

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİROİD KANSERLİ HASTALARDAN ALINAN KAN ÖRNEKLERİNDEKİ BAZI
MİNERALLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FOTON-ATOMİK
PARAMETLERİNİN TAYİNİ**

BEGÜM BALKAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI
FİZİK PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ORHAN İÇELLİ**

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİROİD KANSERLİ HASTALARDAN ALINAN KAN ÖRNEKLERİNDEKİ BAZI
MİNERALLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FOTON-ATOMİK
PARAMETRELERİNİN TAYİNİ**

Begüm BALKAN tarafından hazırlanan tez çalışması 10.04.2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Fizik Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Orhan İÇELLİ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Orhan İÇELLİ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa OKUTAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Mustafa DEMİR
İstanbul Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2014-01-01-YL02 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu tezi hazırlamam sırasında bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Orhan İÇELLİ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında özveriyle desteğini esirgemeyen bilgisi ile zenginleştiren çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Osman BURSALIOĞLU' na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Manevi desteği, bilgi ve deneyimi ile her zaman yanımda olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa Okutan' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Değerli bilgilerinden faydalandığım, yardımlarını esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi' nde ki hocalarım, Prof. Dr. Mustafa DEMİR, Prof. Dr. Bora BARUTÇU, Dr.Fatma Ateş ALKAN' a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca yine Cerrahpaşa Tıp Fakültesi çalışanları Esra BOYOĞLU, Mehtap ALTIPARMAK ve değerli arkadaşım Mohammad ABUQBEİTAH' a yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Deneyimlerini, bilgisini özveriyle paylaşan destek olan canım arkadaşım Özlem YAĞCI' ya teşekkürü borç bilirim.

Son olarak sabırla, özveriyle, sevgiyle bana destek veren her zaman yanımda olan anneciğime ve canım ağabeyime teşekkür ederim.

Nisan, 2015

Begüm BALKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ	vii
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	1
1.3 Hipotez	1
BÖLÜM 2	
MİNERALLER VE BİYOFİZİK	3
2.1 Mineraller ile İlgili Biyofizik Çalışmalarının Tarihi Gelişimi	3
2.2 Kanın Yapısı ve Mineraller	3
2.2.1 Kanın Yapısı ve Özellikleri	5
2.2.2 Hücrel Elemanlar	6
2.2.3 Plazma ve Serum	7
2.3 Tiroid Kanseri ve Oluşum Süreci	7
2.4 Kanser Belirteci Olan Kan Dokudaki Mineraller	8
2.4.1 Mineraller ve Kanser.....	8
2.2.2 Kan Dokudaki Mineraller ve Kanser	8

BÖLÜM 3

RADYASYON ve DOKU ETKİLEŞİMLERİ.....	10
3.1 Radyasyonun Özellikleri	10
3.2 Bazı Radyoaktif Elementler	11
3.2.1 Radyoaktif Maddelerin Yayıdıkları Çeşitli Işınlr.....	11
3.2.2 Kanser Tedavilerinde Kullanılan Radyoaktif Elementler	12
3.2.3 Tiroid Hastalıklarında Radyoaktif İyot Tedavisi	15
3.2.3.1 Hasta Hazırlığı.....	16
3.2.3.2 Radyoiyot Tedavi Odası	16
3.3 Radyasyonun Canlı Dokularla Etkileşimi.....	16
3.4 Radyasyondan Korunma.....	20

BÖLÜM 4

DENEYSEL METOD VE YÖNTEMLER.....	21
4.1 Kan Örneklerinin Elde Edilmesi	22
4.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar	22
4.2.1 İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi	22
4.2.2 ICP-OES Cihazı	23
4.2.3 İndüktif Eşleşmiş Plazma (ICP)	23
4.2.4 Kimyasallar	26
4.2.5 Yapılan Analizler	27
4.3 ICP-OES Analizleri Sonrası Elde Edilen Bulgular	33

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGE LİSTESİ

E	Foton enerjisi
$F(q,Z)$	Atomik form faktörü
Gy	Gray
ICP	İndüktif Eşleşmiş Plazma
kPa	Kilo Paskal
MBq	Mili Becquarel
mCi	Mili Curie
mHz	Mega-Hertz
R/C	Rayleigh/Compton oranı
$S(q,Z)$	İnkoharent saçılma fonksiyonu
Z_{etkin}	Etkin atom numarası

KISALTMA LİSTESİ

TÖ	Tedavi öncesi
TS	Tedavi sonrası
Neff	Elektron Yoğunluğu
XRF	X-Ray Fluoresces

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 4. 1 ICP-OES cihazının genel görünümü	23
Şekil 4. 2 a) Numunenin argon gazı ile sisteme verilmesi b) Plazma kaynağı	24
Şekil 4. 3 a) Eksenel sistem b) Yanal sistem	25
Şekil 4. 4 Yanal sistem	25
Şekil 4. 5 ICP-OES cihazı bölümleri	27
Şekil 4. 6 Elde edilen Cr. Cu. Fe ve Mn kalibrasyon grafikleri	30
Şekil 4. 7 Elde edilen Mg. Zn. Se ve As kalibrasyon grafikleri.....	31
Şekil 4. 8 Elde edilen B ve Si kalibrasyon grafikleri	31
Şekil 4. 9 Al Konsantrasyon	32
Şekil 4. 10 Co Konsantrasyon	32
Şekil 4. 11 Elektron yoğunluğunun tedavi öncesi ve sonrası kıyaslamaları	37
Şekil 4. 12 Tedavi öncesi ve sonrası Fe elementi için konsantrasyon değişimi.....	37
Şekil 4. 13 Tedavi öncesi ve sonrası Cu elementi için konsantrasyon değişimi	38
Şekil 4. 14 Tedavi öncesi ve sonrası Mg elementi için konsantrasyon değişimi	38
Şekil 4. 15 Tedavi öncesi ve sonrası Zn elementi için konsantrasyon değişimi.....	39
Şekil 4. 16 Tedavi öncesi ve sonrası As elementi için konsantrasyon değişimi.....	39
Şekil 4. 17 Tedavi öncesi ve sonrası Si elementi için konsantrasyon değişimi.....	40
Şekil 4. 18 Tedavi öncesi ve sonrası Cr elementi için konsantrasyon değişimi	40
Şekil 4. 19 Tedavi öncesi ve sonrası Mn elementi için konsantrasyon değişimi	41
Şekil 4. 20 Tedavi öncesi ve sonrası Se elementi için konsantrasyon değişimi.....	41
Şekil 4. 21 Tedavi öncesi ve sonrası B elementi için konsantrasyon değişimi	42
Şekil 4. 22 Tedavi öncesi ve sonrası Co elementi için konsantrasyon değişimi	42
Şekil 4. 23 Tedavi öncesi bakır konsantrasyonunun elektron yoğunluğu değişimi.....	43
Şekil 4. 24 Tedavi öncesi bakır konsantrasyonunun elektron yoğunluğu değişimi.....	43

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1 Eser elementlerin standart değerleri.....	29
Çizelge 4.2 Tedavi öncesi serum örneklerindeki bazı minerallerin konsantrasyon ve elektron yoğunlukları.....	34
Çizelge 4.3 Tedavi sonrası serum örneklerindeki bazı minerallerin konsantrasyon ve elektron yoğunlukları.....	35
Çizelge 4.4 Kontrol gruplarından alınan örneklerdeki bazı minerallerin konsantrasyonları.....	36

**TİROİD KANSERLİ HASTALARDAN ALINAN KAN ÖRNEKLERİNDEKİ BAZI
MİNERALLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FOTON-ATOMİK
PARAMETLERİNİN TAYİNİ**

Begüm BALKAN

Fizik Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Orhan İÇELLİ

Tiroid kanser insidansı bugün tüm dünyada artmakta olup. bunun arkasında yatan neden tam olarak belli değildir. Tanı yöntemlerindeki gelişme ve tiroid kanserlerinde gerçek sayısal artış bu duruma neden olarak öne sürülmektedir. Bu çalışmada, Tiroid kanserli hastaların kan serumlarından elde edilen bazı minerallerin ICP-OES ile analizleri yapıp konsantrasyonları elde edildi. Yapacağımız analiz ile kan serumu örneklerinde radyoaktif tedavisi sonrası meydana gelen yapısal değişiklikler incelenmiştir. Daha sonra ZXCOM programı ile elektron yoğunluklarına bakılarak tedavi öncesi, tedavi sonrası arasındaki farklılıklar incelendi.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, elektron yoğunluğu, kan

ABSTRACT

EVALUATION OF SOME MINERALS IN BLOOD SAMPLES FROM THYROID CANCER PATIENTS. AND THE DETERMINATION OF PHOTON- ATOMIC PARAMETERS

Begum BALKAN
Department of Physics
MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Orhan ICELLI

Thyroid cancer incidence rates have been increasing worldwide but the reason behind this is unclear. Both the increasing use of diagnostic technologies allowing the detection of thyroid cancer and a true increase in thyroid cancer incidence have been proposed. In this study, patients with thyroid cancer from blood serum of some minerals done by ICP-OES analysis of the concentration were obtained. We make structural changes occurring after radioiodine therapy in the blood serum samples were examined in this analysis. Then, by looking at the program ZXCOM electron density was examined differences between post-treatment and pre-treatment.

Keywords: Thyroid cancer, electron density, blood

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Kanser, ölüm nedenlerinin baş sıralarında yer alan karmaşık ve önemli bir hastalıktır. Kanser tedavisinde kullanılan geleneksel yöntemlerin yan etkileri, tedavinin başarısını ve etkinliğini azaltmaktadır. Erken teşhis, kanser tedavisinde önemli bir husustur. Geleneksel tanı yöntemleri ile kanserin erken evrelerde teşhis edilmesi güçtür. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumunun (IARC) 2030 yılı için öngörüsü, kanserin ölüm nedenleri arasında birinci sırada olacağı yönündedir. Yapılan bilimsel çalışmalarla kanserin teşhis oranı durmadan artarken kanser nedenli ölüm oranı hemen hemen sabit kalmaktadır [1]. Bu tablo, kanserin kazanılabilir bir savaş olması yönünde ümit vericidir. Kanser tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemlerin çeşitli dezavantajları, bu yöntemlerin etkinliğini azaltmaktadır. Eser elementleri vücudun işlevini düzgün yerine getirmesi için büyük öneme sahiptir. Bu yüzden, iz elementlerinin ortalama seviyelerindeki dengesizlikler biyolojik süreçleri etkileyebilir ve kanser. nörolojik rahatsızlıklar ve kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir [2], [3], [4]. Kanser tanı ve önlenmesi için çok fazla çaba harcanmaktadır. Kanser ve çevresel ışınlar arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Bu ışınlamaların düzeyinin kansere sebep olduğu görülmüştür [5]. Serum, kan örnekleri ve çeşitli kanser türlerinde manganez, bakır, demir, çinko, arsenik, nikel, krom, kadmiyum ve demir elementleri arasında korelasyon kurulmuştur [6]. Serum bakır düzeyinde ve serum çinko düzeyinde çeşitli kanser türleriyle korelasyon kurulmuştur. Magalova et al. mide ve kolorektal kanserli bireylerde serumdaki bakır düzeyinin arttığını göstermişlerdir [7]. Serumda ki bakır oranının meme kanseri ile bağlantılı olmadığını göstermişlerdir ve serumdaki çinko

düzeyinin meme kanserinde azaldığını gözlemlemişlerdir [7]. Ferrigno et al. Serumdaki bakır, çinko ve Cu/Zn oranına bakılarak akciğer kanseri içi öngörülerin olduğunu bildirdiler [8]. Eser elementlerin vivo ortamda birbirleri ile etkileşime girebilirler. Bu elementlerin emilimini, metabolizmasını ya da kullanımını etkileyebileceği gösterilmiştir [9]. Bu tez çalışmasında, bütün veriler ışığında tiroit kanserinin teşhis metoduna yeni bir yöntem kazandırılmıştır.

1.2 Tezin Amacı

Kanser tedavisinde çok fazla çalışma olmakla birlikte hala bu hastalığının çözümü noktasında bilim yetersiz kalmaktadır. Kanser kesin sebebi bilinmemektedir ancak kanser hastalığı için iki grup risk faktörü vardır. Bunlar değiştirilebilir faktörler ve değiştirilemeyen faktörlerdir. Değiştirilemeyen faktörler yaş, cinsiyet ve aile öyküsüdür. Değiştirilebilir faktörler ise çevresel etkenlerdir bunun birçok sebebi bulunmaktadır. Bunlardan bazıları sigara ve alkol kullanımı, radyasyona maruz kalma, bazı virüsler, kötü beslenme alışkanlığı, gıdalardaki katkı maddeleri, bazı kimyasal maddeler, hava kirliliğidir. Bu risk faktörlerinden biri veya daha fazlasına maruz kalmak bu kişide kesin kanser gelişeceğini göstermez, ama kansere yakalanma ihtimalini arttırır. Bu süreçlerde kanserin erken teşhisi de en büyük önemi taşımaktadır. Bunun için birçok metod bulunmakla birlikte kan testleri ile teşhise gitmek en çok üzerinde durulmak istenen yöntemdir. Bu çalışmada kan serumunda bulunan bazı minerallerin elektron yoğunluğu farklılıklarını tayin ederek kanserin erken tanısında vücuda hiçbir zararı olmayan bir metodun sunulması amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

Kanserin tanısı yapılırken vücutta sağlam doku ve hücrelere zarar vermeden yapılması için kan testlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Literatüre bakıldığında kandaki eser elementlerin vücudun işleyiş fonksiyonunda bize işaretler verdiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada (Dilshad ve Nora A. [10]) 256 kolon kanserli hastada yaptıkları çalışmada Ca, Cu, Fe, Zn elementleri üzerine yaptıkları çalışmada bu hastalardaki elementlerin değişimini incelemişler ve belirgin sonuçlara ulaşmışlardır. Sadece kandaki minerallerin değişimini inceleyerek kanserin teşhisine varmak düşüncesi ile bu tez çalışması hazırlanmıştır.

MİNERALLER VE BİYOFİZİK

2.1 Mineraller İle İlgili Biyofizik Çalışmalarının Tarihi Gelişimi

Yüzyılımızda ortaya çıkmış bir bilim dalı olan biyofizik, “canlı varlıkların incelenmesinde fiziğin uygulanması” veya kısaca “canlı organizmaların fiziği” şeklinde tanımlanabilmektedir. Tanıma göre, biyofiziğin konu maddesi biyolojinin konu maddesi ile aynıdır ve bu yanı ile fizikten çok biyolojiye yakındır. Metodoloji bakımından ise, biyolojinin problemlerine fizik açısından yaklaşması, fiziğin deney yöntemlerini kullanması ve olayları fiziğin kavram, ilke ve yasaları ile açıklamaya çalışması nedenleri ie fiziğe daha yakındı [11].

Blim adamları, fiziksel düşünce ve yöntemleri biyolojinin sorunlarına her zaman uygulamışlardır. 19.yy sonlarına kadar bilim her ne kadar astronomi, fizik, kimya, biyoloji, psikoloji gibi dallara ayrılmışsa da, bir bilim adamı çok değişik alanlarda bilime katkıda bulunabiliyordu. Bilimsel bilgi birikiminin günümüze göre çok sınırlı olduğu bu dönemlerde, her alanda ürün vermiş bilim adamlarının çoğu aynı zamanda tıp öğrenimi görmüş ve tabiplik mesleğini de yürütmüşlerdir. Matematik, fizik, kimya, biyoloji ve tıp kültürlerinin hepsine birden sahip olan bu doğa bilimcileri, biyofizik adlı disiplinin anlamsız olacağı bu dönemlerde, bugün tanımladığımız anlamda aynı zamanda birer biyofizikçi sayılabilirler [11].

Ünlü Türk hekim-eczacı- bilgini İbn-i Sina (980-1037). henüz 18 yaşında iken çağının tüm bilimsel bilgilerini özümlemiş, tabiplik mesleğini yürütmenin yanı sıra bilimin değişik alanlarına katkıda bulunmuştur. Bugünkü anlamı ile bilimsel yöntemin kurucusu olarak

kabul edilen Galileo Galilei (1564-1642), tıp öğrenimi gördükten sonra matematik profesörlüğü yapmıştır. Fiziğe birçok katkısı yanında, kendi nabzını bir saat gibi kullanarak bir katedralde salınan lambanın periyodunun genliğinden bağımsız olduğunu bulmuştur. Galileo'den etkilenen çağdaşı Sanctorius (1561-1636), yine tıp öğrenimi görmüştür ve tıpta nicel ölçümlerin ilk başlatıcısı sayılır. Galileo tarafından bulunan sarkaç ve termometreyi klinik uygulamaya sokmuştur. Aslen İngiliz olan Luigi Galvani (1737-1798) farklı iki metalle değmede bulunan kurbağa kasında kasılmalar gözlemiş, biyoelektrik olayların varlığını ilk kez ortaya çıkarmıştır. İngiliz Thomas Young (1773-1829) tıp öğrenimini görmüş, ancak geçimini hem fizik profesörlüğü hem de tabiplik yaparak sağlamıştır. Renkli görme ile ilgili bir teori kuran Young, kendi geliştirdiği ışığın dalga teorisini kandaki hücre çaplarını ölçmede kullanmış, esneklikle ilgili çalışmaları ile damardaki pulslu akışı anlamaya çalışmıştır. Fransız tabip Jean-Leonard-Marie Poiseuille (1797-1869), damarlarda viskos akış yasalarını bulmuştur. Alman fizyolog Adolf Fick (1829-1901), difüzyon yasalarını bulmuş, kan akışını ve miktarını ölçmek için seyreltme tekniğini geliştirmiştir. Julius Robert Mayer (1814-1878) cerrah olarak çalışırken ısı, iş ve fizyolojik süreçler arasında bir ilişki olduğunu anlamış ve fiziğin en önemli ilkelerinden birini, enerjinin korunumu ilkesini ilk olarak önermiştir [11].

