscaglia F, Dietrich CF, et al. Contrast enhanced ultrasound fort he diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC): Comments on AASLD guidelines. *J Hepatol* 2012; 57: 930-932.
2. Padhani AR, Husband JE. Dynamic contrast-enhanced MRI studies in oncology with an emphasis on quantification, validation and human studies. *Clin Radiol* 2001; 56: 607-620.
3. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83-88.
4. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1195-1203.
5. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: Examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1017-1021.
6. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1169-1174.
7. Zhang YC, Jiannng G, Gao H, Liu HM, Liang J. Influence of Ionizing Radiation on Ovarian Carcinoma SKOV-3 Xenografts in Nude Mice under Hypoxic Conditions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2353-2358.
8. Tamanini C, De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim* 2004; 39: 206-216.
9. Monacci WT, Merrill MJ, Oldfield EF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol* 1993; 264: 995-1002.
10. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry* 1996; 271: 603-606.
11. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrin Rev* 1997; 18: 4-25.
12. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1169-1174.
13. Korkmaz A. Rat İnce Bağırsağında Oluşturulan Deneysel İskemik Reperfüzyon Hasarlanma Modelinde Gelişen Organ Hasarlanması Üzerine Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün Etkisi. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, 2014.
14. Cui K, Luo X, Xu K, et al. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 771-799.
15. Shah PC, Brolin RE, Amenta PS, et al. Effect of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury. *Mech Ageing Dev* 1999; 107: 37-50.
16. Sagar SM. Should patients take or avoid antioxidant supplements during anticancer therapy? An evidence-based review. *Curr Oncol* 2005; 12: 44-54.
17. Wallace SS. Detection and repair of DNA base damages produced by ionizing radiation. *Environ Mol Mutagen* 1988; 12: 431-477.
18. Lin HC, Huang YH, Chao TH, et al. Gabapentin reverses central hypersensitivity and suppresses medial prefrontal cortical glucose metabolism in rats with neuropathic pain. *Mol Pain* 2014; 10: 63.
19. Garcia-Garcia L, Delgado M, Al-Sayed AA, et al. In vivo [¹⁸F] FDG PET imaging reveals that p-chloroamphetamine neurotoxicity is associated with long-term cortical and hippocampal hypometabolism. *Mol Imaging Biol* 2015; 17: 239-247.
20. Buck D, Förtschler A, Lapa C, et al. 18F-FDG PET detects inflammatory infiltrates in spinal cord experimental autoimmune encephalomyelitis lesions. *J Nucl Med* 2012; 53: 1269-1276.
21. Monsefi M, Ghasemi A, Alae S, Aliabadi E. Effects of Anethum graveolens L. (dill) on oocyte and fertility of adult female rats. *J Reprod Infertil* 2015; 16: 10-17.
22. Lasnon C, Quak E, Briand M, et al. Contrast-enhanced small-animal PET/CT in cancer research: strong improvement of diagnostic accuracy without significant alteration of quantitative accuracy and NEMA NU 4-2008 image quality parameters. *EJNMMI Res* 2013; 3: 5.
23. Hounsfield GN. Computed medical imaging. 1980; 4: 665-674.
24. Godoy MC, Cayne NS, Ko JP. Endovascular repair of the thoracic aorta: Preoperative and postoperative evaluation with multidetector computed tomography imaging 2011; 26: 63-73.
25. Batlle JC, Hahn PF, Thrall JH, et al. Patients imaged early during admission demonstrate reduced length of hospital stay: A retrospective cohort study of patients undergoing cross-sectional imaging. *J Am Coll Radiol* 2010; 7: 269-276.
26. Wittenberg J, Fineberg HV, Black EB, et al. Clinical efficacy of computed body tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 131: 5-14.
27. Wagner HN Jr, Conti PS. Advances in medical imaging for cancer diagnosis and treatment. *Cancer* 1991; 67: 1121-1128.
28. Hricak H, Brenner DJ, Adelstein SJ, et al. Managing Radiation Use in Medical Imaging. *Radiology* 2011; 258: 889-905.
29. Mettler FA Jr, Bhargavan M, Faulkner K, et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources. *Radiology* 2009; 253: 520-531.
30. National Council on Radiation Protection and Measurements. Ionizing radiation exposure of the

- population of the United States. National Council on Radiation Protection and Measurements 2009; 160: 3-19.
31. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007; 168: 1-64.
 32. Anonim. "IMV Medical Information Division. 2008 PET Market Summary Report". <http://www.imvinfo.com/index.aspx/20.08.2014>.
 33. Khamwan K, Krisanachinda A, Pasawang P. The determination of patient dose from F-FDG PET/CT examination. *Radiat Prot Dosimetry* 2010; 141: 50-55.
 34. Anderson SW, Soto JA, Lucey BC, et al. Abdominal 64-MDCT for suspected appendicitis: the use of oral and IV contrast material versus IV contrast material only. *AJR* 2009; 193:1282-1288.
 35. Doshi SK, Negus IS, Oduko JM. Fetal radiation dose from CT pulmonary angiography in late pregnancy: A phantom study. *Br J Radiol* 2008; 81: 653-658.
 36. Huda W. When a pregnant patient has a suspected pulmonary embolism, what are the typical embryo doses from a chest CT and a ventilation/perfusion study? *Pediatr Radiol* 2005; 35: 452-463.
 37. Trigaux JP, Lacrosse M. Radiation exposure and computed tomography. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 127-136.
 38. Danova D, Keil B, Kästner B, et al. Reduction of uterus dose in clinical thoracic computed tomography. *Rofo* 2010; 182: 1091-1096.
 39. Damilakis J, Perisinakis K, Tzedakis A, et al. Radiation dose to the conceptus from multidetector CT during early gestation: A method that allows for variations in maternal body size and conceptus position. *Radiology* 2010; 257: 483-489.
 40. Brauchle M, Funk JO, Kind P, et al. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem* 1996; 271: 21793-21797.
 41. Moeller BJ, Cao Y, Li CY, et al. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: Role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell* 2004; 5: 429-441.
 42. Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999; 59: 3374-3378.
 43. Rabbani ZN, Mi J, Zhang Y, et al. Hypoxia inducible factor 1 α signaling in fractionated radiation-induced lung injury: Role of oxidative stress and tissue hypoxia. *Radiat Res* 2010; 173: 165-174.
 44. Aktaş C, Kurtman C, Özbilgin MK, et al. An experimental study of radiation effect on normal tissue: Analysis of HIF-1 α , VEGF, eIF2, TIA-1, and TSP-1 expression. *Turk J Haematol* 2013; 30: 371-378.
 45. Imaizumi N, Monnier Y, Hegi M, et al. Radiotherapy suppresses angiogenesis in mice through TGF- β R1/ALK5-dependent inhibition of endothelial cell sprouting. *PLoS One* 2010; 5: e11084.
 46. Ghosh D, Dey SK, Saha C. Antagonistic effects of black tea against gamma radiation-induced oxidative damage to normal lymphocytes in comparison with cancerous K562 cells. *Radiat Environ Biophys* 2014; 1: 1-8.
 47. Devasagayam TPA, Bolor KK, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2003; 40: 300-308.
 48. Devasagayam TPA, Tilak JC, Bolor KK, et al. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. *Journal of Association of Physicians of India* 2004; 52: 794-804.
 49. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014; 360438: 1-31.
 50. Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research* 1990; 238: 223-233.
 51. Guney M, Ozguner F, Oral B, et al. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: Protection by vitamins E and C. *Toxicol Ind Health* 2007; 23: 411-420.