

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANA BİLİM DALI

**RADYOFREKANS RADYASYONUN
TİROİD BEZİ FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meriç Arda EŞMEKAYA

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Nesrin SEYHAN

ANKARA
Temmuz 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANA BİLİM DALI

**RADYOFREKANS RADYASYONUN
TİROİD BEZİ FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meriç Arda EŞMEKAYA

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Nesrin SEYHAN

ANKARA
Temmuz 2009

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Biyofizik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 02/07/2009

**İmza
Prof. Dr. Nesrin SEYHAN
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**İmza
Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU
Gazi Üniversitesi**



**İmza
Doç.Dr.Ayşe Canseven KURŞUN
Gazi Üniversitesi**



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Elektromanyetik Dalgalar	3
2.1.1. Elektromanyetik Dalgalarla Taşınan Enerji	7
2.1.2. Elektromanyetik Dalgaların Spektrumu.....	7
2.1.3. Radyo Dalgaları	9
2.1.4. Çok Düşük Frekanslı (ELF) Elektromanyetik Alanlar	9
2.2. Radyasyon ve Türleri	11
2.2.1. İyonlaştırıcı Radyasyon	12
2.2.2. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon	12
2.2.3. Elektrik Alan Etkileri	15
2.2.4. Manyetik Alan Etkileri	17
2.3. Radyofrekans Alanların Biyolojik Dokularla Etkileşimi.....	17
2.4. Özgül Soğrulma Hızı, SAR (Specific Absorption Rate)	27
2.5. Radyofrekans Radyasyonun Biyolojik Etkileri	32
2.5.1. Sık Görülen Semptomlar	32
2.5.2. İmmün sistem üzerindeki etkiler	32
2.5.3. Kardiovasküler sistem üzerindeki etkiler.....	33
2.5.4. Reprodüktif Etkiler	33
2.5.6. Biyomoleküller üzerindeki Etkiler	34
2.5.7. Göz dokusu üzerindeki etkiler.....	35
2.5.8. İşitme Üzerindeki Etkiler	35
2.5.9. Beyin Üzerindeki Etkiler	35

2.5.10. Kan beyin bariyeri üzerindeki etkiler	36
2.5.11. Kanser Oluşumu Üzerindeki Etkileri	36
2.5.12. Uluslararası Elektromanyetik Alanlar projesi	37
2.5.13. Benevento Bildirgesi	38
2.6. Tiroid Bezi Histolojisi	39
2.7. Tiroid Hormonları Sentezi.....	41
2.7.1. Sirkülasyondaki İyodun Alınması	41
2.7.2. İyot Pompası.....	42
2.7.3. Tiroglobulin Sentezi	42
2.7.4. I ⁻ 'nin I ₂ ' ye Oksidasyonu	43
2.7.5. MIT VE DIT'in Kenetlenmesi.....	43
2.7.6. Tiroid Hücrelerinin TSH tarafından Stimülasyonu	44
2.7.7. Tiroid Hormonlarının Dokulara Taşınması	45
2.7.8. Tiroksin Bağlayıcı Proteinler	45
2.7.9. Triiyodotironin Bağlayıcı Proteinler	45
2.7.10. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması	46
2.8. Tiroid Hormonlarının Genel Metabolizma Üzerindeki Etkileri	48
2.8.1. Kalorijenik Etki	48
2.8.2. Protein Metabolizması Üzerindeki Etkileri.....	49
2.8.3. Karbonhidrat Metabolizması Üzerindeki Etkileri	49
2.8.4. Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkileri	49
2.8.5. Vitamin Metabolizması Üzerindeki Etkileri	50
2.9. Apoptozis	50
2.9.1. Apoptotik Hücre Ölüm Aşamaları	54
2.9.2. Apoptozisin Başlatılması – Sinyal Üretici Yollar.....	54
2.9.3. Hücre Dışından Kaynaklanan Sinyaller	54
2.9.4. Hücre İçinden Kaynaklanan Sinyaller	57
2.9.5. Kaspazlar.....	57
2.9.6. Kaspazların sınıflandırılması	58
2.9.7. Kaspazların aktivasyonu.....	59
2.9.8. Hücre Morfolojisindeki Değişiklikler	61

2.9.9. Nükleus Morfolojisindeki Değişiklikler	62
2.9.10. DNA kırıklarının oluşması	63
2.9.11. Hücre iskeletinin yıkılması	63
2.9.12. Hücre membran değişiklikleri.....	63
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	64
3.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi	64
3.2. Maruziyet Sistemi.....	64
3.3. Kullanılan Aletler	65
3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler	66
3.5. Işık Mikroskobu Takip İşlemi	68
3.6. İmmünohistokimya	69
3.7. Geçirgenli Elektronmikroskobu.....	69
3.8. Histomorfometrik Analizler	70
3.9. İmmünohistokimyasal Bulguların Analizi	71
4. BULGULAR.....	73
4.1. Histomorfometrik Bulgular	73
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	87
4.3. Elektronmikroskobu Bulguları.....	94
5. TARTIŞMA	99
6. SONUÇ.....	109
7. ÖZET	110
8. SUMMARY	111
9. TEŞEKKÜR.....	112
10. KAYNAKLAR	113
11. ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	139
12. ÖZGEÇMİŞ.....	140

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Elektromanyetik Dalgaların Yayılışı	4
Şekil 2.2 Elektromanyetik Dalgaların bir Ortamdan Diğerine Geçişİ.....	6
Şekil 2.3 Elektromanyetik Spektrum.....	8
Şekil 2.4 Doku İçersinde Rastgele Yönelmiş Elektrik Dipolleri	13
Şekil 2.5 Elektrik Alan Etkisinde Doku İçersindeki Elektrik Dipolleri	13
Şekil 2.6 Tiroid Bezinin Frekansa Bağlı Elektriksel Özellikleri.....	23
Şekil 2.7 Subrezonans Bölgesi.....	23
Şekil 2.8 Rezonans Bölgesi	24
Şekil 2.9 Optik Bölge.....	24
Şekil 2.10 İnsan Rezonans Bölgesi.....	25
Şekil 2.11 İnsan ve Fare için SAR Değerinin Değişimi.....	26
Şekil 2.12 Tiroid Follikül Epitel Hücrelerinde Tiroid Hormonları Sentezi..	44
Şekil 2.13 Başlatıcı ve Sonlandırıcı Kaspazlar.....	59
Şekil 2.14 Apoptozisin Regülasyonu ve İşleyiş Mekanizmaları	60
Şekil 2.15 Apoptozisin Morfolojisi.....	62
Şekil 3.1 Follikül ve kolloid çap ölçümü	71
Şekil 4.1 Kontrol Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X10)73	
Şekil 4.2 Kontrol Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X20)74	
Şekil 4.3 Kontrol Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30)74	
Şekil 4.4 Kontrol Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X40)75	
Şekil 4.5 Kontrol Grubu follikülleri (Toluidin Mavisi, X30).....	75
Şekil 4.6 Sham Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X20) 76	
Şekil 4.7 Sham Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30). 76	
Şekil 4.8 Sham Grubu tiroid follikülleri (Toluidin Mavisi, X40)	77
Şekil 4.9 RF Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X20)	77
Şekil 4.10 RF Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X20) ...	78
Şekil 4.11 RF Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30) ...	78
Şekil 4.12 RF Grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X40) ...	79

Şekil 4.13 RF Grubu tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30).....	79
Şekil 4.14 RF Grubu tiroid follikülleri (Toluidin Mavisı, X40).....	80
Şekil 4.15 RF, Sham ve Kontrol Grubu Folliküler Epitel Yüksekliklerinin Karşılaştırılması.....	82
Şekil 4.16 RF, Sham ve Kontrol Grubu Follikül ve Kolloid Çaplarının Karşılaştırılması.....	84
Şekil 4.17 RF, Sham ve Kontrol Grubu Follikül ve Kolloid Alanlarının Karşılaştırılması.....	86
Şekil 4.18 RF, Sham ve Kontrol Grubu Folliküllerinin Kolloid İçeriklerinin Karşılaştırılması.....	87
Şekil 4.19 RF Grubu Kaspaz-9 İmmünreaktivitesi (X40).....	88
Şekil 4.20 RF Grubu Kaspaz-9 İmmünreaktivitesi (X40).....	88
Şekil 4.21 RF Grubu Kaspaz-9 İmmünreaktivitesi (X40).....	89
Şekil 4.22 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	89
Şekil 4.23 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	90
Şekil 4.24 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	90
Şekil 4.25 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	91
Şekil 4.26 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	91
Şekil 4.27 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	92
Şekil 4.28 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	92
Şekil 4.29 RF Grubu Kaspaz-3 İmmünreaktivitesi (X40).....	93
Şekil 4.30 RF Grubu Kaspaz-9 İmmünreaktivitesi (X40).....	93
Şekil 4.31 Sham Grubu Tiroid Hücreleri Elektronmikroskobu Resmi	95
Şekil 4.32 Kontrol Grubu Tiroid Hücreleri Elektronmikroskobu Resmi	96
Şekil 4.33 RF Grubu Tiroid Hücreleri Elektronmikroskobu Resmi.....	97
Şekil 4.34 RF Grubu Tiroid Hücreleri Elektronmikroskobu Resmi.....	98

TABLÖLAR

Tablo 2.1 Tiroid Bezinin 10 Hz-100 GHz Arasındaki dielektrik özellikleri	18
Tablo 2.2 Vücut dokularının 900 MHz Frekansındaki dielektrik özellikleri	19
Tablo 2.3 Mesleki Maruziyet için Sınır Değerler (ICNIRP)	31
Tablo 2.4 Genel Halk Maruziyeti için Sınır Değerler (ICNIRP)	31
Tablo 2.7 Apoptozise Bağlı Olarak Gelişen Hastalıklar	53
Tablo 4.1 Kontrol Grubuna ait Follikül Epitel Yükseklikleri	81
Tablo 4.2 Sham Grubuna ait Follikül Epitel Yükseklikleri	81
Tablo 4.3 RF Grubuna ait Follikül Epitel Yükseklikleri	82
Tablo 4.4 Kontrol Grubuna ait Follikül ve Kolloid Çapları	83
Tablo 4.5 Sham Grubuna ait Follikül ve Kolloid Çapları	83
Tablo 4.6 RF Grubuna ait Follikül ve Kolloid Çapları	84
Tablo 4.7 Sham Grubuna ait Follikül ve Kolloid Alan Değerleri	85
Tablo 4.8 Kontrol Grubuna ait Follikül ve Kolloid Alan Değerleri	85
Tablo 4.9 RF Grubuna ait Follikül ve Kolloid Alan Değerleri	86
Tablo 4.10 Kaspaz-3 ve Kaspaz-9 Toplam İmmünreaktivite Skorları	87