Herman Ludwig Ferdinand von Helmholtz (1821-1894). bilimin her dalında otorite olan bilim adamıdır. Fiziğe, kimyaya, biyolojiye, tıbbı çok önemli katkıları olan Helmholtz, gelmiş geçmiş en büyük biyofizikçi sayılmaktadır. Kas kasılmasını incelemiş, sinirde iletim hızını ilk olarak ölçmüş, oftalmoskopu bulmuş, renkli görmeyi ve işitmeyi açıklamak için teoriler geliştirmiştir [11].

Bilimsel bilgi birikimi yüzyılımızın başlarında temel ilkeleri ile de olsa, tek bir beynin kapsayabileceği sınırların dışına taşmış, atom incelemelerini daha ilgi çekici bulan fizikçiler organik dünyadan tamamen uzaklaşmaya başlamışlardır. Özelleşme ve uzmanlaşmanın hakim olduğu bu süreçte bilim dalları arasındaki ilişkiler de giderek kopmaya başlamıştır. Günümüzde binin üzerinde bilim dalından söz edilmektedir. Özelleşme süreci bilimlerin metodolojisine de yansımış, bir hücrenin davranışları tamamen moleküllerinin davranışlarına, moleküllerin davranışları da atomlarının davranışlarına indirgenmeye çalışılmıştır [11].

Canlı varlıkların yapı ve işlevleri karmaşık bir yapıya sahip olduğu için birçok disiplinin bir araya gelmesi ile incelenmektedir. Bilimlerin özelleşme süreci içinde, bir biyoloji ve tıp disiplini olan fizyoloji canlılık işlevlerini açıklamada yalnız başına yetersiz kalınca önce kimya disiplininden yardım gerekmiş ve biyokimya adlı bir disiplin doğmuştur. Zamanla biyokimyanın da yetersiz kaldığı bazı biyolojik olayları açıklamak için bu kez fizikten yardım gerekmiş ve biyofizik adlı bir disiplin doğmuştur. Böylece, uzun süre ayrı ayrı çalışılan fizik-biyoloji-tıp etkileşimi 1930 larda kurulmuştur. Biyofizikçiler, fiziksel yöntemleri kullanarak, biyomolekül incelemelerine başlamış, biyoelektrik ve elektrofizyoloji alanlarında fiziğin önemli katkıları yeniden artmaya başlamıştır.

Biyofiziğin temel amacı biyolojiye veya tıba yalnızca fiziksel araç veya yöntem vermek değildir. Biyofizikle, canlı organizmalarla ilgili problemleri fizik kavramları ile formüle etmek ve fiziğin yasalarını kullanarak çözmeye çalışmaktır. Tıp ve biyolojinin uygulamalı dalları ile fiziksel disiplinler arasında köprüler kuran klinik biyofizik, medikal biyofizik, biyomedikal mühendislik vb.adlarla anılan çeşitli disiplinlerde vardır.

Günümüzde herhangi bir doğa olayı birçok bilim dalınca inceleme konusu edilmektedir. Örneğin bir hücreyi ele aldığımızda, her ne kadar yalnızca bu doğa parçasını inceleme konusu edinmiş olan sitoloji adlı bir bilim dalı var ise de, aynı doğa parçası biyoloji, histoloji, fizyoloji, farmokoloji, biyokimya, biyofizik vb. birçok bilim dalında ilgi alanına girmektedir.

Biyofizik, bütünleyici bir disiplin olarak birçok özel bilim dalının özelleşmiş bilgilerini gerektirir. Örneğin bir görme olayını başından sonuna kavrayabilmek için, geometrik optikten, spektrokopiye, kuantum fizik ve kimyasına, fizyoloji, psikoloji, nörofizyoloji, elektronik vb. birçok özel alan bilgisi gerekir.

2.2 Kanın Yapısı ve Mineraller

2.2.1 Kanın yapısı ve özellikleri

Özgül ağırlığı 1.055-1.065 olan kan, sulu ortamda hareket halindeki özelleşmiş hücrelerden oluşur (Tunçel 1991. [12]). Kanın görevleri; birçok maddenin taşınması (O_2 , CO_2 , besinler, vitaminler, elektrolitler, metabolizma ürünleri gibi). Homeostaz, tamponlama, sinyal taşınması (hormonlar), vücudun yabancı molekül ve hücrelerden

korunması, onkotik basıncın düzenlenmesi, suda çözünmeyen maddelerin taşınması, pıhtılaşma (hemostaz), fibrinoliz, bazı maddelerin böbrekten atılmasını engelleme şeklinde özetlenebilmektedir (Onat 2002, [13]). Viskozitesi sudan 5-6 kat fazladır. Alınan kana antikoagülan eklenerek santrifüj edilince üstteki berrak sıvı fibrinojen içeren plazmadır. Antikoagülan eklenmeden kanın bekletilmesi sonucu hücresel elemanlar koagüle olmakta ve üstte sarı berrak sıvı olan serum kalmaktadır. Sarı rengi safra pigmenti olan bilirubin ile karotenoidlerden ileri gelen serumda fibrinojen ve pıhtılaşmada etkili faktörler bulunmamaktadır. Pıhtı, hücresel elemanlar içeren fibrin ağıdır. Hacim olarak yetişkin vücut ağırlığının % 8 kadarını oluşturan kanın miktarı 5-6 litredir. İnfantlarda yetişkinlere göre kan/vücut ağırlığı oranı daha fazladır. Bir litre kan erkekte 0.46L, kadında 0.41L şekilli eleman içermektedir. Hücresel elemanlar kanın % 40-45 kadarını oluşturmaktadır.

2.2.2 Hücresel Elemanlar

Kanın hücresel elemanları eritrositler (kırmızı kan hücreleri), lökositler (beyaz kan hücreleri) ve trombositlerdir. Lökositler granülosit, monosit ve lenfositlerden oluşmaktadır. Yapı, fonksiyon ve sentez edildikleri yerler bakımından farklılık gösteren kan hücrelerinin değişik biyolojik fonksiyon ve metabolik karakteristikleri bulunmaktadır. Lökositler çekirdek, mitokondri, ribozom ve lizozomlar içerdikleri için protein ve lipid sentezleyebilmektedirler. Enerji gereksinimleri fazladır ve sitrat döngüsünden sağlanmaktadır. Çekirdek, mitokondri ve ribozom bulunmayan olgun eritrositlerin ise biyosentez yetenekleri yoktur. Kemik iliğinden kana salındıktan sonra geriye dönüşümleri bulunmamakta. biyosentez kapasiteleri olmadığı için 120 günde yaşlanmaktadır.

Kan, toplam hacminin %50 kadarını oluşturan hücresel elemanlarla elektrolit ve elektrolit olmayan diğer bazı maddeleri içeren sulu çözeltidir. Kan santrifüjle hücreler ve plazma şeklinde iki bileşenine ayrılabilir. Alyuvar dışındaki hücreler toplam hücrelerin ancak 1/600'ü kadardır. Kan pıhtılaşmaya bırakılırsa üçüncü bir alt bileşeni serum ortaya çıkar. Serum, içerik bakımından plazma ile aynıdır yalnızca pıhtılaşmayı sağlayan kollidal bir protein olan fibrinojeni yoktur.

2.2.3 Plazma ve Serum

Plazma ağırlıkça %90 su, %7 plazma proteinleri, %1 organik maddelerden oluşur. Plazmanın osmotik basıncı yaklaşık 800 kPa (6000 mm Hg; 8 atm) kadardır. Kılcal damarların zarları suya olduğu kadar elektrolitlere ve şeker gibi küçük organik moleküllere de geçirgen, yalnızca iri protein moleküllerine geçirgen değildir. Su geçişinde rolü olan osmotik basınç bu nedenle yalnız plazma proteinlerinden kaynaklanan kolloidal osmotik basınçtır ve yalnızca 3.3 kPa (25 mmHg) kadardır. Serumun inorganik içeriği plazmadan düşüktür. İyon konsantrasyonları özel hormonal ve diğer geribesleme mekanizmaları ile çok dar aralıkta kontrol edilir.

2.3 Tiroit Kanseri ve Oluşum Süreci

Kanser, kendini göstermesi, gelişimi ve sonuçları her hastada farklılık gösteren karmaşık bir hastalıktır. Aynı karmaşıklık ve varyasyonlar hücresel ve moleküler düzeyde de farkedilir. Kanser, hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmalarına, immün sistemin gözetiminden kaçmalarına ve nihai olarak da uzaktaki dokuları da istila ederek metastazlar oluşturmalarına yol açan metabolik ve davranışsal değişiklikler geçirdikleri, çok basamaklı bir süreçtir [14].

Bu değişiklikler hücre çoğalmasını ve ömrünü, komşu hücrelerle ilişkileri ve immün sistemden kaçma kapasitesini kontrol eden genetik programlardaki değişimlerin birikmesiyle ortaya çıkar. Bu süreç, regülasyonu bozulmuş, normal hücre büyümesini ve davranışını denetleyen kurallara uymadıkları için “asi” olarak nitelendirilebilecek hücrelerden oluşan bir kitlenin oluşumuna neden olur. Böylesi bir kitle uzun bir süre asemptomatik olabilir. Bununla birlikte, sonunda büyüyerek fizyolojik işlevleri altüst edecek kitlenin yerine ve büyüklüğüne bağlı olarak çok sayıda semptoma ve kanser hücrelerinin organizma içinde yayılmasına yol açacaktır.

2.4 Kanser Belirteci Olan Kan Dokudaki Mineraller

2.4.1 Mineraller ve Kanser

İnsan ve hayvan organizmasında varlığı tespit edilebilen çok sayıda kimyasal elementten yaklaşık 26'sının hayat için önemli olduğu kabul edilmekte ve henüz fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmese de her geçen gün bunlara yenileri eklenmektedir. Bunlardan dördü (C,H,O ve N) temel elementler olup canlı organizmaların kuruluşuna iştirak eder ve mineral madde olarak dikkate alınmazlar. Kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor, magnezyum ve kükürt makroelementler olarak adlandırılırlar ve C.H.O ve N ile birlikte canlı organizmaların % 99 undan fazlasını oluştururlar. Demir, iyot, bakır, mangan, çinko, kobalt, molibden, selenyum ise mikroelementler (ya da iz elementler) olarak sınıflandırılır. Toplam bu 15 mineral element besinsel olarak ruminantlar için esansiyeldir. Son yıllarda bunlara F, B, Cr, Si, Sn, V eklenmiştir. Organizmada bulunan minerallerin çoğu doğada da en yaygın olarak mevcut maddelerdir. Özellikle deniz suyu ile stoplazma arasındaki mineral bileşimi yönünden yakınlık görülmektedir. Canlı organizmada organik yapıya katılan C, H, O, N ile birlikte Ca, P, Mg, K, Na, Cl, S, Fe, Cu, Co, Zn, Mn, Cr, Mo, F, Se, I, B, As, Br, Si, Ni, Al gibi elementlerin bulunduğu değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Yukarıdaki elementlerden ilk yedisi yani Ca, P, Mg, K, Na, Cl, S, diğerlerine göre daha büyük miktarlarda bulunurlar. Organizmada kanda % mg düzeyindedirler. Onun için bu elementlere makro elementler (= major elementler. = plastik elementler) denir. Daha sonra gelen Fe, Cu, Co, Zn, Mn, Mo, F, Se ve I diğerlerine nazaran daha az miktarlarda bulunurlar. Kandaki konsantrasyonları % µg düzeyindedir. Bu elementlerde iz elementler (=Minor elementler, = katalitik elementler, = oligoelementler) denir. Bunlar daha çok enzim, hormon ve vitaminlere bağlı olarak görev yaparlar.

2.4.2 Kan Dokudaki Mineraller ve Kanser

Eser elementler insan sağlığı ve hastalıklarda önemli bir rol oynar. Cd gibi bazıları gerekli değildirler fakat diğerleri normal metabolizma fonksiyonlarının devamı için gereklidirler. Bu elementler hücre ve dokuların farklı metabolik yollarında görev alırlar. Gerekli ve gerekli olmayan eser elementlerin her biri hücre, doku ve sıvılar içerisinde yüksek

miktarlarda bulunurlarsa toksik olabilirler. Yapılan bir çalışmada [6]. beş hafta suresince radyoterapi alan akciğer kanserli hastaların kan plazmaları içerisindeki eser element seviyelerindeki değişim belirlendi. Plazma içindeki eser elementlerin lm EDS kullanılarak gerçekleştirilmiş ve sonuçta, kontrollerle karşılaştırıldığı zaman tüm hastalarda maruziyet suresine bağlı olarak eser element seviyelerinde önemli bir değişim gözlendiği ortaya koyulmuştur. Radyoterapi suresince hastaların plazmalarında ki Na, Mg, Ca, Se, Rb ve Mo seviyeleri oldukça azaldığı görülmüştür. Fakat, Al, S, V, Fe, Cu, Ar, Cd, Co, Mn, Hg ve Pb seviyeleri ise bir artış göstermiştir. Diğer bir ifadeyle, toksik elementlerin seviyelerinde radyasyon ile ilişkili bir artış, gerekli eser elementlerin seviyelerinde ise bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca, kontrollerle karşılaştırıldığı zaman kanser hastalarında radyoterapi öncesinde plazmadaki toksik eser elementlerin seviyeleri daha yüksek olduğu ve farklar istatistiksel olarak önemli olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, radyoterapi kanser hücreleri üzerinde öldürücü bir etkiye sahiptir, fakat iz elementler gibi hücreler için hayati öneme sahip substratlar üzerinde de bazı toksik etkilere sebep olabileceği görülmüştür. Eser elementleri vücudun işlevini tam olarak yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Bu yüzden, iz elementlerinin ortalama seviyelerindeki dengesizlikler biyolojik süreçleri etkileyebilir ve kanser, nörolojik rahatsızlıklar ve kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir [2], [3], [4]. Kanser tanı ve önlenmesi için çok fazla çaba harcanmaktadır. Kanser ve çevresel işınlar arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Bu işınlamaların düzeyinin kansere sebep olduğu görülmüştür [5]. Serum, kan örnekleri ve çeşitli kanser türlerinde manganez, bakır, demir, çinko, arsenik, nikel, krom, kadmiyum ve demir elementleri arasında korelasyon kurulmuştur [6]. Serum bakır düzeyinde ve serum çinko düzeyinde çeşitli kanser türleriyle korelasyon kurulmuştur. Magalova et al. [7]' de mide ve kolorektal kanserli bireylerde serumdaki bakır düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Serumda ki bakır oranının meme kanseri ile bağlantılı olmadığını göstermişlerdir, ve serumdaki çinko düzeyinin meme kanserinde azaldığını gözlemlemişlerdir [7]. Ferrigno et al. Serumdaki bakır, çinko ve Cu/Zn oranına bakılarak akciğer kanseri içi öngörülerin olduğunu bildirdiler [8]. Eser elementlerin vivo ortamda birbirleri ile etkileşime girebilirler. Bu elementlerin emilimini, metabolizmasını, ya da kullanımını etkileyebileceği gösterilmiştir [9].

RADYASYON VE DOKU ETKİLEŞİMLERİ

3.1 Radyasyonun Özellikleri

Işınlar kendi cinslerine göre az ya da çok enerji içerirler ve zaman zaman tanecik, zaman zaman ise elektromanyetik dalga özelliği gösterirler. Işınların enerjisi yüksek olduğunda, bunlar maddenin yapısındaki atom ve moleküllere girerek enerjilerini iyon çifti (örneğin bir gama fotonunun havadaki bir azot atomunun dış yörüngesinden bir elektron koparması sonucu ortaya çıkan serbest elektron ve bir elektronu eksik olan azot iyonu ikilisi) oluşturarak maddeye aktarırlar. Bu yüksek hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalgalar biçiminde taşınan enerjiye “radyasyon” denir. Bu parçacıkların enerji miktarına “radyasyon dozu” denir.

Bir elementin atom çekirdeklerinde aynı sayıda proton ve farklı sayıda nötron bulunduğunda, bir çeşit atomlar o elementin izotopları adını alırlar. Çekirdeklerindeki nötron fazlalığı sonucu izotopların çoğu kararsız olduklarından ve bunun sonucu olarak bozunarak başka izotoplara dönüştüklerinden bu çeşit maddelere “radyoaktif madde” denir. Bir atomdan elektronların koparılmasına ise “iyonizasyon” denir. İyonizasyon, radyoaktif elementlerin bozunduğunda oluşan radyasyonun kendine özgü bir özelliğidir. Bu radyasyonlar maddeler ile etkileştiklerinde, malzeme atomlarının elektronlarını atomdan koparmaya yetecek miktarda enerjiye sahiptirler. Bu etki, iyonlaştırıcı radyasyonların sağlık için zararlı olduklarını açıklayan sebeptir ve radyasyonun saptanabilmesini sağlar.

3.2 Bazı Radyoaktif Elementler

Radyoaktif denilen bazı cisimlerin kendiliklerinden parçalanmaları sonucu çevrelerine ışınlar yayması olayına *radyoaktiflik* denir. Bir radyoaktif çekirdeğin kendiliğinden bir başka çekirdeğe dönüşmesi olayına parçalanma, yapay olarak bir çekirdekten başka bir çekirdek elde edilmesi olayına da transmütasyon denir.

Radyoaktiflik 1896'da Henri Becquerel tarafından keşfedilmiştir. Bu keşif fizikokimya bilimlerinin en önemlisi olarak kabul edilir. Atomun yapısı, izotopluk kavramı bazı atom çekirdeklerinin birer büyük enerji kaynağı olduğu ve bu alandaki daha pek çok yenilik bu keşiften sonra gerçekleştirilmiştir. 1898'de M.S. Curie yaptığı deneyler ile radyoaktif ışınların varlıklarını kanıtlamış. 1903'te Pierre Curie kalörimetrik ölçümlerle radyumun bir gramının saatte 140 kalori verdiğini bulmuştur.

3.2.1 Radyoaktif Maddelerin Yayıdıkları Çeşitli Işınlar

Radyonüklidlerin yaydıkları ışın türleri temelde üç cinstir. Bunlar alfa, beta ve gama ışınlarıdır. Curie doktora tez çalışmasında bu ışınları incelemiştir. Çalışmasında kalın kurşun blokun ortasında ince bir delik açmış, deliğin bir ucuna ince film diğer ucuna da radyum yerleştirmiş ve bu düzeneğin karanlık bir ortamda muhafaza etmiştir. Çalışmasının sonunda film üzerinde çeşitli izlerin oluştuğunu görmüş bu izlerin radyumun yaydığı radyasyondan ileri geldiğini bulmuştur. Işınları manyetik alanda incelemiş, alfa ışınlarının sola saptığını, beta ışınlarının sağa saptığını ve gama ışınlarının sapmadan ilerlediğini belirlemiştir. Curie ve diğer bilim adamlarının çalışmalarında bir radyoaktif maddenin alfa, beta ve gama ışınlarından birini veya birden fazlasını yaydığı anlaşılmıştır. Çok az radyonüklid hem alfa hemde beta yayarak bozunur. Radyoaktif bozunmalar genellikle bir beta veya bir alfa bozunması şeklinde olur. Her iki durumda da gama ışınları ardışık reaksiyonlar sonucunda yayılır. Sadece alfa ya da sadece beta yayarak bozunan radyonüklidler saf alfa ya da saf beta yayıcıları olarak adlandırılır.

Her radyoaktif bozunmadan sonra yeni bir çekirdek oluşur. Bu ya stabil ya da bozunmaya hazır başka çekirdektir. Bozunan çekirdek sayısı zamanla azalır. Bu azalma zamana göre exponansiyel olarak değişir. Yani her bozunmadan sonra kalan çekirdek zaman ilerledikçe lineer değişim göstermez. Ayrıca radyoaktif bozunma tesadüfi olarak gelişir. Hangi çekirdeğin ne zaman bozunmaya uğraacağı önceden bilinemez. Ancak ihtimal

hesapları ile ne kadar sürede ne kadar çekirdeğin bozunmaya uğrayacağı hesap edilebilir. Radyoaktif bozunma üzerinde sıcaklık, basınç gibi fiziksel faktörlerin ve kimyasal olayların kesinlikle etkili olmadığı gösterilmiştir.

Bozunmaya uğrayan çekirdek ara ürün, bununda bozunmasıyla oluşan çekirdek kız ürün olarak adlandırılır. Çoğu durumda kız çekirdek de kararsızdır ve bu da parçalanmaya uğrar. Radyoaktif parçalanma kendiliğinden olur. Hangi çekirdeğin ne zaman parçalanacağı tam olarak bilinemez. Radyoaktif parçalanma sırasında çevreye nükleer enerji salınımı olur. Parçalanma sırasında dışarıya salınan enerjiye transisyon enerjisi denir. Bu enerji partikül veya foton şeklinde olabilir. Salınan enerjinin çoğunluğu kütlenin enerjiye dönüşmüş halidir. Çekirdekten dışarı salınan enerjinin çoğunluğu partiküler tipte ise, kız ürünün atom ağırlığı azalmış olur. Böylece radyoaktif parçalanma, nükleer enerjinin bir başka şekle dönüşümünden ibaret olmayıp, aynı zamanda kütlenin enerjiye dönüşmesi anlamına gelir.

Her radyoaktif çekirdek bir karakteristik özellik taşır. Bu radyoaktif özellikler radyoaktif parçalanma çeşidi, emisyonların tipi, transisyon enerjisi ve çekirdeğin ortalama ömrünü belirler. Bu temel özellikler aynı çekirdeğin farklı türevlerinde bulunur. Bu nedenle aynı elementin yukarıda belirtilen özelliklerini taşıyan türevleri radyoizotop olarak adlandırılır. Örneğin iyot elementinin izotoplarından olan ^{123}I ve ^{131}I gibi. Farklı elementlere ait çekirdekler bir arada telafuz edilirken radyonüklid terimi kullanılır. Örneğin her ikisi de radyoaktif fakat farklı elementlere ait olan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ve ^{131}I bir arada radyonüklidler olarak ifade edilir [15].

3.2.2 Kanser Tedavilerinde Kullanılan Radyoaktif Elementler

Radyofarmasötikler, insanlarda teşhis ve tedavi amacıyla kullanılmak üzere hazırlanan ve bileşiminde radyoaktif çekirdek içeren organik veya anorganik maddelerdir. Radyofarmasötikler, radyoaktif atomların molekül yapısı içine girmeleri veya yer değiştirmeleri ile hazırlanırlar. Bu işleme işaretleme denir. Nükleer Tıpta radyofarmasötiklerin hemen hemen % 95 i teşhis, geri kalanı ise tedavi amacıyla kullanılır. İnsanlara verildikleri için steril, pirojensiz olmalıdırlar ve konvansiyonel ilaç için gerekli kalite kontrollerinin tümünü yerine getirmek zorundadırlar [16]. Nükleer Tıp hızlı, ağrısız ve pek çok yöneme göre bazı hastalıkları önceden gösterebilen görüntülemenin

kullanıldığı bir alandır. Başta tiroid hastalıkları olmak üzere bazı tümörler ve enflamatuarlı hastalıklarda ve kemikleri tutan kanserlerde tedavi amaçlı radyoaktif madde uygulamaları yapılmaktadır [16].

Radyoaktif maddeler ışıma yaparak belli bir yarı ömür kuralı uyarınca sürekli azalma gösterirler. Ayrıca vücuttan idrarla ve barsaklar yoluyla da atılmaktadırlar. Her maddenin farklı bir yarı ömrü olduğundan bunların vücuttan kaybedilmeleri de farklı farklıdır. Hastaya verilen radyoaktif maddeye göre ne kadar süreyle ve nelere dikkat edilmesi gerektiği hakkında bilgi verilmektedir. Nükleer Tıpta en sık kullanılan radyoaktif madde Teknesyum olup fiziksel yarı ömrü 6 saattir. Genellikle enjeksiyonla verilen Teknesyum'un tamamı pratik olarak 24 saatte vücuttan atılır. Eğer İyot-131 kullanılıyorsa vücuttan tamamen temizlenmesi için pratik olarak 1 ay geçmelidir. Galyum-67. Talyum-201 gibi radyoaktif maddeler de pratik olarak 12-13 günde vücuttan atılırlar [16].

Nükleer Tıpta aşağıda belirtilen teşhis ve tedavilerde hastalara belirli aktivitelerde radyoizotop (Radyofarmasötik) uygulanır.

Radyofarmasötikler;

1. İlgili organın yeri ve morfolojik yapısını saptamak.
2. Organa ait hücrelerin ömürlerini belirlemek.
3. Organın veya kanın hacmini belirlemek.
4. Organda bir tümör veya kist bulunup bulunmadığını araştırmak.
5. Organa ait faaliyetlerin kontrolünü yapmak.
6. Organın ameliyattan önceki ve sonraki durumunu incelemek.
7. Organdaki doku kayıpları, infarktlar, nekrozlar ve abseleri anlamak.
8. Organda bulunması muhtemel olan yer değiştirme, eksiklik, durum değiştirme ters dönme gibi durumları tesbit etmek.
9. Herhangi bir tümöral dokuyu tedavi etmek.
10. Herhangi bir metastatik oluşumun önlenmesi konularında yararlanılmaktadır.

Radyofarmasötiklerin %95'i teşhis amacı ile %5'i tedavi amacı ile kullanılmaktadır. % 5 oranında tedavide kullanılan radyonüklidlerin tedavi çeşitleri aşağıda sıralanmıştır.

Radyonüklidik Tedavide Kullanılan Ajanlar:

- Elementel (1-131. P-32. Sr-89)
- Metabolik Ajanlar(I-131 MIBG)
- Antikorlar
- Kemik görüntüleme şelatları
- Biyo-indirgeyici ajanlar
- İşaretli hücreler
- Lipozomlar, niozomlar, mikroküreler, nanopartiküller
- Uygulama Alanları:
- Vasküler blokaj
- Vücut kavitelerine direkt uygulama

Radyonüklidik Tedavinin önemli avantajları vardır [17];

- Sistemik olarak uygulandığı için hastalık tutulumu olan tüm alanlara etkilidir
- Selektif absorpsiyon nedeniyle normal doku dozu düşüktür
- Non-invazifdir
- Orta ve uzun vadeli yan etkileri minimal düzeydedir.

•Tümördeki uptake tedavi öncesi belirlenebilir. Böylece toksisite azalır ve terapötik oran artar.

Radyonüklidik Tedavinin uygulandığı alanların sınıflandırılması [17]:

1. Tiroid Hastalıklarında Radyoaktif İyot Tedavisi
2. Metastatik Kemik Ağrılarında Radyonüklidik Tedavi
3. Noro-endokrin Tümörlerin Radyonüklidik Tedavi
4. İşaretli Antikorla Tedavi
5. İntra-Kaviter Radyokolloid Tedavi

6. Radyasyon Sinovektomi

7. İntra-Arteryel Radyoaktif Partiküllerle Tedavi

8. Myeloproliferatif Hastalıklarda Radyonüklidik Tedavi

3.2.3 Tiroid Hastalıklarında Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot fiziksel yarı ömrü 8 gün olan, beta partikül ve gama radyasyonu yayan bir radyonükliddir. I-131 tarafından salınan beta partikülünün ortalama enerjisi 192 kilo elektron volt (keV) olup doku içinde en fazla 2 mm yol alır. Beta partikülleri hücrelerin DNA'sını bozarak hücre ölümüne neden olur. Gama enerjisi ise 364 keV olup sintigrafik görüntülemeye olanak tanır. Folliküler hücrelerden köken alan tiroid malignansileri genellikle NIS (sodyum/iyot symporter) eksprese ettikleri için çoğunlukla radyoiyot uptake'i gösterirler. Ablasyon, total ya da totale yakın tiroidektomiden sonra geriye kalan bakiye tiroid dokusunun profilaktik amaçla I-131 ile ortadan kaldırılmasıdır. Cerrahiden sonra çok fazla miktarda bakiye tiroid dokusu kalmışsa tamamlayıcı cerrahi düşünülmelidir. Aksi halde bakiye dokunun ablasyonu için daha yüksek dozlarda radyoiyot kullanılması gerekir ki bu da komplikasyon oranını arttırabilir. Radyoiyot (I-131) ile tiroit kanseri tedavisinde total tiroitektomi sonrası tiroit kanseri dokusunun ve varsa tiroit kanseri metastazlarının yok edilmesi amaçlanır. Radyoiyot ablasyonu için tiroitektomiden sonra 6-8 hafta beklenilir. Tedaviden sonra hasta doktor kontrolünde ömür boyu tiroit hormonu kullanmalıdır. Kullanılacak ilacın belirlenmesi, dozu ve takibi nükleer tıp kontrolünde yapılır. Tiroit kanserlerinin en sık görülenleri ve ¹³¹I ile tedavi edilen grubu iyi differansiye tiroit kanseridir. İyi differansiye tiroit kanserlerinin %75 den fazlasını papiller kanserler oluşturur. Geri kalanları folliküler kanserlerdir. Ayrıca seyrek görülen medüller tiroit kanserleri de vardır. İyi differansiye tiroit kanserlerinin radyoiyot uygulandıktan sonra tedavi edilme olasılığı oldukça yüksektir. Bu tedavi genellikle 6 ay ara ile bazen iki kere ya da daha fazla sayıda uygulanmaktadır. Her tedavide 3700-11100 MBq (100-300 mCi) aktivite uygulanır. Radyoiyot tedavisi alan hastanın kusması durumunda radyasyon güvenliği ilkelerinin tamamı uygulanır. Tedavinin tekrar edilip edilmeyeceğine klinik olarak karar verilir. Tedavi sonrası hastanın bol sıvı alması ve sık idrar yapması istenir. Yüksek doz uygulamasının en önemli engeli kemik iliğinin maruz

kaldığı radyasyon dozudur. Kemik iliği için radyasyon dozu 2 Gy den fazla olmamalıdır. Diğer bir doz artırımını engelleyen faktör diffüz akciğer metastazlarının tedavisidir [15].

3.2.3.1 Hasta Hazırlığı

Hastanın aç olması gerekir. TSH düzeyinin ve tiroglobülin düzeylerinin yüksek olması gerekir. Ancak bu hormon düzeylerinin değerlendirilerek uygulanacak radyoyot miktarının belirlenmesi nükleer tıp uzmanının görev ve sorumluluğundadır. Hastanın iyot içeren yiyecek ve içeceklerden 1-3 hafta uzaklaştırılması gerekir [15]

3.2.3.2 Radyoyot Tedavi Odası

Radyoyot tedavisi bu amaca uygun özel donanımlı odalarda uygulanır. Tedavi odasının radyasyon korunma kurallarına uygun olarak dizayn edilmesi, sonra da Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'ndan (TAEK) lisans alınması gerekir. Odaların halkın kullanımına açık olan alt ve üst döşemeleri ile yan duvarlarının yeterli kalınlıkta kurşun ile kaplanması gerekir. Kurşun kalınlığı zırhlanacak tarafın kullanım amacına göre değişmekle birlikte yaklaşık 1 cm kalınlık önerilmektedir. 35 cm beton kalınlığı 1 cm kurşuna eşdeğer sayılmaktadır. Zırhlama hesaplarının denetimi TAEK tarafından denetlenir. Hastaya içirilen radyoyotun önemli bir miktar ile atılmaktadır [15].

3.3 Radyasyonun Canlı Dokularla Etkileşimi

Bu konu radyasyonla uzun süre uğraşan bir bilim kadını Bayan Curi'nin elinde kanser oluşmasıyla gündeme gelmiştir. Hiroşima sonrası ortaya çıkaran lösemi konunun yeniden gündeme gelmesini sağlamıştır. Haftalık 100 miliremin üstündeki dozlar kansere neden olabilmektedir. Buda haftalarca milyon bekerel mertebesinde radyasyon alınmasına denktir. Ergenlik çağına girenlerin kemik iliğine karşı olan hassasiyetine dikkat edilmelidir. İnsan vücudu gebelikte de ışınlara duyarlıdır. Oluşabilecek kanserlerden bazıları kan kanseri (lösemi, troid (salgı bezi) kanseri, kemik kanseridir.