KISALTMALAR

AIF	: Apoptozis İndükleyici Faktör
APAF1	: Apoptozis Peptidaz Aktive Edici Faktör 1
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
Bcl-2	: B-Hücre CLL/Lenfoma 2
Bcl_{XL}	: Bazal Hücre Lenfoma-XL
B12	: Siyanokobalamin
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
Caspase	: Cysteine Containing Aspartate Specific Proteases
ClO₄-	: Perklorat
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit
DISC	: Ölüm İndükleyici Sinyal Kompleksi
DIT	: Diiodotirozin
EM	: Elektromanyetik
EndoG	: Endonükleaz G
ER	: Endoplazmik Retikulum
FADD	: Fas Associated Protein with Death Domain
FasL	: Fas Ligand
ICAM3	: İnterelüler adhezyon molekülü 3
ICNIRP	: Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi
MIT	: Monoiodotirozin
NFκB	: Nükleer Faktör kappa B
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NPY	: Nöropeptid Y
PARP	: Poli (ADP-riboz) Polimeraz
PAS	: Periyodik asit-Schiff
RF	: Radyo Frekans
RT3	: Ters Triiodotironin

SAR	: Özgöl Soğurma Oranı
SCN-	: Tiyosiyanat
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TD	: Termal Doz
TG	: Tiroglobulin
TNFR	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroid Simüle Edici Hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid

1. GİRİŞ

Teknolojinin gelişimine paralel olarak cep telefonları günlük yaşantımızda sıkça kullanılır hale gelmiştir. Her yenilikte olduğu gibi, yaşantımızı kolaylaştıran teknoloji ve ürünleri de bazı olumsuzlukları da beraberinde getirmektedir. Son on yılda bilim insanları tarafından cep telefonlarından yayılan RF radyasyonun insan sağlığı üzerinde etkili olup olmayacağını araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda RF radyasyonun baş ağrısı, uyku bozuklukları, halsizlik, kas ağrısı, bradikardi, kan-beyin bariyerinde artış, artmış apoptozis, hücre proliferasyonu ve DNA kırıklarına yol açabileceği gösterilmiştir.

Cep telefonlarından yayılan 900 MHz puls modülasyonlu termal olmayan düzeydeki RF radyasyon maruziyetinin tiroid bezi morfolojisi ve fonksiyonları üzerinde herhangi bir etki yapıp yapmayacağı ile ilgili bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda 900 MHz puls modülasyonlu RF radyasyona 3 hafta boyunca günde 20 dakika maruz bırakılan sıçanların tiroid bezlerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluşup oluşmayacağını incelemeyi amaçladık.

İkinci bölümde Radyofrekans radyasyonun biyolojik dokularla etkileşimi, canlılar üzerindeki etkileri, tiroid bezi histolojisi ve fizyolojisi, apoptozisin oluşumu ve mekanizmaları, apoptozisin belirlenmesinde kullanılan yöntemler anlatılmıştır.

Üçüncü bölümde Radyofrekans radyasyon uygulaması, deney düzeneği, Radyofrekans radyasyon uygulaması sonucu tiroid bezinde oluşabilecek fonksiyonel değişikliklerin belirlenmesi için kullanılan histomorfometrik, immünohistokimyasal ve elektronmikroskopu yöntemleri

belirtilmiş ve bu yöntemlerle elde edilen bulguların nasıl analiz edildiği açıklanmıştır.

Dördüncü bölümde Radyofrekans radyasyon uygulamasına bağlı olarak elde edilen histomorfometrik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik bulgular verilmiştir.

Beşinci bölümde ise elde edilen bulgular mevcut literatür ışığında tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

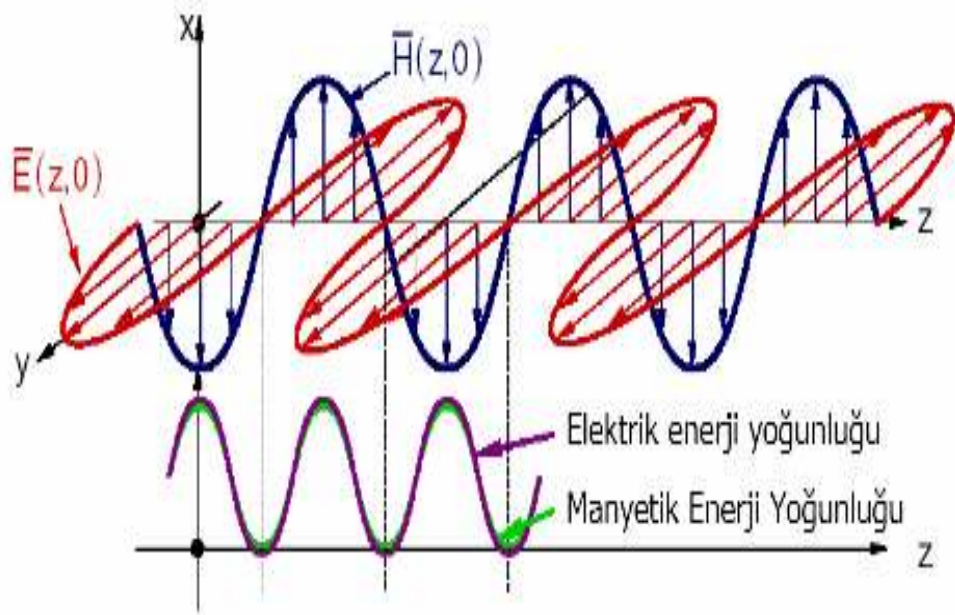
2.1. Elektromanyetik Dalgalar

Elektromanyetik teorinin temeli olan Maxwell'in elde ettiği denklemler zamanla değişen bir manyetik alanın bir elektrik alan oluşturması gibi zamanla değişen bir elektrik alanın da bir manyetik alan oluşturacağını söyler. Bu değişim sinüsodial bir eğri şeklinde-dir. Buradan Maxwell teorisi ile elektrik ve manyetik alanlar arasındaki çok önemli bir bağlantı gerçekleştirilmiştir. Maxwell'in teorik olarak ispatladığı dalgaların varlığını ilk olarak H.R. Hertz 1887 yılında bir indüksiyon bobini kullanarak deneysel olarak kanıtladı.

Bir ortamdaki elektrik alanı değiştirmek için yüklü cisimleri ivmeli olarak hareket ettirmek gerekir. Dolayısıyla ivmeli hareket eden yükler elektromanyetik dalga yayarlar. Yayılan bu tür dalgalar birbirlerine ve dalganın yayılma doğrultusuna dik olarak titreşen elektrik ve manyetik alanlardan ibarettir (şekil 2.1). Bu nedenle elektromanyetik dalgalar enine dalgalardır. Elektromanyetik dalgaların elektrik ve manyetik alanları aynı fazda salınım yaparlar^{1,2}.

Elektromanyetik dalgalar foton adı verilen paketler veya küçük demetler halinde taşınırlar. Foton dalga enerjisi taşıyan parçacıktır. Sinüsodial yayılımdaki hız, frekans ve dalga boyu parametreleri fotonun yayılımını açıklamaktadır. Fotonun hızını dalga boyu (λ) ve frekans (f) belirler. Elektromanyetik dalgaların hızları ışık hızına eşittir. Bu nedenle formülde hız "c" (ışık hızı) ile gösterilmektedir.

$$c = \lambda f$$



Şekil 2.1 Elektromanyetik Dalgaların yayılışı

Elektromanyetik dalgalar geçtikleri ortama frekanslarıyla doğru orantılı, dalga boylarıyla ters orantılı olmak üzere enerji aktarırlar.

$$E=hf \quad (h: \text{Planck sabiti; } 6.63 \times 10^{-34} \text{ m}^2\text{kg/s})$$

Maxwell teorisi bir elektromanyetik dalga içindeki elektrik ve manyetik alanların genliklerinin birbirlerine $c=E/B$ ile bağlı olduğunu gösterir².

$$\Delta \cdot E = \rho/\epsilon_0 \text{ (Gauss Yasası)}$$

$$\Delta \cdot B = 0$$

$$\Delta \times E = -\partial B/\partial t \text{ (Faraday Yasası)}$$

$$\Delta \times B = \mu_0 J + \epsilon_0 \mu_0 \partial E/\partial t \text{ (Ampere Yasası)}$$

Yukarıdaki denklemler E ve B'ye göre birinci dereceden çiftlenimli kısmi diferansiyel sistemi oluştururlar. İki alan arasındaki çiftlenimi ayırmak için üçüncü ve dördüncü denklemlerin rotasyoneli alınır;

$$\Delta^2 E = \epsilon_0 \mu_0 \partial^2 E / \partial t^2 \quad \text{ve} \quad \Delta^2 B = \epsilon_0 \mu_0 \partial^2 B / \partial t^2$$

elde edilir. O halde, E ve B'nin her bileşeni

$$\Delta^2 f = 1/v^2 \partial^2 f / \partial t^2$$

denklemini sağlar, bu denkleme klasik dalga denklemi denilir ve denklem v hızı ile ilerleyen bir dalganın hareketini belirler. Yukarıdaki denklemlerle karşılaştırdığımızda, Maxwell denklemlerinin elektromanyetik dalga çözümlerini kabul ettiği ve bu dalgaların hızlarının

$$v = 1/\sqrt{\epsilon_0 \mu_0} \text{ olduğu görülür.}$$

Serbest uzayda dielektrik katsayısı;

$$\epsilon_0 = 8.85418 \times 10^{-12} \text{ C}^2/\text{Nm}^2$$

Manyetik geçirgenlik;