Bilgisayarlı tomografiler çeşitli hastalıkların tanısında üç boyutlu görüntülerin elde edildiği bir radyolojik inceleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi incelemeleri sırasında kullanılan radyasyon dozları 10.6 mSv düzeyindedir. Bu değer bazentomografik incelemenin türüne bağlı olarak bir bilgisayarlı tomografi çekimi sırasında kişinin

aldığı radyasyon dozu 50 mSv düzeylerine kadar ulaşabilmektedir. Huang ve arkadaşları [18] tüm vücut PET/CT'nin yaydığı radyasyon dozu ile kanser arasında bir ilişki olabileceğini ileri sürmekte ve klinik açıdan zorunlu olmadıkça bu yönteme başvurulmamasını, zorunlu hallerde ise düşük radyasyon dozlarının tercih edilmesini önermektedirler [18]. Düşük doz radyasyon uygulamaları ile tiroid, göğüs, akciğer ve lösemi gibi kanserler arasında bir ilişki olabileceğini iddia eden çalışmalar da son yıllarda artış göstermektedir [19]. Grudzenski ve arkadaşları [20] bilgisayarlı tomografi uygulamaları sırasında periferik lenfositlerde radyasyon kaynaklı hasarlarda artış olduğunu ileri sürmekte ve bilgisayarlı tomografi ile yapılan kontrast çekimler sırasında yayılan düşük dozlu radyasyonların uzun süreli biyolojik etkilerinin kanser artışı ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağını ise bilinmediğini belirtmektedirler. Odman ve arkadaşları X ışınları ile kontrast çekim yapılanlar, radyasyon tedavisi görenler ve kronik olarak atomik enerji ile düşük düzeylerde radyasyonlara maruz kalan çalışanlarda radyasyon ile mezotelyoma riski arasında bir ilişki olup olmadığını epidemiyolojik olarak incelemişler. Genel nüfus incelendiğinde düşük bulunan mezotelyoma oranının, bu radyasyona maruz kalan bireylerde artış göstermesinin dikkat çekici olduğunu vurgulamaktadırlar. Dolayısıyla, teşhis veya tedavi amacıyla kullanılan iyonize radyasyonlar ile mezotelyoma oluşma riski arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Dedic ve Pranjić yaptıkları araştırmada [21], teşhis amaçlı kullanılan X ışınlarının akciğer kanseri için risk etkeni olabileceğini ileri sürmektedirler. Zorunlu olmadıkça tomografiye başvurulmamasının, bir başka deyişle tomografik inceleme gerektiren hastaların özenle seçilmesinin bu riski azaltacağını ifade eden araştırmacılar mümkün olduğunca alternatif teşhis metotlarına veya radyasyon dozunun önemli derecede düşük olduğu yöntemlere başvurulmasını önermektedirler ve bu yolla söz konusu kanser riskinin olabildiğince düşebileceğini belirtmektedirler.

Herfarth ve Palmer [22] radyasyon riski ve görüntüleme seçimi adlı makalelerinde kanser riski ile teşhis amaçlı kullanılan iyonize radyasyonlar arasında ilişkiye ilginin son yıllarda arttığını belirtmektedirler ve radyasyon uygulamalarında erişkinlerin yanı sıra özellikle gelişme çağındaki çocuklara maksimum özen gösterilmesinin zorunlu olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalıklarında başvuru amaçlı iyonlaştırıcı radyasyonun kümülatif etkilerinin özellikle gelişme çağındaki çocuklar için

son derece riskli olabileceği ileri sürülmektedir. Bu tür hastalıklarda radyasyon riskine maruz kalmanın ana kaynağının ise batin tomografisi olduğu vurgulanmaktadır. Karslı ve arkadaşlarının [23], Amerikalı 456 hekim arasında gerçekleştirdikleri çalışmalarında. hekimlerin büyük çoğunluğunun, radyolojik inceleme istenen hastaların veya yakınlarının radyoloji kliniklerince radyasyon kaynaklı kanser riski konusunda bilgilendirilmeleri ve bu hastalardan bilgilendirildiklerine ilişkin onay formu alınmasının gerektiğini vurgulamışlardır [23]. Heyes ve arkadaşları yapılan son radyobiyojoloji çalışmalarının düşük enerjili X ışınlarının mutasyonel tahribat açısından yüksek enerjili X ışınlarına nazaran 4.42 ± 2.02 kez daha etkili olduğunu ileri sürmektedirler. Aynı grup mamografi ile kanser riski arasında ilişki olabileceği endişelerinden ötürü iyonlaştırıcı radyasyonların kullanılmadığı manyetik rezonans görüntüleme vb. yöntemlere yönelmenin riskleri azaltmak için iyi bir yaklaşım olacağını ileri sürmektedirler. Linet ve arkadaşları [24] hamilelik döneminde maruz kalınan tıbbi radyasyon uygulamaları ile çocukluk çağı kanserleri arasında bir ilişki olabileceğine ilişkin yayınların son yıllarda arttığına dikkat çekmişlerdir. Hamilelik döneminde ve çocukluk çağında yapılan teşhis amaçlı radyasyon uygulamaları ile yaşam boyu kanser riski arasında bir ilişkinin olup olmadığının, ulusal programlarla belirlenmesinin toplumsal öncelikler arasında yer alması gerektiği belirtilmektedir. Gilbert [25] yayınladığı makalede, lösemi ve solid tümörlerinin radyasyonla ilişkilendirildiğini belirtmekte ve yaşamlarının ilk dönemlerinde radyasyona maruz kalan kişilerin radyasyon bağlantılı kanser türleri bakımından yaşam boyu risk altında olabileceğini ileri sürmektedir. Dadulescu ve arkadaşları [26] yaptıkları araştırmada hekimlerin genellikle her yaş grubu hastalardan ilk olarak akciğer grafisi istediklerini ve hastalara çektirilen akciğer grafilerinin yaklaşık % 50 sinin ise teşhis açısından gereksiz olduğunu ileri sürmektedirler. Ayrıca çocuklar tarafından soğurulan radyasyon dozlarının, belirlenmiş referans değerlerinden üç dört kat daha yüksek olduğunu belirtmektedirler. Grufferman ve arkadaşları yaptıkları araştırmada doğum öncesi dönemde alınan teşhis amaçlı radyasyon uygulamaları ile çocuklardaki rabdomiyosarkoma arasında bir ilişki olup olmadığını incelemişler. En yüksek riskin hamileliğin ilk üç ayında olduğunu ve bu riskin üçüncü üç aylık dönemde de artış gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Buna karşın ikinci üç aylık dönemde bir risk artışı gözlemediklerini iddia etmektedirler. Diş röntgeni çektirmenin de risk artışına katkıda bulunduğunu belirten araştırmacılar en güçlü ilişkinin embriyonal rabdomiyosarkoma ile

hamileliğin ilk üç ayında alınan radyasyon arasında olduğunu vurgulamaktadırlar. Buna karşın Hammer ve arkadaşları [27] doğum sonrası teşhis amaçlı radyasyon uygulamaları ile kanser risk artışı arasında bir ilişki gözlemediklerini ve öne sürülen risklerin cinsiyete bağlı bir değişim de göstermediğini ileri sürmektedirler. Dawson ve Punwani [28] tiroidin radyasyon hasarları açısından en önemli organ olduğunu ve radyasyonun tiroid kanserlerinin en iyi bilinen nedenlerinden biri olduğunu ileri sürmektedirler. Doğal radyasyona ek olarak ve boyun tomografisinin de yer aldığı teşhis amaçlı radyasyonların yanı sıra diğer radyasyon türlerindeki tiroide zarar verebileceğini öne sürmektedirler. Tomografi ile tiroid kanserleri arasındaki ilişki olabileceğine ilişkin kaygıların arttığını, bu nedenle kontrast çekimlerde kullanılan iyot içerikli maddelerin tiroitteki birikimi ile tomografi çekimi sırasında hastanın aldığı radyasyonun soğurulması arasında bir ilişki olup olmadığını incelediklerini ve çekimlerde kullanılan iyot konsantrasyonu artışı ile tomografi çekimi sırasında soğrulan radyasyon miktarındaki artış arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak, gelişme çağındaki çocukların ve genç bayanların (göğüs, tiroid vb kanser riskleri nedeniyle) baş, boyun veya diğer tomografik incelemelerinden olabildiğince kaçınılmasını, zorunlu hallerde baş, boyun, toraks tomografisi çekilirken tiroidin olabildiğince korunmasının yararlı olabileceğini vurgulamaktadırlar. Wakeford [29] doğum öncesi ve sonrası yapılan tomografi incelemeleri ile çocukluk çağı kanserlerin arasında bir ilişki olabileceğini belirtmekte ve mümkün olduğunca bu uygulamalardan kaçınılması gerektiğini vurgulamaktadır. Buna karşın Brent yayınladığı makalesinde, son yayınların radyasyonla etkileşmiş embriyodaki kanser riskinin, radyasyona maruz kalmış çocuğa nazaran daha düşük olduğunu gösterdiğini ve bunun da teşhis amaçlı radyasyon uygulamaları ile kanser artışı arasında, en azından embriyonik dönem açısından, bir ilişki kurulamayacağını ve konunun hala tartışmalı olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte radyasyonun stokastik etkileri dikkate alındığında teorik olarak düşük dozlardaki radyasyon ile kanser oluşum riski arasında ilişki kurulabileceğini ve yüksek dozlardaki radyasyon ile kanser oluşum riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Myles ve arkadaşları [30] yaptıkları araştırmada prostatın teşhis amaçlı radyasyon uygulamaları ile kanser risk artışı arasında bir ilişki olabileceğini ve bunun da kişinin aile hikayesine ve genetik yapısına bağlı olarak değişim gösterebileceğini vurgulamaktadırlar. Hall ve Brener [31], istatistiklerin tomografik inceleme sayısının son 20 yılda Amerika’da 20 ve İngiltere’de ise

12 kat arttığını gösterdiğini. gereksiz yere art arda tomografi çekimleri yapıldığını ve bunların da kanser riskinde rol oynayabileceğinin açık olduğunu belirtmekte ve bu tür uygulamalarda kar-zarar hesabının mutlaka yapılması gerektiğini özellikle belirtmişlerdir. John ve arkadaşları [32], tıbbi teşhis amaçlı radyasyon uygulamalarının kanser riskini arttıracağını garanti olduğunu ve özellikle BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyan bayanların daha dikkatli olmaları gerektiğini belirtmektedirler.

3.4 Radyasyondan Korunma

Radyasyon fizyolojik belirteçlerde, biyokimyasal ve fiziksel değişikliğe neden olabilmektedir [33], [34]. İyonlaştırıcı radyasyonların iç ve dış radyasyon tehlikesi olmak üzere iki riskinin olduğundan daha önce söz etmiştik. Bu iki riskten korunmak için farklı korunma yöntemlerinden söz edilebilir. X ve gama vb ışınlar gibi dalga özelliği gösteren ışıklardan korunmada üç temel etken vardır.

Bunlar;

1. Uzaklık
2. Süre
3. Zırhlama

gibi etkenlerdir. Sırasıyla açıklayacak olursak; Radyasyon yayan kaynak veya kaynaklardan uzaklaşmak radyasyonun zararlarını azaltır. Yani radyasyon kaynağına olan uzaklık radyasyon korunmasında en önemli parametredir. Süre olarak belirlenen radyasyon korunma etkeni, radyasyon ile ne kadar az süre etkileşirsek o oranda kazançlıyız anlamına gelmektedir. Üçüncü korunma parametresi olan zırhlama da, radyasyon görevlileri veya uygulamaya maruz kalan kişilerin radyasyon türüne, şiddetine göre değişen korunma duvarları veya kıyafetleri kullanarak kendilerini korumaları anlamına gelmektedir. Radyolojik incelemelerde kullanılan kurşun yelekler, kurşun içerikli camlar veya kurşun bloklar zırh materyallerine örnek olarak verilebilir. Ya da X-veya gama ışını uygulamaları yapılan odaların duvarlarının planlanması da bu zırh faktörüne örnek olarak verilebilir. İç radyasyon tehlikeleri genellikle alfa ve beta gibi parçacık özelliği taşıyan ve kütlelerinden ötürü havada fazla yol alamayan radyasyonlar için kullanılır. Parçacık özelliği gösteren bu tür radyasyonlar, vücuda solunum, sindirim

veya ciltteki yara bereler yoluyla girebilirler. Bu tür radyasyonların vücut içine alınması ciddi iç radyasyon ışınlamalarına veya tehlikelerine neden olabilir. Radyoaktif bulaşma ve temizlenme de radyasyon korunmasında son derece önemli olan bir başka parametredir. Bu yüzden bu tür uygulamalarda yer alan klinik veya laboratuvarlarda çalışan kişilerin radyoaktif bulaşma ve radyoaktif atıkların yönetilmesine gereken özeni göstermeleri kendileri ve toplum sağlığı açısından son derece önemlidir.

DENEYSEL METOD VE YÖNTEMLER

4.1 Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

Kan örnekleri serum analizi için pıhtılaşmaya bırakılmıştır. Serum, Hettich Universal santrifüj kullanılarak 15 dakika boyunca 3000 x g'de santrifüjleme ile elde edilmiştir. Serum numuneleri 80° C'de derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı. Analiz öncesi numuneler, oda sıcaklığında çözündürüldü. Daha sonra numuneler, analiz öncesi bir otomatik pipet kullanılarak 10 ml deiyonize su ile seyreltildi. Örneklerin son seyreltme sadece ölçümden önce 15 dakika boyunca bir karıştırıcıda karıştırıldı. Sonuçlar milyonda (ppm = µgr / ml) bir parçası olarak ifade edildi.

4.2 Çalışmada Kullanılan Cihaz

4.2.1 İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)

ICP-OES, birçok elementin aynı anda nicel tayininde kullanılan analitik metotlardan birisidir. Düşük derişim seviyelerinin tayininde başarılı bir analitik yöntemdir. ICP (İndüktif eşleşmiş plazma) kaynağı, argon gibi inert gazlardan yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir plazmayı üretir. Bir numune plazmanın merkezine enjekte edildiğinde. 10.000 K sıcaklıktaki plazma, numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. Bu olaylar çalışılan elementlerin kendilerine özgü frekansta ışığı yayması ile sonuçlanır. Bu ışık şiddeti, numune içerisindeki elementlerin derişimi ile doğru orantılıdır ve bir emisyon spektrometresi ile

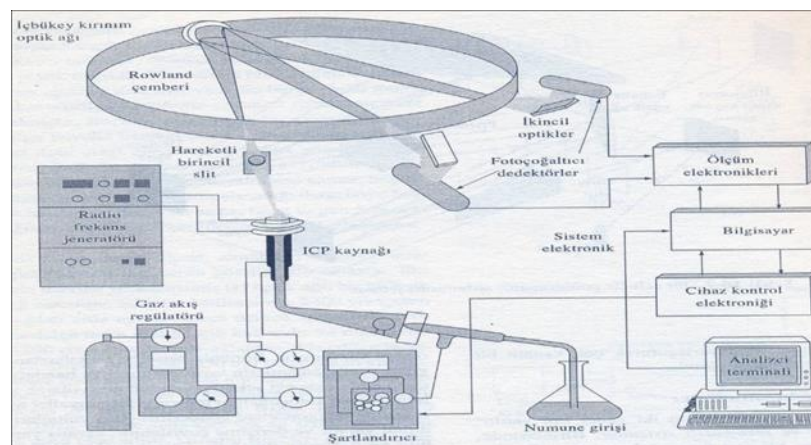
ölçülür. Spektrometre özgün frekansları farklı dalga boylarına ayırabilme ve nicel sonuç alabilmeyi sağlar.

ICP-OES' in bazı avantajları;

- Geniş doğrusal çalışma aralığı
- Düşük gözlenebilme sınırı
- Kimyasal girişimin olmaması
- Elementler arası en düşük etki
- Oldukça iyi kesinlik ve doğruluk

4.2.2 ICP-OES Cihazı

ICP-OES cihazı; ICP kaynağından oluşan serbest atom ya da iyonların oluşturduğu emisyon spektrumu temeline dayanan bir elementel analiz tekniğidir (Şekil4.1).

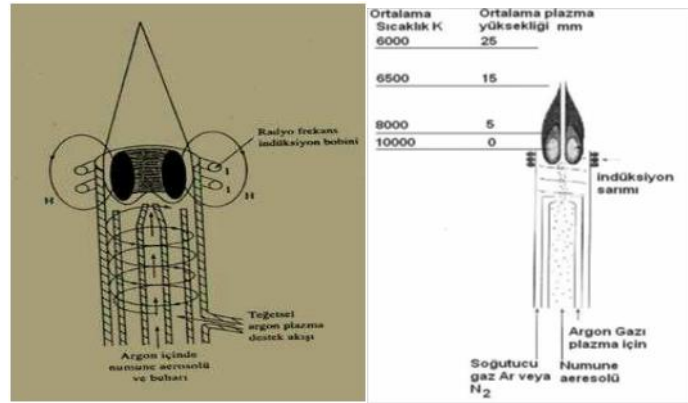


Şekil 4.1 CP-OES cihazının genel görünümü

Uyarılmayı sağlayacak ideal bir kaynağın özellikleri; Çalışılan elementlerin hepsinin hatlarını uyarabilmeli, numuneden numuneye geçildiğinde tekrar edilebilir uyarılma koşulları sağlayabilmeli, istenilen tayin sınırlarına ulaşabilmek için yeterli hat hassasiyetini sağlayabilmeli, spektral zemin değeri düşük olmalı, numuneyi tekrar buharlaştırmalı ve yeterli atomlaşmayı sağlayabilmelidir.

4.2.3 İndüktif Eşleşmiş Plazma (ICP)

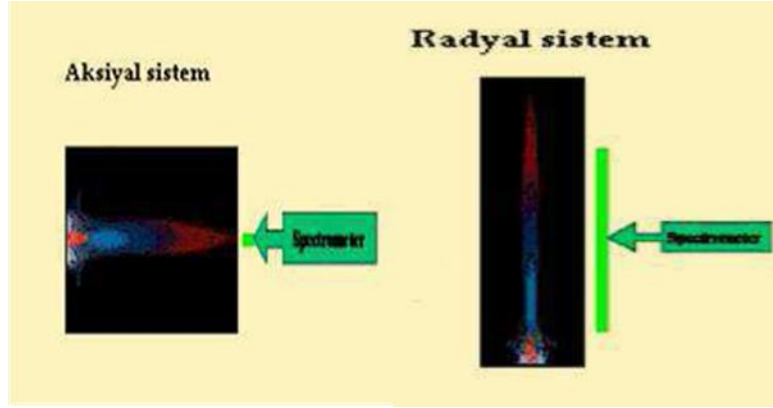
ICP kaynağı iç içe geçmiş üç kuvars borudan (torch) yapılmıştır. Bunların arasından dakikada 10-17 mL argon gazı geçer. En geniş borunun çapı 2.5 cm.'dir. Bu borunun üst kısmında suyla soğutulan radyo indüksiyon bobini bulunur. Radyo indüksiyon jeneratörünün gücü 27 veya 41 mHz de 0.5-2 kW'tır. Akan argonun iyonlaşması bir Tesla bobininden kıvılcım ile başlatılır. Oluşan iyon ve elektronlar indüksiyon bobini tarafından oluşturulan manyetik alan salınımları ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda iyonlar ve elektronlar aynı yöne doğru akmaya başlar. Ortamın bu akmaya karşı gösterdiği direnç ile ortamın sıcaklığı 10.000 K'e kadar yükselir [35]. Burada 2 ms kalırlar. Bu sıcaklıkta atomlaşma olur. Sıcaklığın bu kadar yüksek olması sonucunda diğer yöntemlerde karşılaşılan kimyasal girişim sorunu ile daha az karşılaşırken iyonlaşma girişimi yok denecek kadar az olur. Plazma sıcaklığı her bölgede aynı değildir ve bu nedenle self-absorpsiyon ve self-dönüşüm etkileriyle karşılaşmaz (Şekil 4.2-a.b).



Şekil 4.2 a) Numunenin argon gazı ile sisteme verilmesi b) Plazma kaynağı

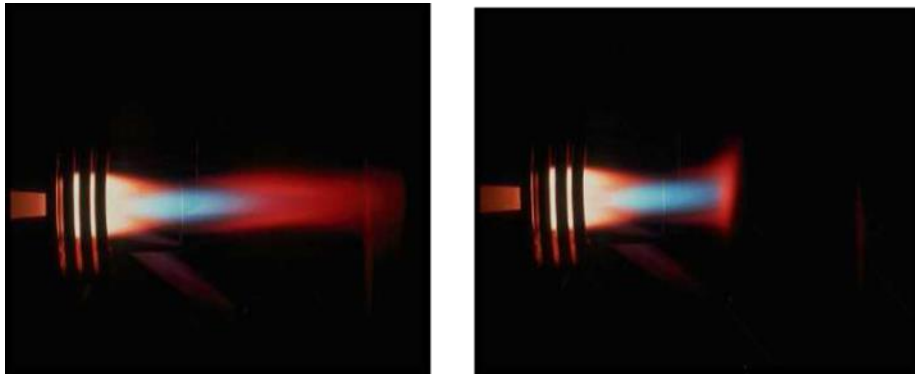
Plazma, içinde iyonlaşan atomların oluşturduğu iletken bir gazdır (Ar plazma Ar^+ ve e^- içerir). Plazma genellikle gaz olarak argonun kullanıldığı, bileşiklerin veya moleküllerin uyarılmış atom veya iyonlara dönüşmesini sağlayan yüksek enerjili bir gazdır. Plazma elektromanyetik olarak argon gazının indüksiyon sarımlarında bir radyo frekans (RF) jeneratörü ile uyarılmasıyla elde edilir. Sıcak plazmanın gelen gazı iyonlaştırması ve işlemin sürekli olarak devam etmesiyle bu olay gerçekleşir [36] (Şekil 4.3).

ICP teknolojisinin ilk yıllarında emisyonların plazmanın yan tarafında gözlemlendiği yanal tekniği kullanılmaktaydı. Daha sonraları, plazmanın torch eksenine doğrultusunda izlenebildiği eksenel sistemler geliştirildi.



Şekil 4.3 a) Eksenel sistem. b) Yanal sistem

Farklı elementlerin sıcak bölgede farklı yüksekliklerde emisyon vermesi nedeniyle yanıl plazma tekniğinde gözlem yüksekliği çok önemlidir (Şekil 4.4). Eksenel sistemlerde ise plazma eksenini boyunca daha yoğun olarak gelen emisyonlar kullanılmaktadır. Burada duyarlılığın artmasıyla çalışabilir üst sınır düşmektedir. Bu nedenle düşük konsantrasyonlu ölçümlerde eksenel sistem tercih edilmelidir. Plazmanın eksenel olarak gözlemlendiği uç kısımdaki soğuk bölgede bulunan temel enerji düzeyindeki atomlar emisyonları absorbe eder. Bunu engellemek için soğuk bölge hava bıçağı olarak adlandırılan bir yöntemle basınçlı hava kullanılarak kesilir.



Şekil 4.4 Yanal sistem

Yanal sistemler (Aksiyal)

- Yüksek konsantrasyonlarda (ppm) ölçüm yapılır.
- Düşük konsantrasyonlarda hassasiyet azalır.
- Daha az spektral girişim gözlenir.
- Gözlem yüksekliği önemlidir.
- Self absorpsiyon sadece yüksek konsantrasyonlarda gözlenir.

Eksenel sistemler (Radiyal)

- Düşük konsantrasyonlarda (ppb) ölçüm yapılır.
- Dedeksiyon limitleri iyidir.
- S/N oranı iyidir. (Signal to noise ration. İşaret gürültü oranı)
- Matriks etkisini azaltmak için numune seyreltilebilir.
- Plazmada self absorpsiyon gözlenebilir.

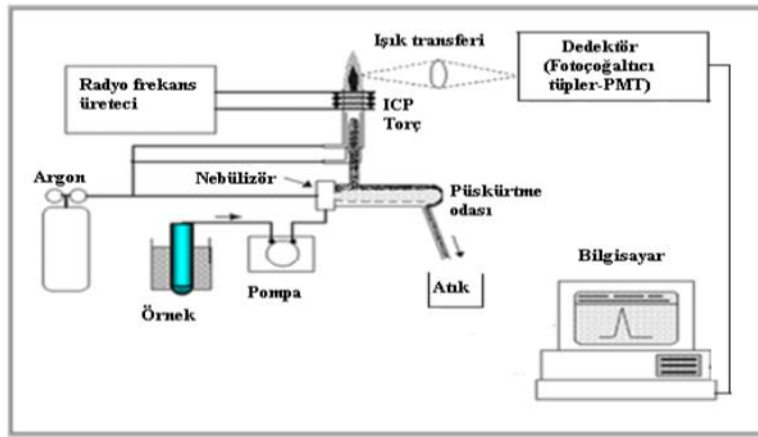
4.2.4 Kimyasallar

- Krom standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Bakır standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Demir standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Mangan standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Magnezyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Çinko standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Selenyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Arsenik standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Bor standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Silisyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Aluminyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)

- Kobalt standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Nitrik asit (Ridel-de-Haën)
- Deiyonize su

4.2.5 Yapılan Analizler

Çalışmaya katılması hedeflenen hasta sayısına ulaşıldıktan ve tüm hasta örnekleri elde edildikten sonra, örneklerinde krom (Cr), bakır (Cu), demir (Fe), mangan (Mn), magnezyum (Mg), çinko (Zn), selenyum (Se), arsenik (As), bor (B) ve silisyum (Si) ve kobalt (Co) eser element düzeyleri ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy-iCAP 6000-Thermo) cihazı kullanılarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda yapıldı [37] (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 ICP-OES cihazı bölümleri

Yukarıda şematik görünümü verilen ICP-OES çok küçük konsantrasyonda, yüksek hassasiyette elementlerin tayininin yapılabildiği bir cihazdır. İç içe geçmiş kuvars borulardan (torç) oluşan ICP enerji kaynağı (indüktif eşleşmiş plazma kaynağı) (4000-8000°K) argon gibi inert gazlar ile yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir gaz üretir. Ölçümü yapılacak olan numune plazmaya ulaştığında yüksek sıcaklıktaki plazma numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. Bunun sonucunda uyarılan elementlerin kendine özgü dalga boylarında ışık yaymasını sağlar. Yayılan bu ışığın şiddeti numune içerisindeki elementlerin

konsantrasyonu ile orantılıdır. Her bir element için yayılan ışık dedektörü oluşturulan fotoçoğaltıcı tüpler tarafından dedekte edilir [35]. [38].

ICP-OES’de belirtilen element tayini yapmak için her bir elemente uygun aşağıda verilen dalga boyları seçildi [39].

$\lambda_{Cr}= 267.716 \text{ nm.}$	$\lambda_{Cu}= 327.396 \text{ nm}$	$\lambda_{Fe}= 259.940 \text{ nm}$
$\lambda_{Mn}= 257.610 \text{ nm}$	$\lambda_{Mg}= 285.213 \text{ nm}$	$\lambda_{Zn}= 206.200 \text{ nm}$
$\lambda_{Se}= 196.09 \text{ nm}$	$\lambda_{As}= 189.04 \text{ nm}$	$\lambda_{B}= 249.773 \text{ nm}$
$\lambda_{Si}= 251.611 \text{ nm}$	$\lambda_{Al}= 167.090 \text{ nm}$	$\lambda_{Co}= 228.616 \text{ nm}$

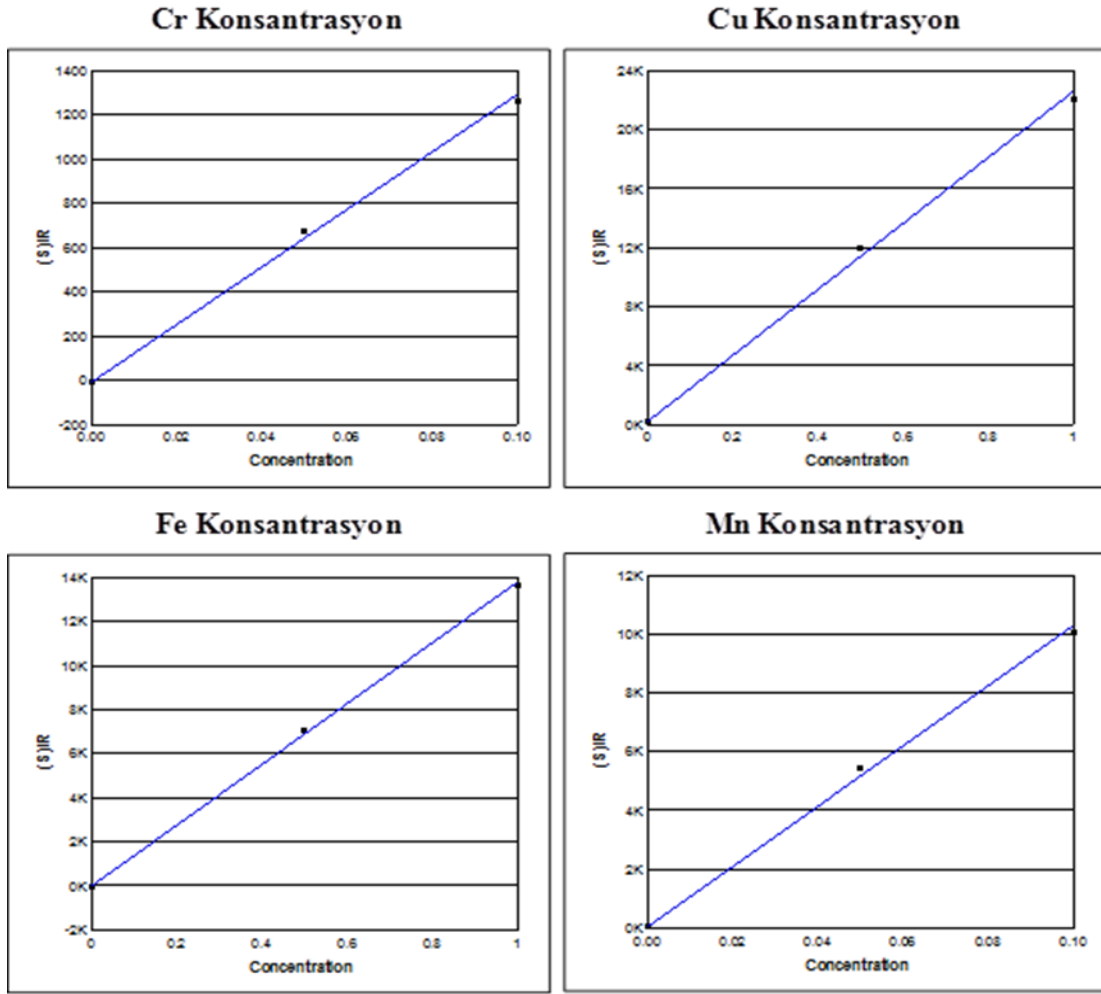
Tayini yapılacak her bir elementin standart stok solüsyonlarından (1000 $\mu\text{g/dl}$), çizelge 4.1’ de gösterilen çalışma standart çözeltileri birlikte hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör çözeltilisi olarak deiyonize su kullanılarak her bir element için kalibrasyon grafikleri çizildi (Şekil 4.6-4.10).

Bu yöntemin en büyük avantajı aynı anda birçok elementin ana emisyonunun ve bunun yanında 4-5 farklı dalga boyundaki emisyonlarının ölçülebilmesidir.

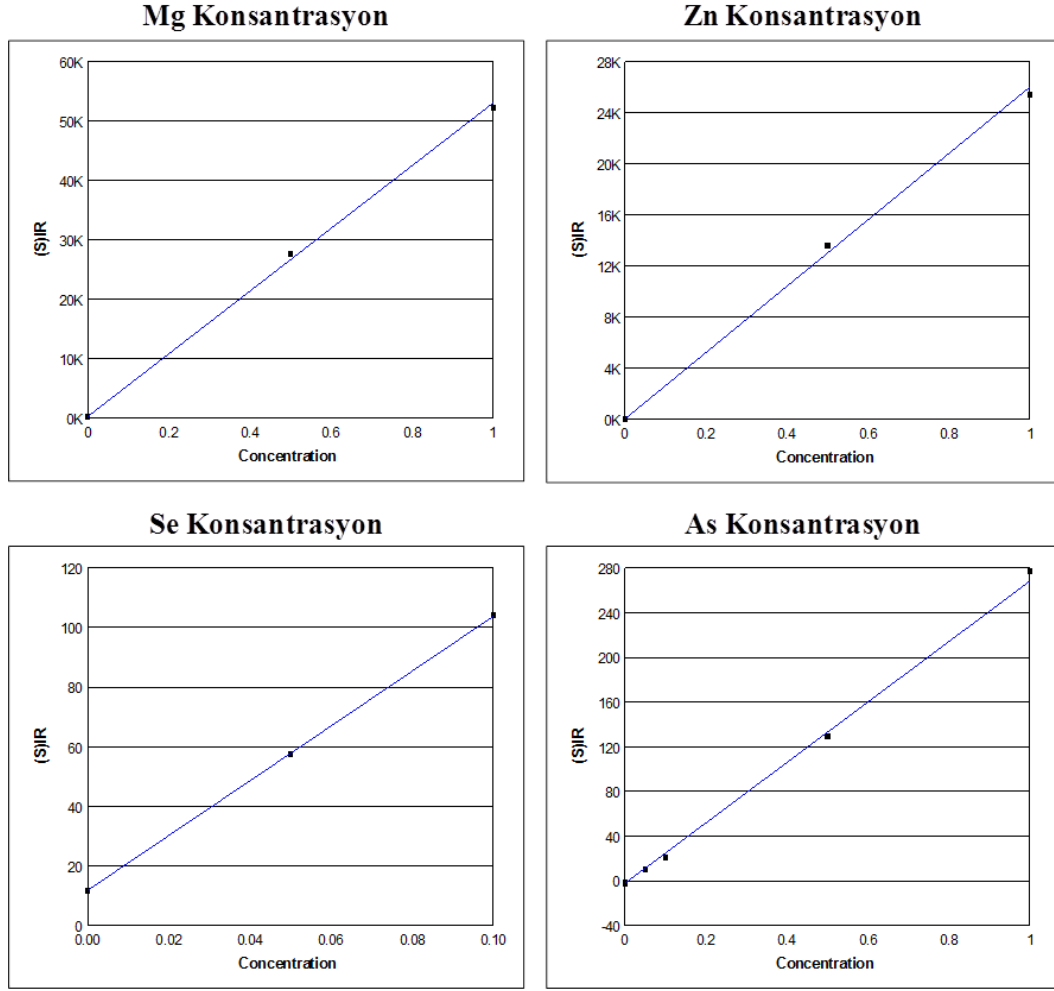
Bu şekilde ölçüme hazırlanan ICP-OES’de serum örneklerimizde eser elementlerin konsantrasyonları, bu standart eğrilerden yararlanılarak tayin edildi. Örneklerin ölçümleri sıcaklık, nem gibi hava şartları ve cihaz kalibrasyonu gibi nedenlerden etkilenmemesi için aynı gün ve aynı kalibrasyon ile yapıldı.