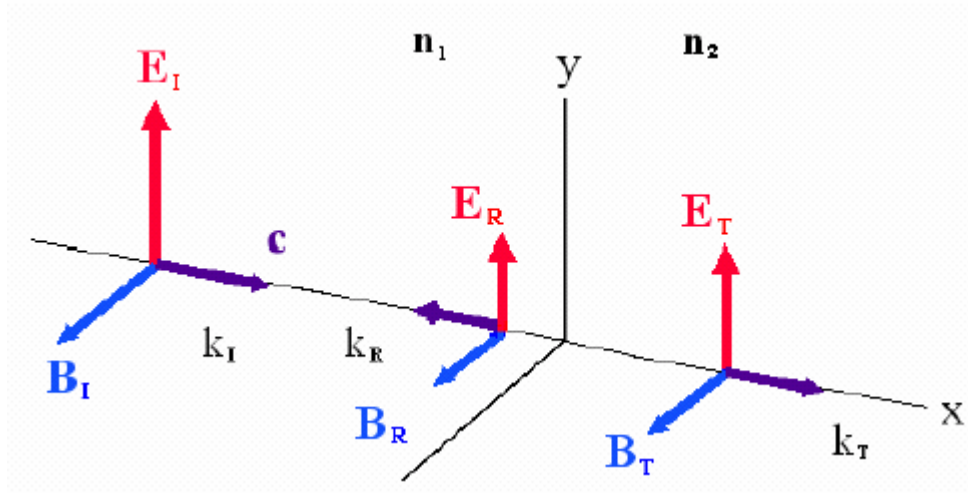
$$\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ Wb/A.m} \text{ olarak alındığında;}$$

$$v = 1/\sqrt{\epsilon_0 \mu_0} = 3 \times 10^8 \text{ m/s} \text{ bulunur ki bu da ışık hızıdır.}$$

Elektromanyetik dalgaları bir ortamda ilerlerken düşünürsek ϵ_0 yerine ϵ , μ_0 yerine μ alırız ve ortamdaki dalga hızı;

$$v = 1/\sqrt{\epsilon\mu} = c/n \text{ olur.}$$

Buradaki n ortamın kırılma indisi olarak adlandırılır. Aşağıdaki gibi bir dalganın (şekil 2.2) n_1 ortamından n_2 ortamına geçişi ile dalganın bir kısmı yansır. Dalganın ne kadar yansıtacağı iki ortam ara kesitindeki sınır koşullarına bağlıdır.



Şekil 2.2 Elektromanyetik Dalgaların bir ortamdan diğerine geçişi

- 1) $\epsilon_1 E_{1\perp} = \epsilon_2 E_{2\perp}$
- 2) $B_{1\perp} = B_{2\perp}$
- 3) $E_{1\parallel} = E_{2\parallel}$
- 4) $B_{1\parallel} / \mu_1 = B_{2\parallel} / \mu_2$

+ x yönünde ilerleyen ω frekanslı bir dalganın polarizasyonu y yönünde ise;

$$\begin{aligned} \text{Gelen dalga; } E_I(x,t) &= E_{0I} e^{i(k_I x - \omega t)} \hat{j} \\ B_I(x,t) &= B_{0I} e^{i(k_I x - \omega t)} \hat{k} = (E_{0I} / v) e^{i(k_I x - \omega t)} \hat{k} \end{aligned}$$

Yansıyan Dalga;

$$\begin{aligned} E_r(x,t) &= E_{0R} e^{i(k_I x - \omega t)} \vec{j} \\ B_r(x,t) &= B_{0R} e^{i(k_I x - \omega t)} \vec{k} = -E_{0R}/v e^{i(k_I x - \omega t)} \vec{k} \end{aligned}$$

Geçen Dalga;

$$\begin{aligned} E_T(x,t) &= E_{0T} e^{i(k_{TX} x - \omega t)} \vec{j} \\ B_T(x,t) &= B_{0T} e^{i(k_{TX} x - \omega t)} \vec{k} = -E_{0T}/v e^{i(k_{TX} x - \omega t)} \vec{k} \end{aligned} \text{ şeklinde ifade}$$

edilir^{1,2}.

2.1.1. Elektromanyetik Dalgalarla Taşınan Enerji

Elektromanyetik dalgalar enerji taşırlar ve uzayda yayılırken yollarının üzerinde bulunan cisimlere enerji aktarırlar. Bir elektromanyetik dalgadaki enerji akış hızı Poynting vektörü (S) ile tanımlanır.

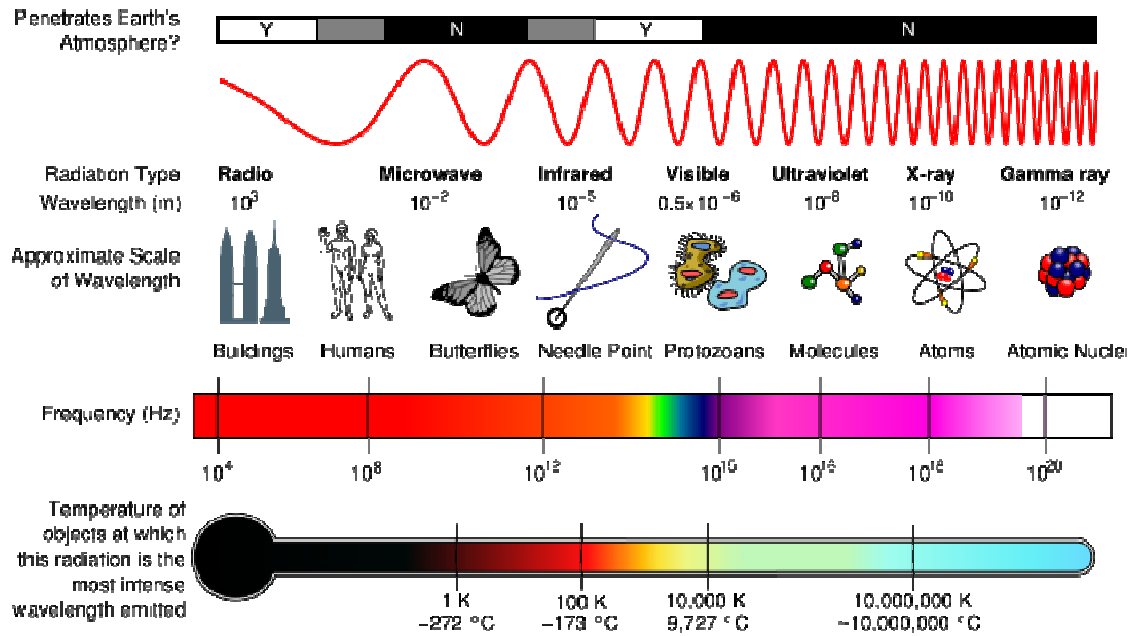
$$S = 1/\mu_0 E \times B$$

Poynting vektörünün büyüklüğü akış yönüne dik olan birim yüzeyden enerjinin geçiş hızını ifade eder. S'nin yönü dalga yayılma doğrultusu boyuncadır³.

2.1.2. Elektromanyetik Dalgaların Spektrumu

Elektromanyetik spektrum (tayf) evrenin herhangi bir yerinde fizik kurallarınca mümkün olan tüm elektromanyetik radyasyon ve farklı ışınım türevlerinin dalga boyları veya frekanslarına göre bu tayftaki

göreceli yerlerini ifade eden kavramdır (Şekil 2.3). Elektromanyetik tayf dalga boylarına göre atomaltı değerlerden başlayıp binlerce kilometre uzunlukta olabilecek Çok Düşük Frekanslı Alanlara (ELF) kadar birçok farklı radyasyon tipini içerir.



Şekil 2.3 Elektromanyetik Spektrum

Gama ışınları elektromanyetik tayfın en yüksek enerjili bölgesidir. Radyoaktif çekirdekler tarafından nükleer tepkimelerde yayılırlar. Bu ışınlar çok girici olduklarından canlı dokular tarafından soğurulunca dokulara zarar verirler. X-ışınları tıpta kanser tedavisinde ve tanı aracı olarak kullanılır. Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen tarafından keşfedilmişlerdir. Röntgen sınıflandırmada nereye ait olduklarını bilmediği için onlara X-ışınları adını vermiştir. Enerjileri çok yüksektir, cisimlerin içerisinden geçebilirler. Canlı dokulara zarar verdiklerinden X-ışınlarına gereksiz yere hedef olmamak gerekir. Morötesi (UV) radyasyon A, B ve C olmak üzere üç kısımda incelenir. Güneş oldukça güçlü bir morötesi radyasyon kaynağıdır. Mikroorganizmalar

morötesi ışınları soğurduklarında parçalanırlar. Bu nedenle morötesi ışınlar tıpta sterilizasyon amaçlı kullanılırlar. Görünür Işık Dalgaları göz retinasının duyarlı olduğu dalga boylarıyla sınırlanan oldukça dar aralıkta bulunurlar. Işık diye hitap edilen elektromanyetik spektrumun bu küçük bölümünü insan gözü algılayabilir. Güneş yeryüzü ışığının % 99,9' unu sağlar. Kızılötesi Radyasyon (IR) bütün sıcak ve soğuk maddeler tarafından oluşturulur. 37°C sıcaklığa sahip olan vücudumuz 900 nanometrelik kızılötesi ışıma yaparak vücut sıcaklığını . 37°C'de korur.

2.1.3. Radyo Dalgaları

Radyo Dalgaları binlerce kilometreden yaklaşık bir milimetreye kadar dalga boyuna (3 kHz – 300 GHz frekansına) sahip elektromanyetik dalgalar olup antenler ve modülasyon teknikleri kullanarak analog veya sayısal veri aktarım kanalları olarak kullanılırlar. Televizyon ve radyo ağırları, cep telefonları ve kablosuz internet erişiminde bilgi iletişimi için radyo dalgaları kullanılır. Mikrodalgalar 1 mm ile 1 metre arası dalga boylarına ($3 \cdot 10^9$ Hz - $3 \cdot 10^{11}$ Hz) sahip radyo dalgalarıdır. Mikrodalga bölgesine UHF (ultra high frequency) adı da verilir. Bu dalgalar atomik ve moleküler yapının ayrıntılarının çözülmesinde, radarlarda, mikrodalga fırınlarında ve kablo gerektirmeyen uzak mesafe iletişimlerde kullanılırlar.

2.1.4. Çok Düşük Frekanslı (ELF) Elektromanyetik Alanlar

0 ile 300 Hz aralığında frekansa sahiplerdir. Şehir sebekelerinde kullanılan elektriğinin frekansı 50 Hz'dir. Ev ve işyerlerinde kullandığımız buzdolabı, bulaşık makinesi, kurutma makinesi, TV ve bilgisayar ekranları, elektrikli ısıtıcılar, ütü, mikser, mutfak robotu, floresan lamba, elektrikli traş makinesi, saç kurutma makinesi, elektrikli battaniyeler gibi aletler, enerji iletim hatları ve trafolar ELF alan kaynaklarıdır.