Çizelge 4.1 Eser elementlerin standart değerleri

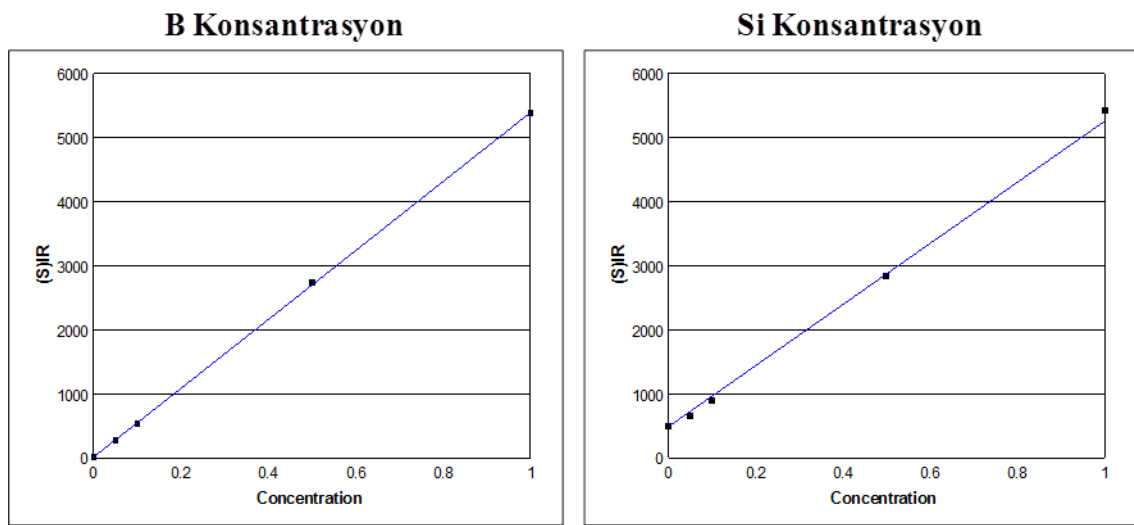
Metal	Standart 1	Standart 2	Standart 3	Standart 4
Cr	0.05 ppm	0.10 ppm		
Cu	0.5 ppm	0.10 ppm		
Fe	0.5 ppm	0.10 ppm		
Mn	0.05 ppm	0.10 ppm		
Mg	0.5 ppm	0.10 ppm		
Zn	0.5 ppm	0.10 ppm		
Se	0.05 ppm	0.10 ppm		
As	0.05 ppm	0.10 ppm	0.50 ppm	1.00 ppm
Si	0.05 ppm	0.10 ppm	0.50 ppm	1.00 ppm
B	0.05 ppm	0.10 ppm	0.50 ppm	1.00 ppm
Al	2.5 ppm	5.00 ppm		
Co	0.05 ppm	0.10 ppm	0.50 ppm	1.00 ppm



Şekil 4.6 Elde edilen Cr, Cu, Fe ve Mn kalibrasyon grafikleri

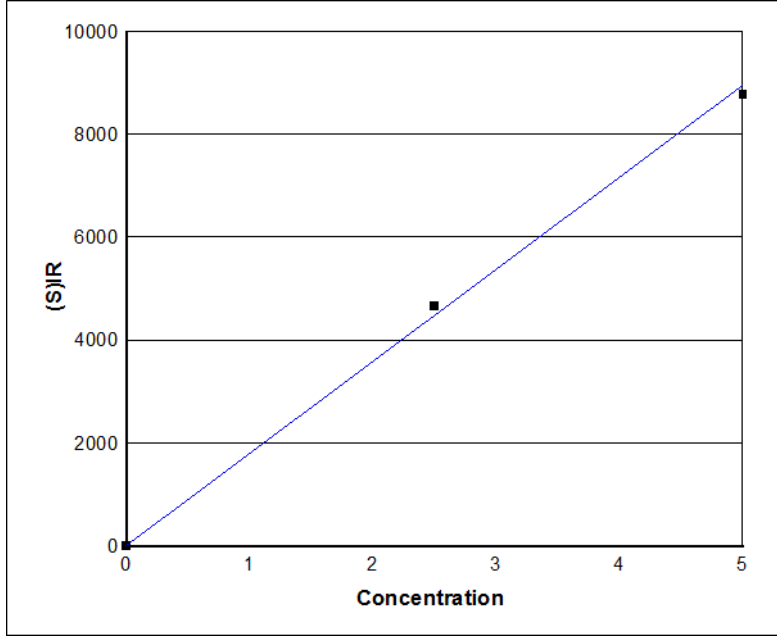


Şekil 4.7 Elde edilen Mg, Zn, Se ve As kalibrasyon grafikler



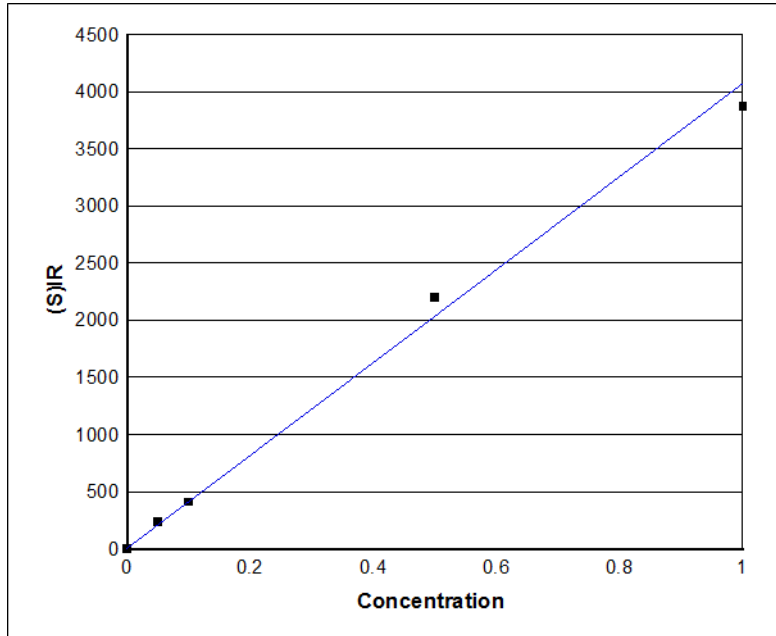
Şekil 4.8 Elde edilen B ve Si kalibrasyon grafikleri

Al Konsantrasyon



Şekil 4.9 Al Konsantrasyon (λ :167.090)

Co Konsantrasyonu



Şekil 4.10 Co Konsantrasyon (λ :228.616)

4.3 ICP-OES Analizleri Sonrası Elde Edilen Bulgular

ICO-OES ile yapılan analizler sonucu Çizelge 4.2 de verilen tedavi öncesi Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn, As, B, Si, Co elementlerinin konsantrasyonları belirlenmiştir. ZXCUM programı kullanımıyla numunelerin elektron yoğunlukları elde edilmiştir. ZXCUM saçılma açısı (θ) $0^\circ - 180^\circ$ arasında değişen ve tanımlanan foton enerjisi (E) 1keV – 100 GeV arasında değişen herhangi bir element, bileşik veya karışım için Rayleigh/Compton oranı ile etkin atom numarası ve etkin elektron yoğunluğu hesaplaması yapabilen MS Windows tabanlı bir programdır. ZXCUM etkin atom numarası ve etkin elektron yoğunluğu hesaplayan Windows tabanlı bir uygulama programıdır. Etkin atom numarası ve etkin elektron yoğunlukları herhangi bir element, bileşik veya karışım için R/C oranından hesaplanmaktadır.

Hesaplamalar 1 keV ile 100 GeV aralığında tanımlanan herhangi bir enerji değerinde ve 0° ile 180° aralığındaki saçılma açılarında birer derece aralıklarla yapılabilmektedir. Bu hesaplamalara açı faktörünün uygulanabilir olması; ZXCUM programını literatürde bulunan diğer hesaplama programlarından ayıran en belirgin özeliğidir. Z_etkin hesaplamalarında kullanılan R/C oranı atomik form faktörü $F(q,Z)$ ve İnkoherent saçılma fonksiyonu $S(q,Z)$ parametreleri yardımıyla hesaplanmaktadır. $F(q,Z)$ ve $S(q,Z)$ 'nin her ikisi de enerjiye ve açığa bağımlı olan foton-momentum transfer parametresine bağlıdır. ZXCUM programında $F(q,Z)$ ve $S(q,Z)$ 'nin sürekli değerleri yayınlanmış olan belirli değerlerdeki verilerin fit edilmesi yardımıyla hesaplanmaktadır[40].

Çizelge 4.2 Tedavi öncesi serum örneklerindeki bazı minerallerin konsantrasyon ve elektron yoğunlukları

Sample	TÖ Cr (ppm)	TÖ Cu (ppm)	TÖ Fe (ppm)	TÖ Mg (ppm)	TÖ Mn (ppm)	TÖ Se (ppm)	TÖ Zn (ppm)	TÖ As (ppm)	TÖ B (ppm)	TÖ Si (ppm)	TÖ Co (ppm)	Neff
1	0.008	1.224	1.17	29.97	0.009	0.085	1.271	0.493	0.085	9.64	0.011	3.0843E+23
2	0.011	0.957	0.621	25.37	0.004	0.079	1.192	0.472	0.022	7.11	0.011	3.0854E+23
3	0.021	1.841	0.734	27.67	0.004	0.096	1.129	0.598	0.019	6.935	0.001	3.0992E+23
4	0.001	1.284	0.82	24.17	0.004	0.092	0.963	0.571	0.017	8.148	0.002	3.09E+23
5	0	0.821	0.376	29.79	0.004	0.087	0.92	0.466	0.006	8.459	0.004	3.06E+23
6	0.008	1.03	0.873	26.08	0.003	0.081	1.094	0.539	0	8.626	0.002	3.08E+23
7	0.026	1.224	0.565	24.26	0.003	0.093	0.885	0.547	0.014	4.221	0.003	3.10E+23
8	0.011	1.047	0.531	26.32	0.005	0.095	1.102	0.61	0.009	9.143	0.003	3.08E+23
9	0.018	1.089	0.736	20.75	0.005	0.081	0.979	0.488	0.015	4.873	0.008	3.10E+23
10	0.005	1.285	0.91	26.15	0.006	0.09	1.228	0.568	0.016	8.098	0.005	3.09E+23
11	0.01	1.437	0.505	24.68	0.008	0.082	0.846	0.488	0.006	4.872	0.005	3.09E+23
ART ORT	0.010	1.175	0.743	25.792	0.005	0.087	1.044	0.525	0.019	7.097	0.005	
STD SPM	0.001	0.151	0.470	3.741	0.001	0.002	0.301	0.004	0.056	3.371	0.004	

Aynı şekilde ICO-OES ile yapılan analizler sonucu Çizelge 4.3 de verilen tedavi sonrası Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn, As, B, Si, Co elementlerinin konsantrasyonları belirlenmiştir. ZXCUM programı kullanımıyla numunelerin elektron yoğunlukları elde edilmiştir.

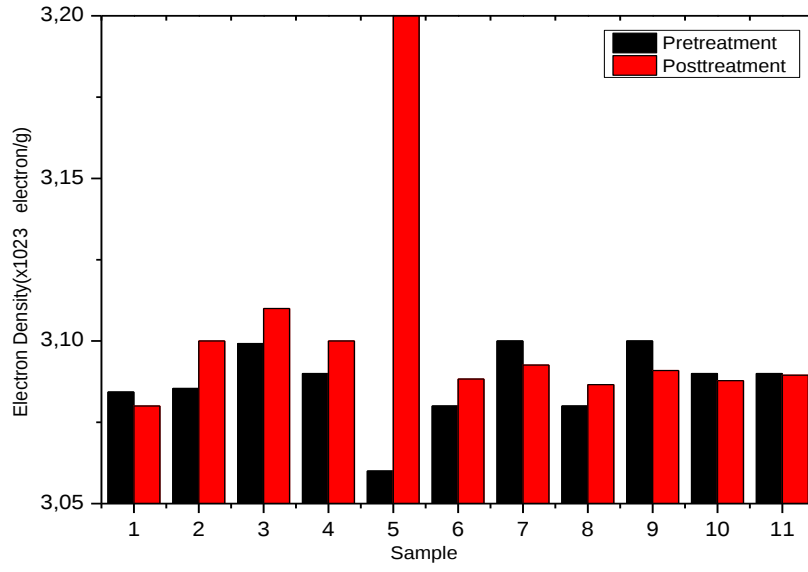
Çizelge 4.3 Tedavi sonrası serum örneklerindeki bazı minerallerin konsantrasyon ve elektron yoğunlukları

Sample	TS Cr (ppm)	TS Cu (ppm)	TS Fe (ppm)	TS Mg (ppm)	TS Mn (ppm)	TS Se (ppm)	TS Zn (ppm)	TS As (ppm)	TS B (ppm)	TS Si (ppm)	TS Co (ppm)	Neff
1	0.004	1.182	1.42	27.39	0.002	0.09	1.176	0.477	0.041	9.03	0.003	3.08E+23
2	0	1.196	1.229	26.15	0.003	0.079	1.58	0.447	0.023	5.305	0.003	3.10E+23
3	0	1.537	1.237	24.52	0.002	0.082	1.3	0.523	0.015	4.684	0.001	3.11E+23
4	0.001	1.243	1.01	24.12	0.001	0.089	1.308	0.559	0.012	6.888	0.002	3.10E+23
5	0	0.759	3.453	31.63	0.002	0.083	1.782	5.23	0.008	19.73	0.002	3.20E+23
6	0	1.443	0.718	26.98	0.001	0.094	1.145	0.637	0.016	10.85	0	3.0883E+23
7	0	1.042	0.514	19.92	0.003	0.077	0.543	0.643	0.028	7.765	0.002	3.0926E+23
8	0	1.033	1.197	25.78	0	0.091	1.298	0.657	0.023	12.71	0.003	3.0866E+23
9	0	0.659	1.608	17.87	0.002	0.056	0.309	0.512	0.017	3.2	0.002	3.0909E+23
10	0.004	1.368	1.857	28.23	0.003	0.094	1.959	0.623	0.005	17.48	0.002	3.0878E+23
11	0.002	1.485	0.726	25.18	0.004	0.091	0.544	0.632	0.001	5.588	0.003	3.0895E+23
ART ORT	0.001	1.177	1.361	25.252	0.002	0.084	1.177	0.995	0.017	9.385	0.002	
STD SPM	0.001	0.214	0.491	1.563	0.001	0.001	0.447	0.110	0.028	2.434	0.000	

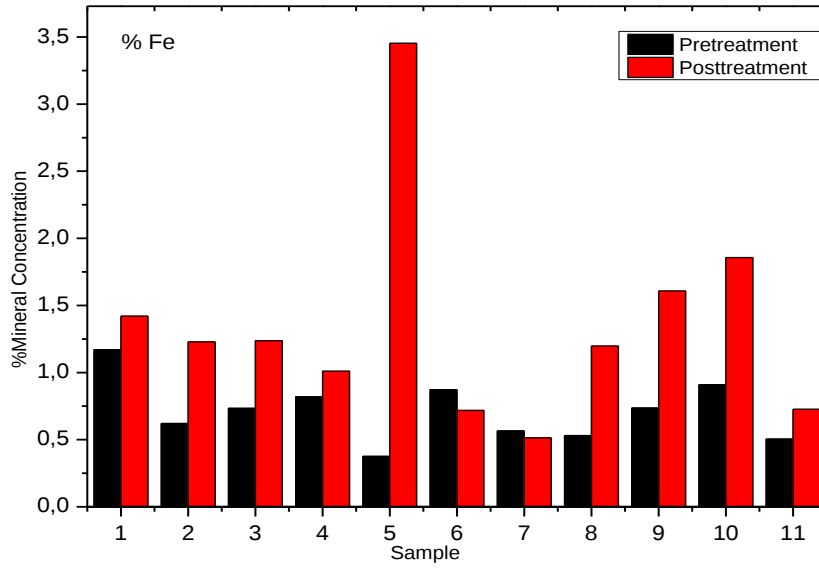
Çizelge 4.4 Kontrol gruplarından alınan örneklerdeki bazı minerallerin konsantrasyonları

Hasta kontrol	Cu(ppm)	Zn	Cr	Fe	Mg	Mn	Se	As	Co
Hasta 1	0.85	0.62	0.150	0.97	20.54	0.20	0.72	0.099	0.2
Hasta 2	1.10	0.77	0.018	1.12	21.25	0.15	0.89	0.095	0.4
Hasta 3	1.926	4.046	0.975	3.253	19.235	2.825	4.881	0.264	0.997
Hasta 4	1.921	4.053	0.981	3.247	19.221	2.277	4.874	0.271	0.992
Hasta 5	1.885	4.116	0.925	3.417	20.03	2.624	5.061	0.253	0.869
Hasta 6	1.901	3.993	0.869	3.216	20.74	2.471	4.963	0.198	0.911
Hasta 7	1.894	4.098	0.879	3.315	19.768	2.569	5.003	0.224	0.872
Hasta 8	2.225	5.215	1.023	4.816	18.963	3.218	4.218	0.545	0.996
Hasta 9	2.177	5.348	1.078	4.923	18.643	3.347	4.111	0.611	1.026
Hasta 10	2.211	4.898	1.102	4.776	18.265	3.291	4.197	0.584	0.902
ART ORT	1.809	3.274	0.8	3.305	19.6	2.297	3.891	0.314	0.816

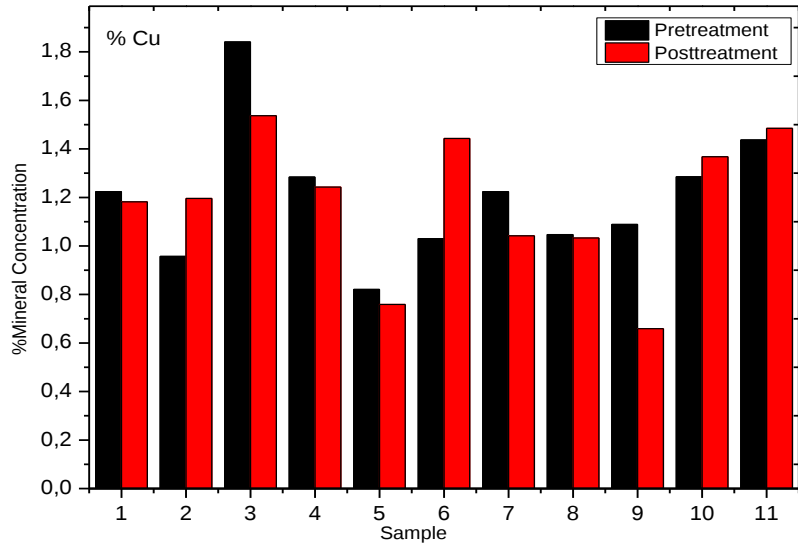
Literatür ile desteklendiği gibi elektron yoğunluğunun tedavi öncesi ve sonrası değişimleri incelenmiştir (Şekil 4.11). (Şekil 4.12- Şekil 4.22) aralığındaki grafiklerde belirlenen elementlerin tedavi öncesi ve sonrası yoğunlukları belirlenmiştir.



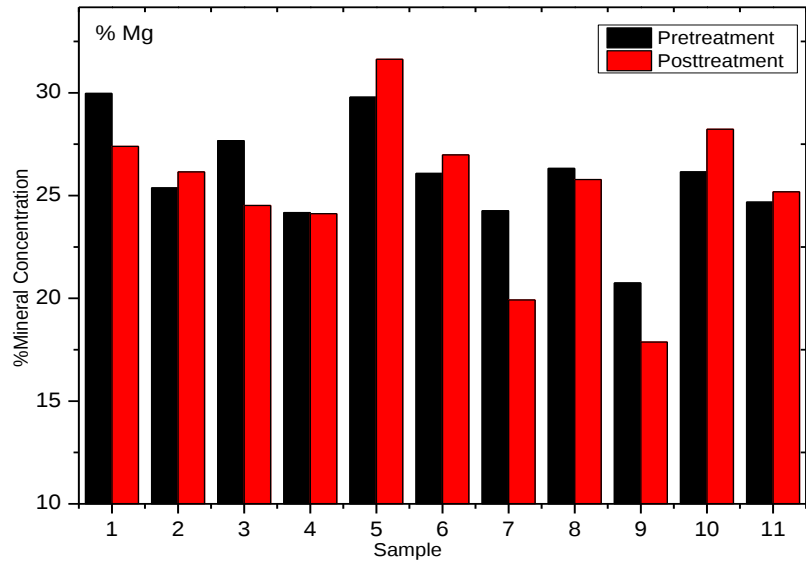
Şekil 4.11 Elektron yoğunluğunun tedavi öncesi ve sonrası değişimi



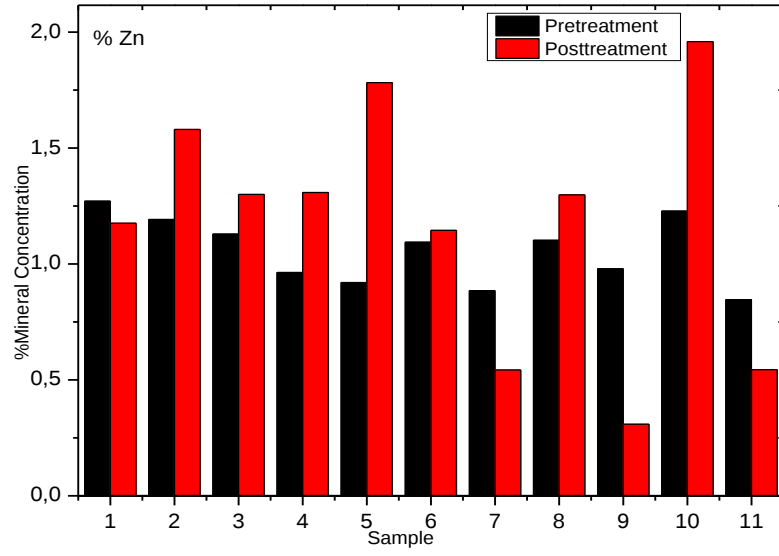
Şekil 4.12 Tedavi öncesi ve sonrası Fe elementi için konsantrasyon değişimi



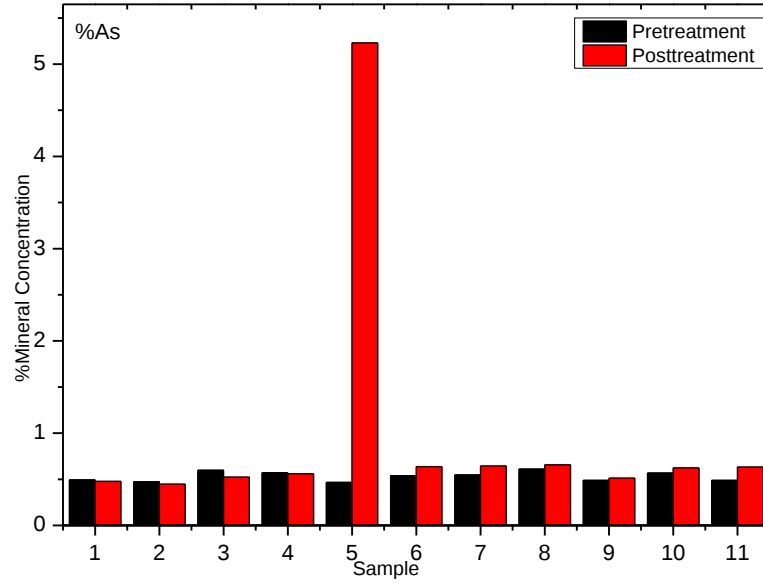
Şekil 4.13 Tedavi öncesi ve sonrası Cu elementi için konsantrasyon değişimi



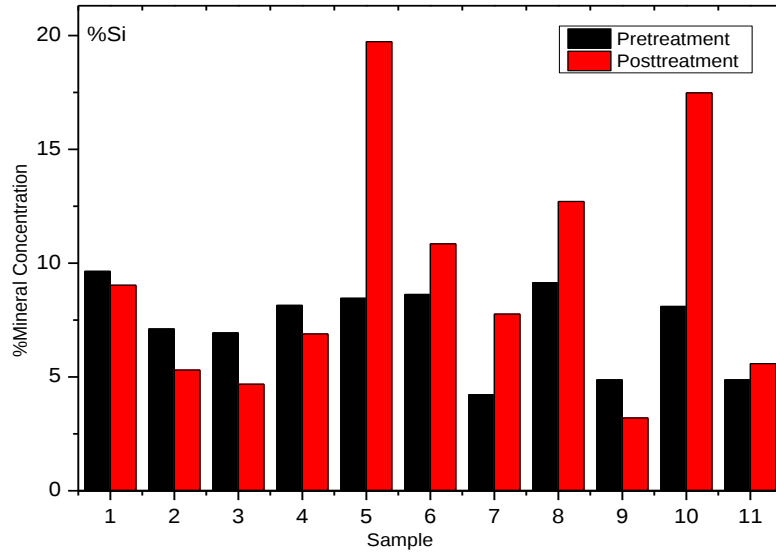
Şekil 4.14 Tedavi öncesi ve sonrası Mg elementi için konsantrasyon değişimi



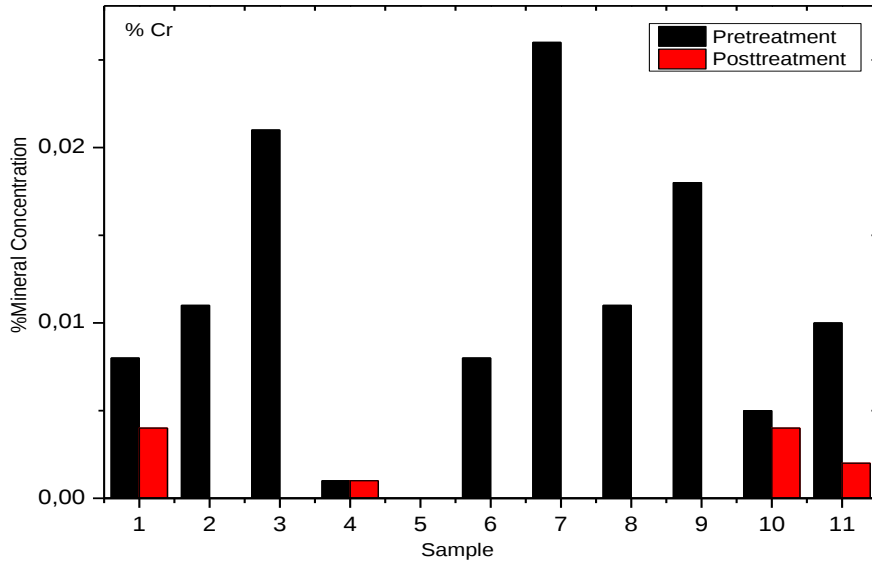
Şekil 4.15 Tedavi öncesi ve sonrası Zn elementi için konsantrasyon değişimi



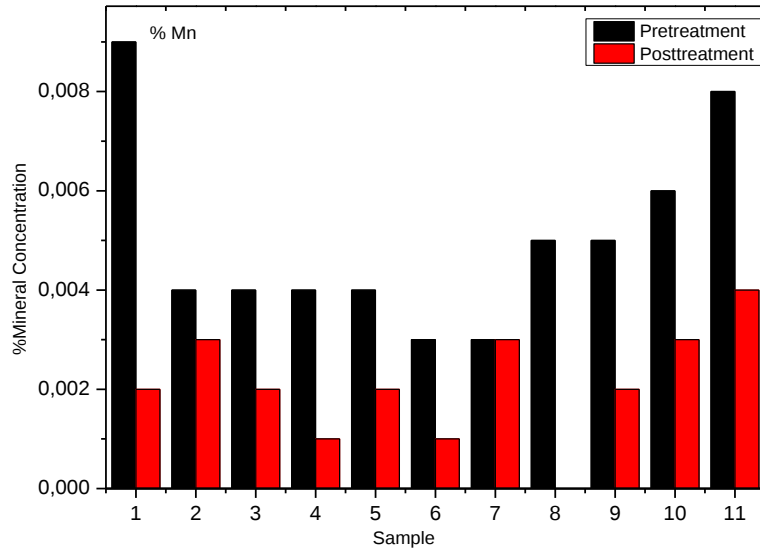
Şekil 4.16 Tedavi öncesi ve sonrası As elementi için konsantrasyon değişimi



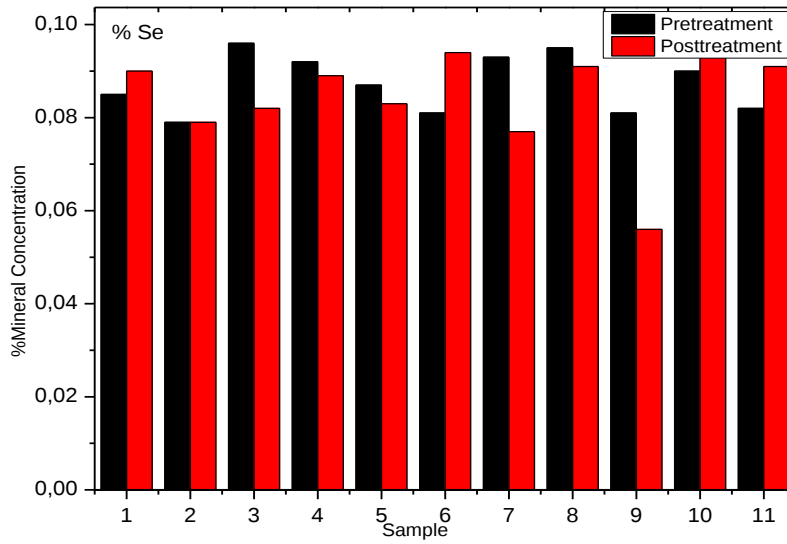
Şekil 4.17 Tedavi öncesi ve sonrası Si elementi için konsantrasyon değişimi



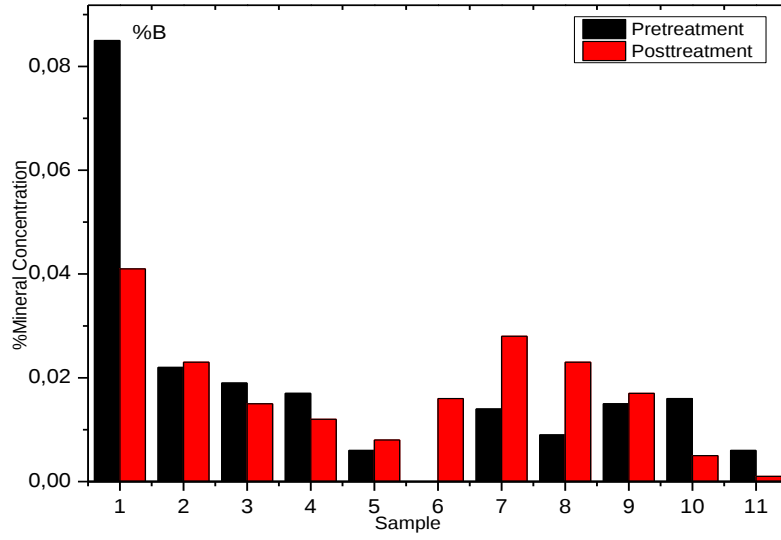
Şekil 4.18 Tedavi öncesi ve sonrası Cr elementi için konsantrasyon değişimi



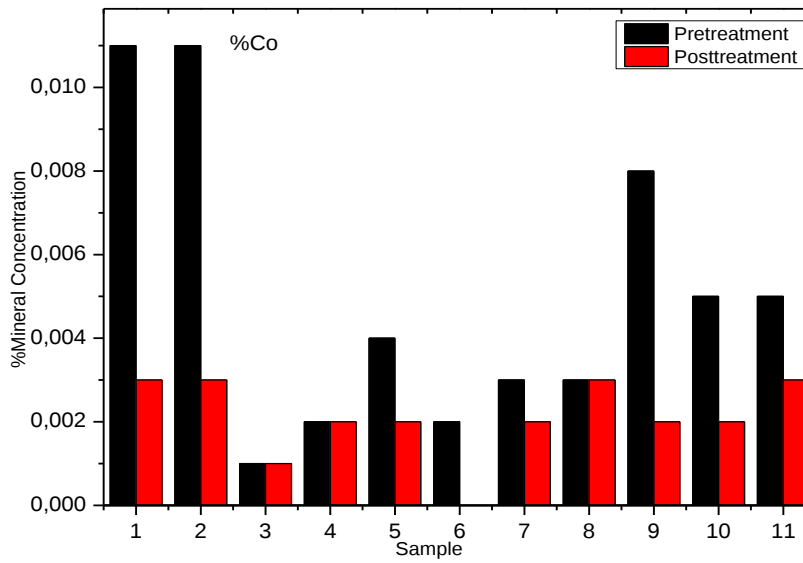
Şekil 4.19 Tedavi öncesi ve sonrası Mn elementi için konsantrasyon değişimi