Yerkürenin geomanyetik alanı 0.5 Gauss, vücudun manyetik alanı ise 0.7 Gauss – 1 Gauss civarındadır. Vücudumuzun manyetik alanı çevremizdeki doğal alan olan yerkürenin manyetik alanı ile uyumludur, ancak yüksek elektromanyetik alanlara neden olan elektrikli aletler bu uyumu bozmaktadırlar.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Biyoelektromanyetik Laboratuvar'nda 20 yılı aşkın bir süredir ELF ve RF'in canlı sistemlerle etkileşimleri ve bu etkileşimler neticesinde oluşan biyolojik cevaplar incelenmektedir. Ayrıca Biyofizik Anabilim Dalı bünyesinde Türkiye'de ilk defa kurulan (22 Temmuz 2005) Gazi Non-İyonizan Radyasyondan Korunma (GNRK) Merkezi'nde ELF ve RF bandında evlerde, işyerlerinde, hastanelerde, havaalanlarında, radarlar, trafolar, yüksek gerilim hatları yakınlarında, baz istasyonları ve cep telefonları bulunan ortamlarda ölçümler yapılmakta ve bu ölçümler uluslararası standartlarla karşılaştırılarak sonuçlar sağlık etkileri açısından değerlendirilmektedir.

Biyoelektromanyetik Laboratuvar'ında ELF alanların biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin incelendiği bu çalışmalarda dalak, cilt, akciğer, karaciğer, beyin, plazma, böbrek, testis dokularında statik alanlar ve 50 Hz elektrik ve manyetik alanların kollajen sentezi, epilepsi, elektrolitler, oksidatif ve nitrozatif hasar, antioksidan savunma sistemleri ve bağışıklık sistemleri üzerine etkileri ve bu alanların oluşturduğu olası oksidatif hasara karşı dışarıdan verilen antioksidanların dokular üzerindeki koruyucu etkileri incelenmiştir.

Yapılan çalışmalarda farklı yönde ve farklı sürelerde 0.3 - 1.9 kV/m aralığındaki statik ve ELF elektrik alan uygulamasının kobayların beyin, karaciğer, akciğer, böbrek, dalak, testis ve plazma dokularında

serbest radikal oluşumu, antioksidan enzim seviyesi ve kollajen sentezi üzerindeki etkileri incelemiş ve dokularda gözlenen elektrik alan etkisinin elektrik alanın türüne, büyüklüğüne ve maruziyet süresine bağlı olduğu gösterilmiştir^{4,5}. 50 Hz frekansında ve 2G – 30G aralığındaki manyetik alan maruziyetinin ise dalak, deri, akciğer, böbrek, beyin ve plazma kollajen sentezi, epilepsi, elektrolitler, lipid peroksidasyonu (MDA), Nitrik oksit (NOx), solunum patlaması (MPO), antioksidan savunma sistemi (GSH) ve immün sistem üzerinde etkili olabileceği rapor edilmiştir^{4,6}.

Farklı şiddet ve sürelerde uygulanan 50 Hz ELF alanların kobaylarda deri, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek ve beyin dokularında protein sentezi, antioksidan enzim aktivitesi, serbest radikal oluşumu, solunum patlaması ve immün sistem üzerinde etkili olabileceği gözlenmiştir⁷⁻¹⁸.

0.3-1.8 kV/m aralığındaki statik ve 50 Hz frekanslı ELF alanların kobaylarda plazma, karaciğer, akciğer ve böbrek dokularında serbest radikal oluşumu ve antioksidan enzim aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir^{19,23}. Ayrıca statik ve ELF frekanslı düşey ve yatay uygulanan E alanların kobaylarda kollajen sentezi üzerinde etkili olabileceği ve düşey alan uygulamalarının yatay alan uygulamalarından daha etkili olduğu bildirilmiştir²⁴⁻²⁸.

2.2. Radyasyon ve Türleri

Radyasyonlar madde içine nüfuz edip cismi oluşturan atom ya da moleküllerden elektron koparabilme yeteneklerine göre iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon şeklinde sınıflandırılırlar.

2.2.1. İyonlaştırıcı Radyasyon

İyonlaşma atomlardan ve moleküllerden elektron koparılmasıdır. Enerji yüklü fotonlardan oluşan elektromanyetik dalgalar, çarptıkları cisimlerden elektron kopararak iyonlaşmalarına yol açabilirler. Madde içinden geçerken enerjisini ortama aktarmak yoluyla ortamdaki atomları doğrudan veya dolaylı yollarla iyonlaştıran radyasyona 'İyonlaştırıcı Radyasyon' denir. Yüksek frekanslı ve dolayısıyla yüksek enerjili olan X ışınları, nükleer reaksiyonlar veya radyoaktif parçalanma sonucu ortaya çıkan alfa, beta ve gama ışınları, nötronlar, protonlar ve diğer temel parçacıklar iyonlaştırıcı radyasyona sebep olmaktadır.

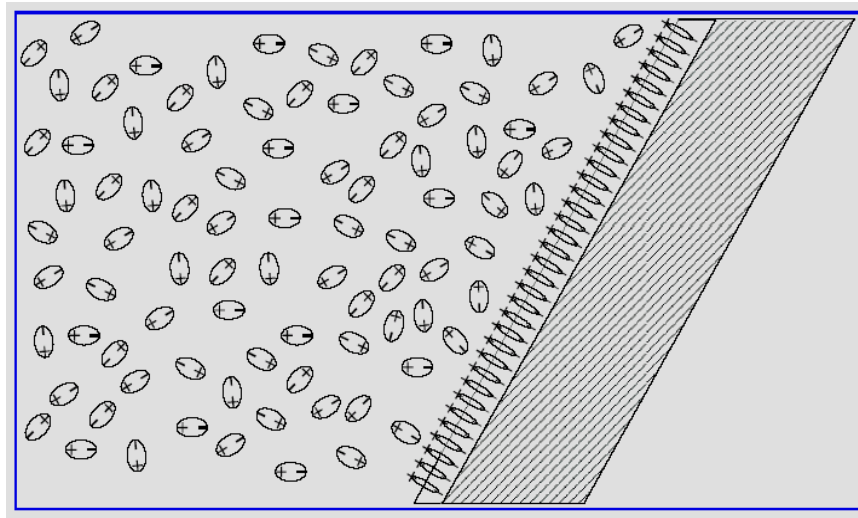
2.2.2. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon

İyonize olmayan radyasyon bölgesinde bulunan elektromanyetik dalgaların foton enerjileri 1 eV'den daha düşük olup bu enerji seviyeleri moleküllerin iyonizasyonunu indüklemek için düşük olup aynı zamanda kovalent ve iyonik bağların kırılması için de zayıftır. ELF (Çok Düşük Frekanslı) elektrik ve manyetik alanlar, Radyo ve TV dalgaları, Mikrodalgalar ve Kızıl Ötesi Işınlr 1 eV'dan daha düşük enerjiye sahip olduğu için iyonlaştırıcı özellik taşımamaktadırlar²⁹. Mobil iletişim sistemlerinin neden olduğu RF radyasyon, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgesi içersinde yer almaktadır. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonun biyolojik etki mekanizması iki tiptir: 'Termal' ve 'Termal Olmayan Etkiler'.

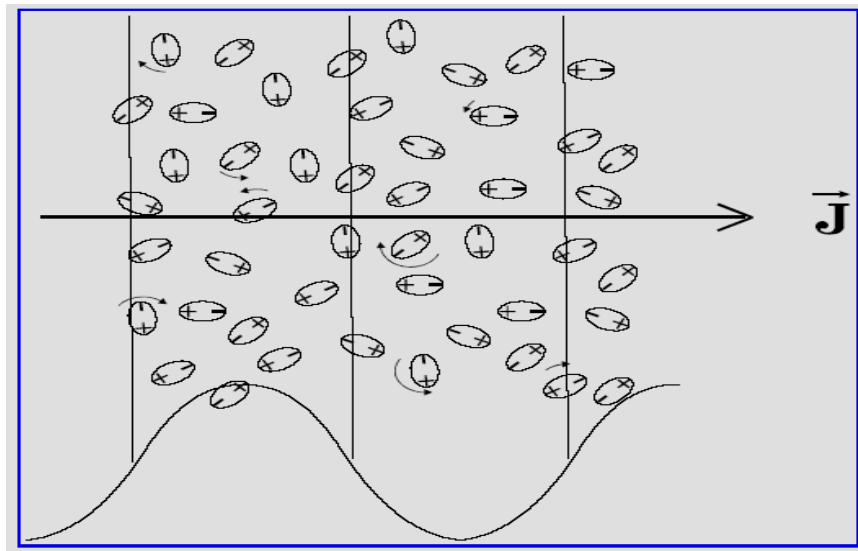
2.2.2.1. Termal Etkiler

Dokunun elektromanyetik dalgayla etkileşmesinde artan molekül hareketi ve sürtünmeden dolayı dokuda ısı artışı meydana gelir ve bu ısı artışına bağlı olarak dokuda bir takım termal etkiler gözlenir. Doku

içersinde bulunan su molekülleri herhangi bir dış etkenin olmadığı durumda rastgele yönelmiş dipol momentlere sahiptir (şekil 2.4). Bu dipol momentlere elektrik alan uygulandığında dipoller alan yönünde yönelmeye zorlanırlar (şekil 2.5). Dipol momentlere elektrik alan tarafından uygulanan tork dokuya ısı enerjisi transfer eder ve dokuda sıcaklık artışı meydana getirir²⁹⁻³².



Şekil 2.4 Herhangi bir elektrik alan uygulanmadığında doku içerisinde rastgele yönelmiş elektrik dipolleri



Şekil 2.5 Dokuya elektrik alan uygulandığında doku içerisindeki elektriksel dipollerin yönelimlerinin değişmesi

Dokuların termal özellikleri oldukça karmaşıktır. Doku kan perfüzyonu ise dokunun çeşidine ve içinde bulunduğu fizyolojik koşullara göre değişim gösterir. Yumuşak dokuların termal iletkenlik, ısı kapasitesi ve yoğunlukları içerdikleri su miktarına bağlı olarak düşüktür.

Hücrelerin ölmesine neden olan referans sıcaklık 43 °C olarak belirlenmiştir³³. RF radyasyona maruz kalan dokuda meydana gelebilecek hasarın kinetiği hasarın oluşması için gereken süre ile doku sıcaklığının eşik değeri olan 43 °C üzerinde olduğu süreyle eksponansiyel ilişkisiyle tanımlanır^{55,56}. Termal Doz (TD);

$$TD = 1/60 \int R^{T(t) - 43} dt ; R = 2 (T > 43^{\circ}C) \text{ veya } 4 (38^{\circ}C < T < 43^{\circ}C)$$

denklemlerle ifade edilir.

Cep telefonlarından yayılan RF enerjisi vücut tarafından soğurularak ısı oluşturulur. Bu ısı termoregülatör sistemler tarafından bertaraf edilir. Su içeriği fazla olan dokularda (beyin, göz, kas, kan, deri, sinir dokusu) su içeriği az olan dokulara göre daha fazla sıcaklık artışı olur. Termal etkiler üzerine var olan bulgular hücre, doku ya da vücut düzeyinde 1°C ya da daha fazla sıcaklık artışı olduğu durumlarda gözlemlenir. Risk ile ilgili sınır değerler bu termal etkiler göz önüne alınarak belirlenmiştir. Henüz dünyada RF'in biyolojik etkileri üzerine oluşturulmuş sınır değerler mevcut değildir.

2.2.2.2. Termal Olmayan Etkiler

RF alanlar ile moleküler titreşimin uyarılmasını dikkate alan birkaç etkileşim mekanizması mevcuttur. Bu uyarımın oluşabilmesi için enerjinin ve momentumun korunması gerekmektedir. Enerjinin korunumu

için RF alanın foton enerjisi ile titreşimin fonon enerjisi birbirine eşit ve hf olmalıdır. Bu şartın sağlanabilmesi için frekansların eşit olması yeterlidir. Momentumun korunumu için RF dalga boyunun ultrasonik dalga boyuna eşit olması gerekmektedir. Bu durum optik modlar için ($\lambda < R$); yani dalga boyunun (λ) cismin boyundan (R) küçük olduğu 1 GHz üstü frekanslarda geçerlidir. 1 GHz frekanslı ses dalgaları piezoelektrik yapılar kullanılarak elde edilebilir fakat RF dalgalar kullanılarak doğrudan elde edilemez. Protein gibi kompleks biyolojik yapılardaki lokal merkezlerin RF alanlar ile uyarılması ve gevşeme esnasında fonon salınımı mümkündür. 1 MHz altındaki frekanslarda biyolojik dokularda elektrik alan dağılımı oldukça düzensizdir. Dokuya elektrik alan uygulandığında en büyük voltaj düşüşü elektriksel direnci büyük olduğu için hücre membranı boyunca meydana gelir. Teorik olarak yapılan hesaplamalar membrandaki elektrik alanının dokunun içersine kıyasla çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Böylece düşük frekanslarda oldukça küçük ortalama elektrik alanlarda bile membran boyunca voltajda düşüşler olmaktadır^{29,30}.

2.2.3. Elektrik Alan Etkileri

2.2.3.1. Protein Yapısındaki Değişim

Canlılığın devamı için hayati öneme sahip olan ve metabolik reaksiyonları katalizleyen enzimlerin yapısında bulunan aminoasitlerin yapılarının RF radyasyon tarafından etkilendiği düşünülmektedir^{30,34,35}.

2.2.3.2. Liganda Bağlanmadaki Değişim

Yapılan çalışmalar RF alanların hücre reseptörleri üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Standart değerlerin altındaki RF elektrik

alan modülasyonu Ligand bağlanma olasılığındaki değişikliklere neden olmaktadır. Ca gibi bir ligand, reseptöre bağlandığında proteinlerin yapısı ve fonksiyonları değişmektedir^{30,36}.

2.2.3.3. Hücreler Arası Çekim Kuvvetinin Artışı

Sıvı içerisinde dielektrik parçacıkların toplanması çoğunlukla Pearl - Chain etkisinden kaynaklanır. Pearl - Chain etkisi RF alanlar tarafından oluşturulabilir. Hücrelerde bu etkinin gözlenebilmesi için gerekli eşik değer 100 MHz'dir. RF radyasyonun oluşturduğu elektrik alan hücrelerdeki dipol momentlerin salınımına neden olur. RF elektrik alan ve hücre membranına bağlı iyon etkileşiminin incelenmiş olduğu bir çalışmada membran yüzeyine bağlı hidrojen iyonlarının mobilitesinin, bağlı olmayan hidrojen iyonuna kıyasla 20 kat, sodyum iyonuna kıyasla ise 100-1000 kat yüksek olduğu gözlemlenmiştir^{29,30,37}.

2.2.3.4. Düşük Frekanslı Elektrik Alanlarının Bozunumu

Yapılan çalışmalarda pulslu RF alanların ısıtma üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Isıtma üzerindeki bu etkinin termal kaynaklı olduğu ve cep telefonlarından yayılan RF sinyallerinden çok daha yüksek güç değerlerinde gerçekleştiği bilinmektedir. Cep telefonlarından yayılan RF sinyallerin demodülasyonu halinde standartlarda belirtilen değerlerin üstünde bir elektrik alan elde etmek mümkündür. Bu bozulma dokunun elektriksel özelliklerinin elektrik alan ile önemli ölçüde değişmesiyle mümkün olmakta ve verilen elektriksel cevaplarda lineer olmamaktadır^{29,30}.

2.2.4. Manyetik Alan Etkileri

Vücut dokularında 50 nm boyunda manyetit (Fe_3O_4) adı verilen küçük ferromanyetik parçacıklar bulunmaktadır. Beynin en dış kısmında manyetit konsantrasyonu yüksektir. Bu manyetit parçacıklarında darbeli manyetik alan etkisiyle tork olduğu ve hücre membranı ile mekanik etkileşimi sonucu iyon kanallarının aktive edildiği ortaya konulmuştur^{29,30}.

Çiftleşmemiş elektron bulunduran yüksek reaktif yapılı ve kısa ömürlü olan serbest radikaller birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar RF radyasyonun serbest radikal oluşturduğunu göstermektedir^{29,30}.

2.3. Radyofrekans Alanların Biyolojik Dokularla Etkileşimi

Radyo Frekans alanların biyolojik dokularla etkileşimi dokuların etkileşime girdikleri dalganın frekansına, dalganın geliş açısına, maruziyet süresine, dokuların boyutlarına, içerdikleri su miktarına, RF enerjisini soğurma karakteristiklerine ve dokuların elektriksel özelliklerine bağlıdır. Biyolojik dokuların kompleks yapı ve bileşenlere sahip olmaları RF alanların dokularla etkileşimini incelemeyi zorlaştırır^{38,39}.

Yüksek frekanslı elektromanyetik dalga dokunun yüzeyinde etkili olup yüzey ısısı oluştururken, düşük frekanslı bir elektromanyetik dalga dokunun daha derinlerine nüfuz eder.

Girginlik: Elektromanyetik radyasyonun şiddetini ilk şiddetinin e (2.71)'de birine düşüren mesafedir. Tablo 2.1'de 10Hz-1GHz frekans aralığında tiroid dokusunun girginlik özelliğinin frekansa bağlı değişimi görülmektedir.

Tablo 2.1 Tiroid Bezinin 10 Hz – 100 GHz Aralığındaki Dielektrik Özellikleri

Frekans [Hz] f	İletkenlik [S/m] σ	Bağıl Permitivite ϵ	Dalgaboyu [m] λ	Girginlik [m]
10	0.51113	20102000	1383.5	225.06
15.849	0.51592	11492000	1095.1	177.74
25.119	0.51922	5573300	869.09	140.41
63.096	0.52174	1078500	549.15	88.037
158.49	0.52233	250860	346.82	55.432
251.19	0.52255	149730	275.46	44.017
1584.9	0.5253	40475	109.22	17.502
3981.1	0.52756	18937	68.728	11.026
6309.6	0.52867	12979	54.517	8.7518
630960	0.57624	1918.1	4.9474	0.88476
1000000	0.60266	1433.3	3.8134	0.69251
1584900	0.63285	966.08	2.9526	0.53741
2511900	0.66104	605.76	2.3022	0.41632
63096000	0.77782	74.152	0.38299	0.084674
100000000	0.7943	68.805	0.28121	0.071251
2511900000	33.293	26.756	0.0021336	0.00089197
3981100000	45.502	18.155	0.0015776	0.00055693
63096000000	55.908	12.126	0.0011852	0.00038068
100000000000	64.066	8.5046	0.0008875	0.0002799

Dalga'nın doku içersine nüfuz etme derinliğini belirleyen diğer bir parametre dokunun elektriksel geçirgenliğidir. Belli bir frekanstaki RF dalgası dielektrik sabiti düşük olan dokuda dielektrik sabiti yüksek olan dokuya göre daha derine nüfuz eder (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Vücut Dokularının 900 MHz Frekansındaki Dielektriksel Özellikleri

Doku	İletkenlik [S/m] σ	Bağıl Permittivite ϵ	Dalga Boyu [m] λ	Girginlik [m]
Hava	0	1	0.3331	
Aorta	0.69612	44.775	0.049205	0.051627
Mesane	0.38308	18.936	0.075087	0.061478
Kan	1.5379	61.36	0.04132	0.027828
Damar	0.69612	44.775	0.049205	0.051627
Kemik iliği	0.040208	5.5043	0.14161	0.31058
Beyin-Gri Madde	0.94227	52.725	0.045182	0.041536
Beyin-Beyaz Madde	0.59079	38.886	0.052826	0.056661
Yağ	0.048964	5.4244	0.14245	0.25353
Cerebellum	1.2628	49.444	0.045984	0.030453
Kolon	1.0799	57.94	0.043046	0.03804
Kornea	1.3943	55.235	0.043534	0.029133
düodenum	1.1867	65.062	0.040649	0.036659
Kalp	1.2298	59.893	0.042198	0.034074
Lens	0.7934	46.573	0.048138	0.046301
Karaciğer	0.85497	46.833	0.047909	0.043171
Lenf bezi	1.0385	59.684	0.042498	0.040066
Kas	0.94294	55.032	0.044277	0.042355
Ozofagus	1.1867	65.062	0.040649	0.036659
Ovaryum	1.2904	50.471	0.045511	0.030111
Pankreas	1.0385	59.684	0.042498	0.040066
Prostat	1.2096	60.553	0.042009	0.034802
Retina	1.1668	55.271	0.04388	0.034538
Ince bağırsak	2.1652	59.488	0.040842	0.019997
Dalak	1.2727	57.178	0.043048	0.032278
Mide	1.1867	65.062	0.040649	0.036659
Testis	1.2096	60.553	0.042009	0.034802
Timus	1.0385	59.684	0.042498	0.040066
Tiroid	1.0385	59.684	0.042498	0.040066
Dil	0.93631	55.271	0.044194	0.042735
Diş	0.14331	12.454	0.093782	0.13157

Elektromanyetik dalganın doku içersinde ilerlemesi

$$\varepsilon^* = \varepsilon' - j\varepsilon''$$

kompleks dielektrik sabit vasıtasıyla tanımlanır. Burada, ε' dielektrik sabit ve ε'' ise kayıp faktörüdür. ε' elektrik alan enerjisini depolayabilmenin bir ölçüsüdür. ε'' ise hertz başına materyaldeki enerji kaybını tanımlar. Daha çok kullanılan diğer bir ifade ise bağıl geçirgenlik sabiti ifadesidir. Bağıl geçirgenlik sabiti geçirgenlik sabitinin boşluğa (vakum) normalize edilmesinden elde edilir.

$$\varepsilon_r^* = \varepsilon^*/\varepsilon_0 = \varepsilon_r' - j\varepsilon_r'' = \varepsilon'/\varepsilon_0 - j(\varepsilon''/\varepsilon_0)$$

Burada ε_0 boşluğun dielektrik sabitidir ve $8.85 \cdot 10^{-12}$ F/m'dir. Kayıp faktörü, $\varepsilon_r'' = \sigma / \omega \varepsilon_0$ maddenin iletkenliği ile ilişkilidir. Burada $\omega = 2\pi f$ (rad/sn) uygulanan alanın açısal frekansı, σ (S/m) ise iletkenlik sabitidir.