Şekil 4.20 Tedavi öncesi ve sonrası Se elementi için konsantrasyon değişimi

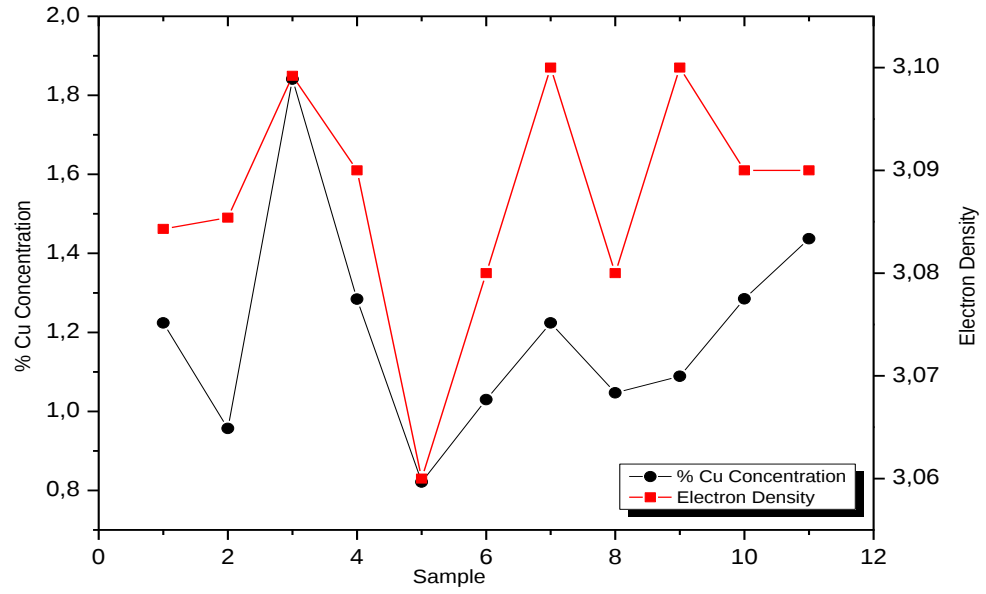


Şekil 4.21 Tedavi öncesi ve sonrası B elementi için konsantrasyon değişimi

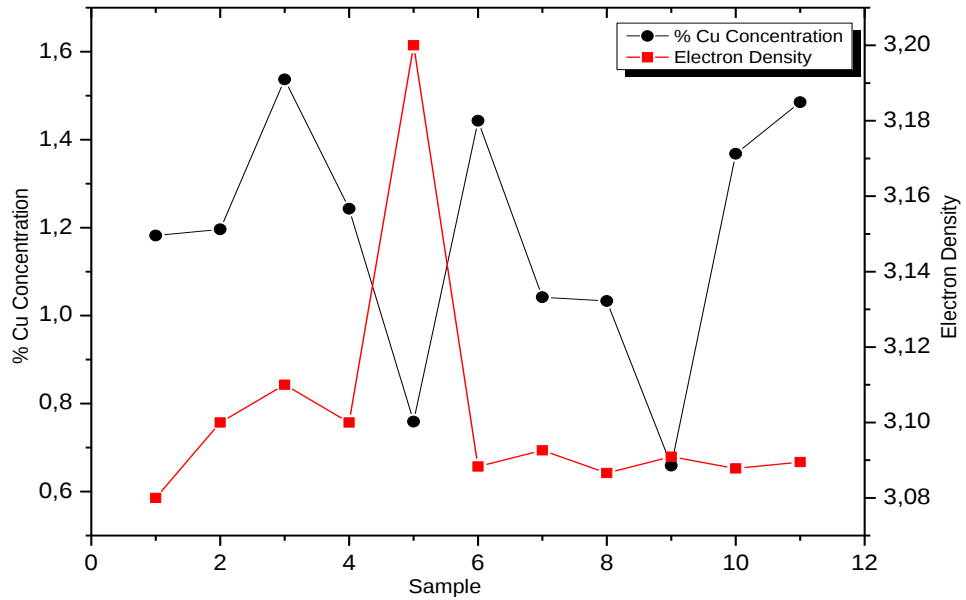


Şekil 4.22 Tedavi öncesi ve sonrası Co elementi için konsantrasyon değişimi

Literatür incelendiğinde Cu elementi içi anlamlı sonuçlar görülmüş olup (Şekil 4.23 ve Şekil 4.24)' te gösterilmiştir.



Şekil 4.23 Tedavi öncesi bakır konsantrasyonunun elektron yoğunluğu değişimi



Şekil 4.24 Tedavi sonrası bakır konsantrasyonunun elektron yoğunluğu değişimi

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, 11 tiroid kanserli hastadan radyoiyot. tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek serumlarına ayrılıp içersindeki eser elementlerin analizleri yapılmıştır. Seçilen Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn, As, B, Si, Co, eser elementlerinin literatür ile uyumlulukları belirlenerek seçilmiştir ve konsantrasyonları belirlenlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda Ca, Cu, Fe, Zn elementlerinin sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılınca kolon kanserli hastalarda bu elementlerin miktarları düşük olduğu gözlemlenmiştir. Literatüre bakıldığında kolon kanserli hastalarda çok büyük değişiklik gözlenmekle birlikte, Ca, Fe, Cu elementlerinde önemli değişiklik gözlemlenmemiş, sağlıklı kişilerle kıyaslayınca serumdaki Zn değerlerinin 12 saatte azalma gözlemlenmiştir [41]. Zn elementinin değerleri bazı kanser türlerinde düşük miktarda gözlemlenmiştir bu tez çalışmasında ise radyoiyot tedavi sonrası artış gözlemlenmiştir. Bakır elementinin miktarı tedavi sonrası, tedavi öncesine göre kayda değer biçimde azalma gözlemlenmiştir bu literatür ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilmektedir. Magnezyumun konsantrasyonunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerlerinde 6 hastada azalma gözlemlenmiş gereye kalan hastalarda kaydadeğer değişim gözlemlenmemiştir. Selenyum elementinde kaydadeğer bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Bu tez çalışmasında ZXCOM kullanarak hesaplanan elektron yoğunluklarının ise tiroid kanserli hastalarda kayda değer biçimde arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.11). Elektron yoğunluğunun dokularda ve dokuların etkileşimde olduğu çevre parametreleriyle diyet, ilaç, çevre, yaş, hormonal durum ve genetik gibi parametreler ile farklı olduğunu yapılan

alışmalar göstermiştir [42]. Bunun yanında yapılan bir diğerk çalışmada kötü huylu tümörün olduğu dokuda elektron yoğunluğunun, normal doku ile karşılaştırıldığında daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür [43]. Literatürde yapılan bir çalışmada tümördeki elektron yoğunluğunun gözle görülebilir biçimde arttığını gözlemlemişlerdir [42].

Se mineralinin kanseri engelleyici etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada; Se mineralinin kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçların direncini önlediği ve kanserle ilgili ilaç tedavilerinde zehirliliğe karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Abdullah,2005 [44]). Prostat kanseri ile ilgili yapılan çalışmada kan serumu ve prostat dokusunda selenyum minerali seviyesi artarken (Nymann,2004 [45]). tiroid kanserli hastalarda bizim yaptığımız çalışmada 12 hastanın 8'inde azalma gözlemlenmiştir.

Se minerali seviyesi meme kanserli hastalarda sağlıklı insanlara göre azalırken,(Wei,2015 [46]), tiroid kanserli hastalar ile bizim yaptığımız çalışmada da tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre çok belirgin azalma görülmüştür. Ayrıca şekil 4.23 ve şekil 4.24' te görüldüğü gibi bakır ve elektron yoğunluğunun değişimleri gösterilmiştir. Elektron yoğunluğunun tedavi öncesi ve sonrası yüksek olduğu görülmüştür.

Elementel analiz için başvurulan bir yöntem olan XRF (X-Ray Flourences)'ten elde edilen compton piklerini kullanarak kanserin tanısı ile ilgili yapılan bir çalışmada; Se seviyesinin sağlıklı bireylere göre yaklaşık 2 katı artmışken, Fe seviyesinin aynı olduğu, Cu seviyesinin biraz arttığı, Zn seviyesinin ise belirgin bir azalış sergilediği tespit edilmişken (H. Caraballo, 2003 [47]). Bizim ICP-OES tekniğini kullanarak tiroid kanserli hastalarda yaptığımız çalışmada, sağlıklı insanlara göre; Se seviyesinde azalma, Fe seviyesinde tedavi öncesi konsantrasyonu daha düşük değerde iken tedavi sonrası Fe miktarında 7 hastada artış. Cu seviyesi tedavi öncesi ve sonrasında artmış. Zn seviyesi tedavi öncesi ve sonrası artış şeklinde tespit edilmiştir. Manganın değerine bakılacak olursa yapılan çalışmalarda manganın serumdaki düzeyinin kalın bağırsak kanseri, yumurtalık kanseri hastalarında ve kolon kanseri hastalarında yüksek olduğu rapor edilmiştir [48]. Bizim yaptığımız çalışmada ise 9 hastada Mn değerlerinde azalma gözlenmiştir. Sağlıklı gruplarla karşılaştırdığımızda yine tedavi öncesi ve tedavi sonrası manganın değerinde azalma görülmüştür. Yaptığımız çalışmada tiroid kanserli hastalar için Cr ve B elementleri için anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

Bu çalışmanın esas amacı, kandaki minerallerin değişimlerinden yola çıkarak elektron yoğunluğu tayini ile tiroid kanserinin teşhisine olanak sağlamasıdır. Literatüre bu bağlamda tiroid kanserinin erken teşhisine yeni bir bakış açısı sağlaması açısından pozitif yönde katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Davis, E. M. and Heath, R. J. (2008), "Nanotechnology and Cancer", The Annual Review of Medicine, 59:251 – 65
- [2] Dar et al., (2008), "Association between copper excess, zinc deficiency and mutations in esophageal squamous cell carcinoma from Kashmir Valley, India-a high risk area", Nutr. Cancer, 60 (5), pp. 585–591.
- [3] Fuster et al., 1992, "The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1)", New Eng. J. Med., 326:pp. 242–250.
- [4] Shokrzadeh et al., 2009, "Serum zinc and copper levels in Ischemic cardiomyopathy", Biol. Trace Elem. Res., 127 (2), pp. 116–12.
- [5] Zhang et al., (2001), "Classification of cancer patients based on elemental contents of serums using bidirectional associative memory networks", Analytica Chimica Acta , 436, 281–29
- [6] Çavuşoğlu K, Çakır Ş, Kurtman C., (2008). "Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Plazma İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi", F.Ü. Sağ. Bil. Derg, 22 (4): 211 – 222.
- [7] T. Magalova et al., (1999), Neoplasma, 46, 100.
- [8] D. Ferrigno, G. Buccheri, T. Camilla, Monadi Arch., (1999), Chest Dis, 54, 204.
- [9] Nordberg et al., (1996), WHO, 1, 6.
- [10] Ahmad, D., ve Faris, N., (2011). "Distribution of trace elements like calcium, copper, iron and zinc in serum samples of colon cancer- A case control study", Journal of King Saud University – Science, 23: 337–340.
- [11] Pehlivan, F., (2011). "Biyofizik", 5 , Pelikan Yayınevi, Ankara.
- [12] Tunçel, N. (1991) Fizyoloji, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları, No: 493, Ünite 5: 68-80.
- [13] Onat, T., Emerk K., Sözmen, E., (2002). "İnsan Biyokimyası", Palme Yayıncılık, Ankara.
- [14] OECD Directorate for Science, Technology and Industry (Bilim, Teknoloji ve Endüstri Müdürlüğü) (2007).
- [15] Demir, M., (2011). "Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları", 3 , İstanbul.

- [16] Sivri, N., Özer, Y., (2011). "Radyonüklidik Tedavi", Ankara.
- [17] Radyonüklid Tedavi, Doç. Dr. Mustafa Kibar, Yrd.Doç.Dr. Zeynep Yapar, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, ADANA.
- [18] Huang BS, Law MWM, Khong PL., (2009), "Whole-Body PET/CT Scanning: Estimation of Radiation Dose and Cancer Risk Radiology", 251:166-74.
- [19] U.S. Department of Health and Human Services, 11th Report on Carcinogens, (2005),Public Health Service – National Toxicology Program.
- [20] Grudzenski S, Kuefner MA, Heckmann MB, Uder M, Lobrich M. Contrast Medium-enhanced Radiation Damage Caused by CT Examinations. Radiology 2009;253:706-14.
- [21] Dedic S, Pranjic N., (2009), "Lung cancer risk from exposure to diagnostic x- rays ", Health Med,3:307-13.
- [22] Herfarth H, Palmer L.,(2009), "Risk of Radiation and Choice of Imaging", Digest Dis, 27:278-84.
- [23] Karsli T, Kalra MK, Self JL, Rosenfeld JA, Butler S, Simoneaux S., (2009), "What physicians think about the need for informed consent for communicating the risk of cancer from low-dose radiation", Pediatr Radiol, 39:917-25.
- [24] Linet MS, Kim KP, Rajaraman P., (2009), "Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations", Pediatr Radiol, 39 (Suppl):4-26.
- [25] Gilbert ES., (2009), "Radiation-related risk of solid cancers appears to persist throughout life", Int J Radiation Biol, 85:467-82.
- [26] Dadulescu E, Sorop I, Mossang D, Pera C, Patru E, Bondari D, Prejbean I., (2009), "Benefi vs. risk in children's exposure to Radiation for Medical Diagnosis Purposes", Revista Romana De Bioetica, 7:91-8.
- [27] Hammer GP, Seidenbusch MC, Schneider K, et al., (2009), "A Cohort Study of Childhood Cancer Incidence after Postnatal Diagnostic X-Ray Exposure", Radiation Res, 171:504-12.
- [28] Dawson P, Punwani S., (2009), "The thyroid dose burden in medical imaging A re-examination", Eur J Radiol, 69:74-9.
- [29] Wakeford R., (2008), "Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth", Radiation Protect Dosimetry, 132:166-74.
- [30] Myles P, Evans S, Lophatananon A, et al., "Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer", British J Cancer, 98:1852-6.
- [31] Hall EJ, Brenner DJ., (2008), "Cancer risks from diagnostic radiology. British J Radiol", 81:362-78.
- [32] John EM, Phipps AI, Knight JA, et al. "Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the Breast Cancer Family Registry", Int J Cancer, 121: 386-94.

- [33] Kamiryo T et al., (1996), "Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation *Acta Neurochir*", 138: 451-459.
- [34] Leibel SA., Sheline GE., (1987), "Radiation therapy for neoplasms of the brain", *J.Neurosurg*,66:1-22.
- [35] Yiğenoğlu A., (2007), "Eser element tayini ile ban otu bitkisinin yetiştiği bölgenin tahmini tahmini", Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- [36] Altıntaş N., (2007), "Demir, Bakır, Krom, Nikel ve Stronsiyumun sulu çözeltilerde aktif karbonla kompleksleştiriciler varlığında zenginleştirilmesi giderilmesi ve ICP-OES ile tayini", Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- [37] ALKAN ATEŞ F., (2014). "Akut Böbrek Hasarlı Hastalarda Farklı Hemofiltrasyon Modellerinin Eser Elementler Üzerine Etkilerinin Araştırılması", İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı / Doktora Tezi, İstanbul.
- [38] Yörük O., (2008), "Ergene havzasında yetiştirilen ayçiçek bitkisinde (*Helianthus annuus L.*) bazı eser element içeriklerinin ICP-OES ile tayini", Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Edirne.
- [39] CETAC Expanding The Scope of Measuerment, (2010), Catalog.
- [40] Yalçın Z., İçelli O., Okutan M., Boncukçuoğlu R., Artun O., Orak S., (2012), "A different perspective to the effective atomic number (Zeff) for some boron compounds and trommel sieve waste (TSW) with a new computer program ZXCOM", 686(11): 43-47.
- [41] Tudor, R., Zalewski, P.D., Ratnaike, R.N.,)2005), " Zinc in health and chronic disease. *J. Nutr. Health Aging*" 9 (1), 45–51.
- [42] M. Antoniassi, A. L. C. Conceic, ao, and M. E. Poletti., (2012), "Study of electron densities of normal and neoplastic human breast tissues by Compton scattering using synchrotron radiation", *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 70, no. 7, pp. 1351–1354.
- [43] E. A. Ryan, M. J. Farquharson, and D. M. Flinton, (2005), "The use of Compton scattering to diffrentiate between classifiations of normal and diseased breast tissue", *Physics in Medicine & Biology*, vol. 50, no. 14, pp. 3337–3348.

- [44] Abdulah R., Miyazaki K., Nakazawa M., Koyama H., (2005), "Chemical forms of selenium for cancer prevention", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, Vol. 19, Issues 2–3, pp. 141–150.
- [45] Nyman DW., Suzanne Stratton M., Kopplin MJ., Dalkin BL., Nagle RB., Jay Gandolfi A., (2004), "Selenium and selenomethionine levels in prostate cancer patients", *Cancer Detection and Prevention*, Vol. 28, Issue 1, pp. 8–16.
- [46] Wei XL., He JR., Cen YL., Su Y., Chen LJ., Lin Y., Wu BH., Su FX., Tang LY., Ren ZF., (2015), "Modified effect of urinary cadmium on breast cancer risk by selenium", *Clinica Chimica Acta*, Vol. 438, pp. 80–85.
- [47] Edwin A Hernández-Caraballoa., Lué M. Marcó-Parrab., (2003), "Direct analysis of blood serum by total reflection X-ray fluorescence spectrometry and application of an artificial neural network approach for cancer diagnosis", *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, Vol. 58, Issue 12, pp. 2205–2213.
- [48] A. M. Janssen., C. B. Bosman., C. F. Sier., G. Griffioen., F. J. Kubben., C. B. Lamers., J. H. van Krieken., C. J. van de Velde., and H. W. Verspaget., (1998), "Superoxide dismutases in relation to the overall survival of colorectal cancer patients", *Br J Cancer*, Vol. 78(8), pp.1051–1057.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Begüm BALKAN
Doğum Tarihi ve Yeri :17.11.1989 MİLAS
Yabancı Dili :İngilizce
E-posta :begumbalkann@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2015
Lisans	Fizik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lise	Fen	Habire Yahşi Anadolu Lisesi	2006