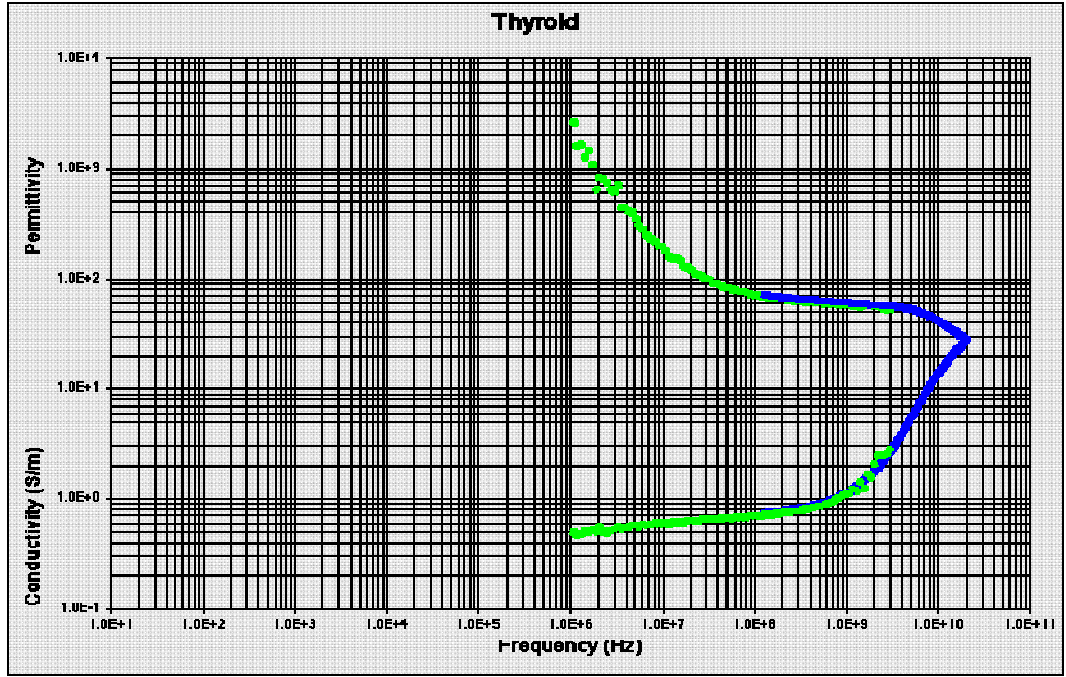
Elektriksel iletkenlik (σ) iyonik iletim nedeni ile oluşan statik elektriksel iletkenlik ve farklı polarizasyon durumundan kaynaklanan elektriksel iletkenlik gibi iki terimden oluşur.

Maddelerin dielektrik davranışları Debye denklemi ile belirlenir ve Debye denklemi iki gevşeme zaman sabiti ile;

$$\varepsilon_r^* = \varepsilon_r' - j\frac{\sigma}{\omega\varepsilon_0} = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_{s1} - \varepsilon_\infty}{1 + j\omega\tau_1} + \frac{\varepsilon_{s2} - \varepsilon_\infty}{1 + j\omega\tau_2}$$

olarak ifade edilir. Burada iki adet gevşeme zaman sabiti τ_1, τ_2 mevcuttur^{40,57}.

Denklemden ϵ_r bağıl dielektrik sabit ve σ iletkenlik sabitidir. ϵ_∞ yüksek frekans bölgesindeki aşırı bağıl dielektrik sabit ve $\epsilon_{s1} + \epsilon_{s2} - \epsilon_\infty$ sıfır frekans (doğru akım) için bağıl dielektrik sabitidir. Bu parametreler, bazı özel frekanslar için ölçülmüş değerlerden, istenen frekans değerleri için türetilir. Eşitlikte verilen $\epsilon_{s1}, \epsilon_{s2}, \epsilon_\infty$ ve τ_1, τ_2 'nin optimum değerleri yağ ve kas için ölçülmüş değerlerden iteratif yöntemler kullanılarak elde edilebilir. Diğer bütün dokular bu iki doku arası bölgede bulunur. Bu değerlerin bilinmesi dozimetri çalışmalarında, insan modellerindeki hücre özelliklerinin bilinmesi açısından önemlidir. Elektromanyetik alanların dokularla etkileşimine yönelik teorik ve deneysel araştırmalar için, dokuların elektriksel özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Debye denklemi kullanılarak dokuların elektriksel özellikleri belirlenirken değişik iterasyon yaklaşımları ile farklı değerler elde edilebilmektedir. Kullanılan farklı nümerik teknikler nedeniyle Debye sabitleri farklılık göstermektedir⁵⁷. Dokunun manyetik geçirgenliği (μ) frekansa bağlı önemli bir değişim göstermezken, ϵ ve σ frekansa göre değişmektedir. Genel olarak frekansın artmasıyla birlikte ϵ azalırken σ artmaktadır (Şekil 2.6). Bu değişim α bölgesi (1Hz - 10^4 Hz), β bölgesi (10^4 Hz - 10^8 Hz), δ bölgesi (10^8 Hz - 10^9 Hz) ve γ bölgesi ($2 \cdot 10^{10}$ Hz) olmak üzere 4 farklı bölgede incelenir. Dokuların iletkenliklerindeki artış α bölgesinde (1 Hz - 10^4 Hz) ortalama 0.005 S/m, β bölgesinde (10^4 Hz - 10^8 Hz) 0.4 S/m, γ bölgesinde ($2 \cdot 10^{10}$ Hz) ise 70 S/m kadardır^{38,41-44}.



Şekil 2.6 Tiroid bezinin frekansa bağlı olarak permitivite ve iletkenliğinin değişimi

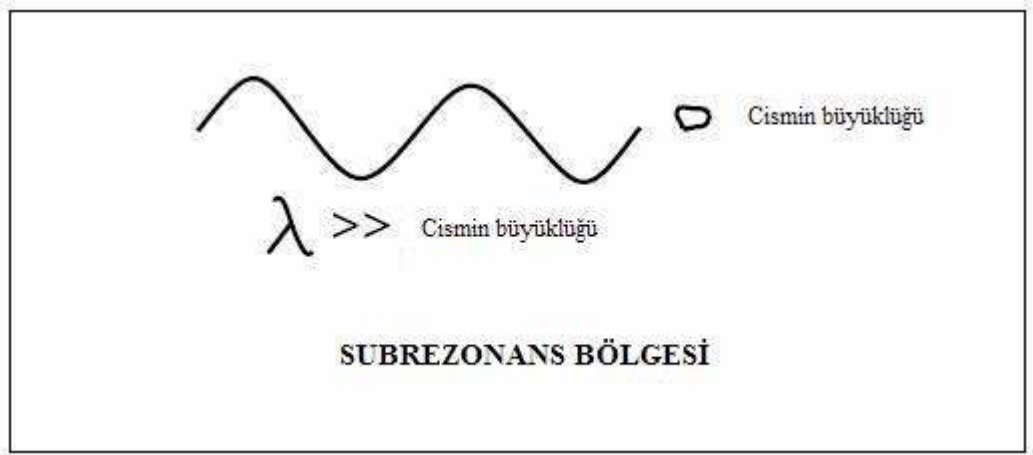
Dokuların elektriksel geçirgenlikleri ve iletkenlikleri dokunun içerdiği su ve iyon miktarına göre değişmektedir. Yüksek oranda su içeren dokuların dielektrik sabitleri frekansın artmasıyla birlikte azalırken iletkenlikleri artar. Bu durum hücre zarı ara polarizasyonundan kaynaklanır. Su içeriği fazla olan dokular RF’i daha fazla soğururlar. 1 GHz frekansı biyolojik dokular için önemli bir frekansıdır. 1 GHz’de dokuların öz direnci çok hızlı bir şekilde değişir. Bu değişim suyun iletkenliğinin 1 GHz ve üzeri frekanslarda hızlı bir değişim göstermesinden kaynaklanır.

Vücut dokularının boyutları $f < 5$ GHz frekansındaki elektromanyetik dalgaların dalga boylarına göre küçüktür dolayısıyla $f < 5$ GHz frekansındaki elektromanyetik dalgaların vücuttaki soğurulma dağılımını hesaplayabilmek için kompleks hesaplamalar gerekir. Yüksek frekanslar için dokunun yüzeyinden d mesafesi kadar içerdeki bir noktada radyasyon yoğunluğu;

$$I(d) = I(0)e^{(-d/L)}, (L < \lambda/10)$$

bağıntısıyla ifade edilir. 10 cm veya daha kısa dalga boyundaki ($f \geq 3$ GHz) RF radyasyonunun enerjisinin büyük bir bölümü yüzeyde soğurulur⁵⁸.

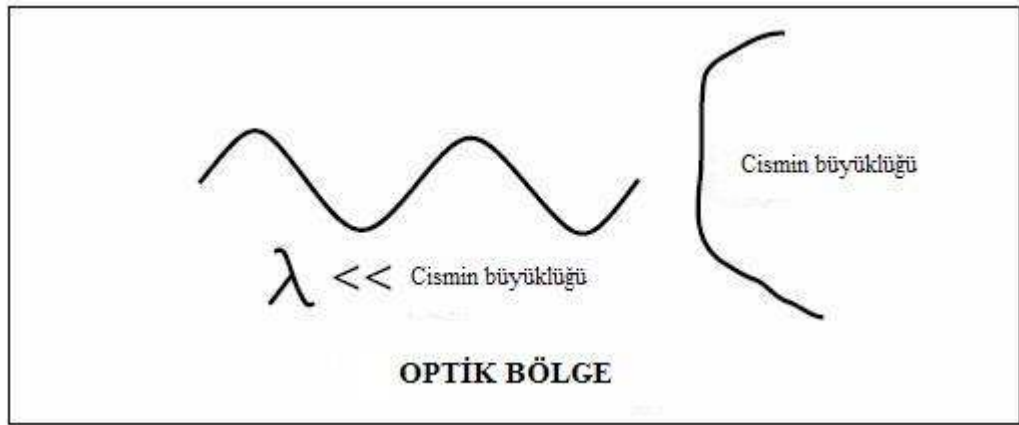
Elektromanyetik dalgaların dalga boylarının cismin boyundan büyük olduğu subrezonans bölgesinde cisim çok az miktarda soğurma yapar ve enerji cisim içersinde düzgün bir şekilde dağılır (Şekil 2.7). Bu bölgede cismin direnci yüksektir. Elektromanyetik dalgaların dalga boylarının cismin boyuna eşit olduğu rezonans bölgesinde cisim maksimum soğurma yapar (Şekil 2.8). Elektromanyetik dalgaların dalga boylarının cismin boyundan küçük olduğu optik bölgede ise cisim çok az miktarda bir elektromanyetik enerjiyi soğurmakta ve bu enerji cismin ısınmasına neden olmaktadır (Şekil 2.9).



Şekil 2.7 Subrezonans bölgesi



Şekil 2.8 Rezonans bölgesi



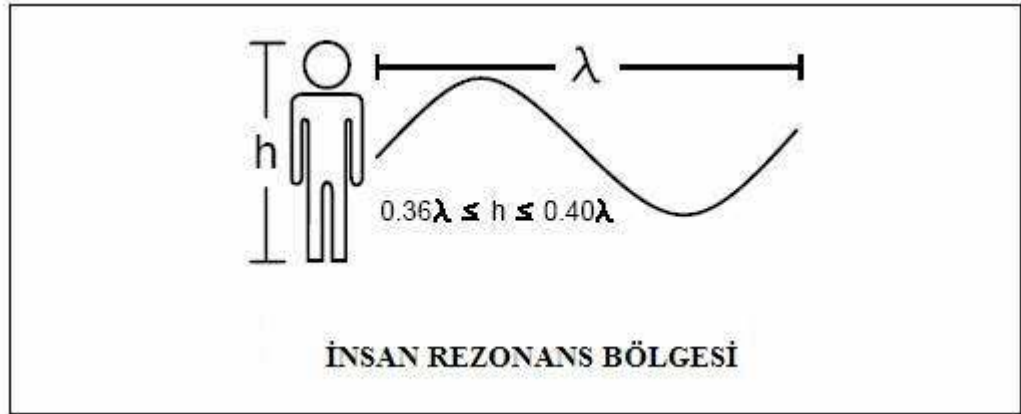
Şekil 2.9 Optik bölge

RF bölgesindeki dalgaların dalga boyu 1mm - 1km arasında değişmektedir. Biyomolekül ve hücrelerin boyutları göz önüne alındığında, hiçbir hücre ve biyomolekülün RF bölgesinde rezonans frekansa sahip olmadığı görülmektedir. Ancak vücut bir bütün olarak değerlendirildiğinde, ortalama bir insanın RF bandında rezonans frekansa sahip olduğu görülmektedir. 1.74 m boyundaki topraktan izole edilmiş bir insan (Elektrik alan doğrultusunun vücudun en uzun olduğu yöne yöneltilmiş olduğu durumda) ortalama 70 MHz'de rezonans frekansına sahiptir. Diğer bir deyişle 1.74 m boyundaki bir insan topraktan izole edilmiş bir ortamdaki maksimum soğurmasını 70 MHz'de yapacaktır. Topraklanmış bir insan vücudu ise yaklaşık olarak 35 MHz civarında doğal rezonans frekansa

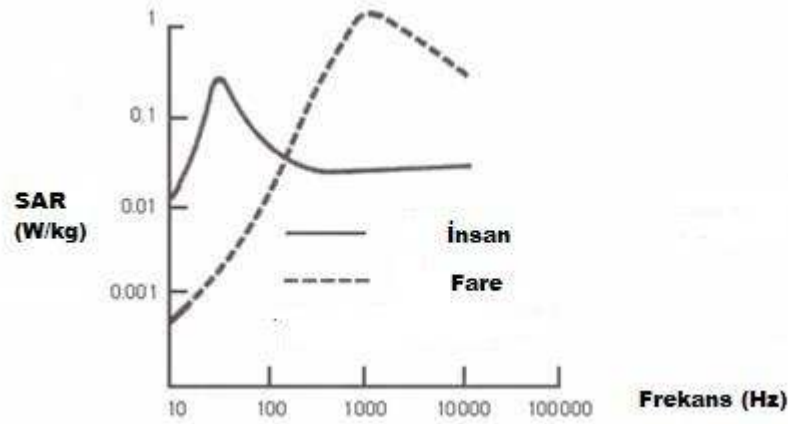
sahiptir. Açıkça görülmektedirki soğurulmanın maksimum olduğu RF frekansını vücudun boyutları belirler. Rezonans frekansı,

$$f_r = 0.4c/h$$
 c: ışık hızı, h: boyun uzunluğu.

bağıntısı göz önüne alındığında kısa boylu kişilerin uzun boylu kişilere göre daha yüksek frekanslarda RF enerjisini daha fazla soğurdukları görülmektedir. Bebekler ve çocukların boyutları küçük olduğu için cep telefonlarının çalıştığı RF frekansına yakın frekanslarda rezonans frekansına sahiplerdir. Dolayısıyla bebekler ve çocuklar cep telefonlarından daha fazla enerji soğurmakla birlikte yetişkinlere göre daha fazla etkilenmektedirler. Vücudun farklı bölgeleri farklı boyutlara sahip olduklarından farklı rezonans frekanslarına sahiplerdir. Örneğin kafatası 400 MHz civarında rezonans frekansa sahiptir^{38,43,45}.



Şekil 2.10 İnsan Rezonans bölgesi



Şekil 2.11 İnsan ve fare için 1 mW/cm² güç yoğunluğunda Elektrik alanın vücut doğrultusu olduğu durumda SAR değerinin değişimi

Maruz kalınan elektromanyetik alanın vücudun uzun eksenine göre konumu vücut içersinde indüklenen elektrik alanın şiddetini etkilemektedir. Gelen elektromanyetik alanın vücudun uzun eksenine göre konumuna Alan Polarizasyonu denir. Gelen E alanın vücudun uzun eksenine paralel olması durumuna E polarizasyon, gelen H alanın vücudun uzun eksenine paralel olması durumuna H polarizasyon, yayılma vektörünün (k) vücudun uzun eksenine paralel olması durumuna k polarizasyon adı verilir. Vücut maksimum soğurmasını E polarizasyonda yaparken k ve H polarizasyonda daha az soğurma yapar^{45,46}. Cep telefonu ve baz istasyonu sistemlerinde E alan dikey olarak ilerlemektedir⁴⁷.

2.3.1. Kaynağın Konumu

Elektromanyetik dalga üreten kaynaktan $2D^2/\lambda$ ve üzeri mesafedeki alana uzak alan $2D^2/\lambda$ uzaklığından daha kısa mesafede olan alana yakın alan denilmektedir⁴⁸.

Rayleigh Yaklaşımına göre; $R_{\text{uzak-alan}} > 2D^2/\lambda$

D: Antenin maksimum boyutu

λ : Elektromanyetik dalganın havadaki dalga boyu

2.4. Özgül Soğrulma Hızı, SAR (Specific Absorption Rate)

Biyolojik dokunun birim kütlesi tarafından birim zamanda soğurulan enerji miktarına Özgül Soğrulma Hızı (Specific Absorption Rate) denir, birimi W/kg 'dır. SAR dozimetride önemli bir niceliktir çünkü SAR değeri dokuda soğrulan enerjinin tipik bir göstergesi olan ısı artışının ve iç alanlara bağlı dokuda meydana gelen diğer biyolojik etkilerin bir göstergesi olarak kabul edilir.

Doku içersindeki ısı iletim mekanizmasını açıklayan bir çok teorik yaklaşım mevcuttur. Bu yaklaşımların en kabul göreni ve dozimetride en çok kullanılanı Penne biyoısı denklemdir^{55,56}. Bu denklem kısaca;

$$k \nabla^2 T - \rho^2 C m_b T + \rho SAR = C_p \partial T / \partial t$$

T= Dokunun ortalama arter sıcaklığı üzerindeki sıcaklığı (°C)

k=Dokunun termal iletkenliği (W m⁻¹ °C⁻¹);

C=Yumuşak doku veya kanın ısı kapasitesi (W s kg⁻¹°C⁻¹);

ρ = Dokunun ve kanın yoğunluğu (kg m⁻³);

M_b=Kanın hacimsel perfüzyon oranı (m³ kg⁻¹s⁻¹)

şeklinde ifade edilir. Penne denklemi RF enerjisine maruziyet sonucu dokuda oluşan sıcaklık artışını vermesi açısından son derece önemlidir.

SAR doku özellikleri ve frekansa bağlı olarak değişim gösterir. RF alanların biyolojik etkilerinin açıklanabilmesi için insan vücudundaki ve deney hayvanlarındaki SAR değerinin belirlenmesi son derece önemlidir. 10 MHz ve üzerindeki frekanslar için SAR değeri;

$$SAR = \sigma E^2 / \rho$$

σ : dokunun elektriksel iletkenliği

ρ : dokunun yoğunluğu

E: doku içersinde indüklenen elektrik alan

bağıntısıyla hesaplanabilir. SAR değerinin doku içindeki elektrik alan şiddetinin ölçülerek belirlenmesi için küçük ince propların doku içine sokularak dokunun içindeki elektrik alan şiddetinin ölçülmesi gerekir, dolayısıyla insan vücudunda SAR'ı direkt olarak ölçmek oldukça zordur. Bu nedenle, biyoelektromanyetik konusundaki araştırmalarda sayısal insan modellerine dayanan bilgisayar veya dokuların fantom modellerine dayanan deneysel simülasyonlarına yönelmek zorunluluk haline gelmiştir^{43,44}.

RF radyasyon maruziyetinin şekli ve dokuların dielektrik özellikleri gibi parametreler SAR değerlerini etkilemektedir. Tüysüz ve arkadaşları tarafından SAR değerlerinin belirlenmesine yönelik yapılan simülasyon çalışmalarında SAR değerini en fazla etkileyen parametrenin cep telefonu kullanım pozisyonu olduğu ve çocuk dielektrik özelliklerinin, yetişkin dielektrik özelliklerine kıyasla daha fazla SAR değerleri oluşturduğu saptanmıştır³⁰.

Vücut sıcaklığının 1°C' den fazla yükselmesinin sebebi olan elektromanyetik enerji seviyelerindeki in vivo ve in vitro çalışmalarda fizyolojik etkilerin çoğu tanımlanmıştır. Bu etkiler: sinir ve sinir kasları fonksiyonlarında değişimler, artan kan-beyin bariyer geçirgenliği, gözle ilgili bozulmalar (mercek donukluğu ve korneal anormallik), stres (bağışıklık sisteminde değişimlerle ilişkili), hematolojik değişimler, üremeye ilgili değişimler (azalmış sperm üretimi gibi), hücre morfolojisi ve zar fonksiyonlarındaki değişimleri içerir⁵⁹

Dinlenme halindeki bir insanın tüm vücuduna yaklaşık olarak 30 dakikalık bir sürede 1-4 W/kg arasında SAR değeri sağlayan RF enerjisi verilmesi halinde, 1° C'den daha az bir vücut sıcaklığı artışı olduğunu gösteren deneysel veriler mevcuttur⁵⁹. Hayvansal veride de aynı SAR değerinde aynı etkiler gözlemlenmiştir. Daha fazla şiddetli alanlara maruziyet vücudun ısı düzenleme kapasitesini zorlayabilir ve doku ısınması zararlı seviyeye ulaşabilir. Aynı şartlarda farelerle yapılan birçok laboratuvar çalışmalarında, vücutlarının bir kısmında geniş boyutta doku hasarı oluşması veya vücut ısısında 1-2° C' yi aşan ısı yükselişleri sağlanmıştır⁵⁹. Çeşitli doku tiplerinin ısı hasarına duyarlılığı oldukça değişiktir. Fakat en hassas dokularda bile değiştirilemez etkiler için eşik değer normal çevresel şartlar altında 4 W/kg'dan daha büyüktür. İnsan sağlığı açısından zararlı olabilecek sınırlamaları belirlemek için “temel limitler” ve “türetilmiş limitler” tanımlanmıştır. Kilogram başına dokuların soğurabileceği en yüksek güç değeri 4 Watt'dır. İşyerleri için 10 kat, genel halk için 50 kat güvenlik payları esas alınarak temel limitler işyerleri için 0, 4 W/kg SAR genel halk için 0, 08 W/kg SAR olarak belirlenmiştir⁵⁹. Bu değerler tüm vücut için 6 dakikalık maruziyet süresinde verilen SAR değerleridir. Söz konusu limitler sadece dokularda yutulan ve ısıya dönüşen güçle belirlenmiştir. Bununla beraber insan vücudunda hücreler tarafından soğurulan enerji dağılımı homojen olmadığından ortalama SAR değeri kesin sınır değer olamamaktadır.

Öngörülen limit değerlerin aşılmadığı durumda vücut tarafından soğurulan enerji sınırlı sayıdaki dokuda birikebilmektedir. Bu nedenle yerel sıcaklık yükselmesini önlemek için vücudun 10 gramlık dokusu için 6 dakikalık maruziyet süresinde ortalama SAR değeri 10 W/kg olarak öngörülmektedir⁵⁹. SAR limit değerleri ICNIRP (International Commission on Nonionzing Radiation Protection), FCC (Federal Communication Commission), IEEE/ANSI gibi uzman kuruluşlar tarafından belirlenmektedir⁵⁹.

2.4.1. ICNIRP

IRPA (International Radiation Protection Association) 1974 yılında İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon konusunda bir çalışma grubu oluşturdu. 1977 yılında Paris'deki IRPA kongresinde bu çalışma grubu Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon Komitesine (INIRC) dönüştü. INIRC Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile işbirliği yaparak İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon konusunda kriterler oluşturmak üzere bir dizi döküman yayınladı. Bu çalışma Birleşmiş Milletler Çevre Programı tarafından da desteklendi. 1992 de Montreal de düzenlenen uluslararası IRPA Kongresinde yeni bir bağımsız organizasyon – ICNIRP (International Comission on Non-Ionizing Radiation Protection), kuruldu. Komisyonun amacı değişik formlardaki İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon'un etki ve olası zararlarını incelemek, bu konuda limit değerlerini belirlemek ve korunmaya yönelik çalışmalar yapmaktır. Türkiye de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Dr. Nesrin Seyhan' ın çabaları ve girişimleriyle bu komisyona dahil olmuştur.

Tablo 2.3 Meslegi gereği elektromanyetik alanlara maruz kalanlar için eşik değerler (ICNIRP)

Frekans (f)	Elektrik Alan (E) (V/m)	Manyetik Alan (H) (A/m)	Güç Yoğunluğu (S) (mW/cm ²)
<1 Hz	—	163×10^3	—
1 - 8 Hz	20	$163 \times 10^3/f^2$	—
8 - 25 Hz	20	$2.0 \times 10^3/f$	—
0.025 - 0.82 kHz	500/f	20/f	—
0.82 - 65 kHz	510	24/N ₅₀	100; 22,445
0.055 - 1 MHz	510	1.6/f	100; 100/f ²
1-10 MHz	510/f	1.6/f	100/f ²
10 - 400 MHz	51	0.16	1.0
40 - 2,000 MHz	$3f^{1/2}$	$0.008f^{1/2}$	f/400
2 - 300 GHz	137	0.36	5.0

Tablo 2.4 ICNIRP Klavuzunda verilen Elektrik ve Manyetik Alanların Genel Halk Maruziyeti ile İlgili Referans Değerleri

Frekans (f)	Elektrik Alan (E) (V/m)	Manyetik Alan (H) (A/m)	Güç Yoğunluğu (S) (mW/cm ²)
<1 Hz	—	3.2×10^4	—
1 - 8 Hz	10	$3.2 \times 10^4/f^2$	—
8 - 25 Hz	10	$4000/f$	—
0.025 - 0.8 kHz	250/f	4/f	—
0.8 - 3 kHz	250/f	5	—
3 -150 kHz	87	5	2.0; 995
0.15 - 1 MHz	87	0.73/f	2.0; 20/f ²
01.Eki	$87/f^{1/2}$	0.73/f	2.0/f; 20/f ²
10 - 400 MHz	28	0.073	0.2
400 - 2,000 MHz	$1.375f^{1/2}$	$0.0037f^{1/2}$	f/2000
2 - 300 GHz	61	0.16	1.0

Tablo 2.5 ICNIRP Klavuzunda verilen ve Frekansı 10 GHz'e Kadar Olan Genel Halk Maruziyeti Sınırlar Değerleri

Frekans Aralığı	Akım Yoğunluğu (Baş ve Gövde mA/m ²)	Bütün Vucut Otr. SAR (W/kg)	Baş ve Gövde İçin SAR (W/kg)	Parmaklar İçin SAR (W/kg)
1 Hz'e kadar	8	-	-	-
1-4 Hz	8/f	-	-	-
4 Hz-1 kHz	2	-	-	-
1-100 kHz	F/500	-	-	-
100 kHz-10 MHz	F/500	0.08	2	4
10 MHz-10-GHz	-	0.08	2	4

2.5. Radyofrekans Radyasyonun Biyolojik Etkileri

2.5.1. Sık Görülen Semptomlar

Cep telefonunu yoğun kullananlarda yorgunluk, stres, baş ağrısı, kulak üzerinde ve arkasında yanma, bulanık görme ve işitme kaybı gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir⁶¹. Chia tarafından yapılan çalışmada cep telefonu kullanma süresi ile baş ağrısı sıklığı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur⁶⁰. Roosli ise uyku bozukluğunun cep telefonu kullanımı sonucunda en sık görülen semptom olduğunu bildirmiştir⁶². Borbely ve arkadaşlarının 900 MHz frekansındaki RF radyasyonun uyku üzerindeki etkilerini inceleme amaçlı yapmış oldukları çalışmada sağlıklı genç deneklere tüm gece boyunca uyku periyodu süresince RF radyasyon uygulamışlar ve çalışmanın sonucunda uykudaki hızlı olmayan göz hareketleri süresince EEG'nin alfa dalga bantlarında artışlar olduğunu tespit etmişlerdir⁶³. Ayrıca çeşitli çalışmalarda ICNIRP'nin belirlediği sınır değerlerin altında mobil telefon sinyallerinin beynin elektriksel aktivitelerinde ve algılama fonksiyonlarında (dikkat, hatırlama, tepki verme gibi) kısa süreli değişimlere neden olduğu gösterilmiştir

2.5.2. İmmün sistem üzerindeki etkiler

Lyle ve arkadaşları termal olmayan düzeydeki puls modülasyonlu RF radyasyonun hücrelerdeki immün fonksiyonu azalttığını gözlemlemişlerdir^{64,65}. Fasenko ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada 1 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ güç yoğunluğundaki mikrodalga radyasyonun farelerin immün sistemlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler meydana getirdiğini bildirmişlerdir^{65,66}. Novoselova ve arkadaşları 1999 yılında yapmış oldukları çalışmada 1 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ güç yoğunluğundaki

mikrodalga radyasyonun T hücreleri ve makrofajların immün potansiyellerini stimüle ettiğini rapor etmişlerdir^{65,67}.

2.5.3. Kardiovasküler sistem üzerindeki etkiler

RF radyasyonun kardiovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi bradikardiye bağlı olarak kan basıncında görülen azalmadır. Braune ve arkadaşları 1998 yılında gönüllü denekler üzerinde yapmış oldukları çalışmada 35 dakikalık bir telefon görüşmesi sonrasında, maruz kalınan RF radyasyona bağlı olarak deneklerin kalp atım hızları ve kapiller perfüzyon hızlarında anlamlı azalmalar gözlemlemişlerdir^{68,69}.

2.5.4. Reprodüktif Etkiler

Elektromanyetik radyasyona mesleksel maruziyeti bulunan kişiler üzerinde olumsuz bazı reprodüktif sonuçlar bildirilmiştir. Çeşitli araştırmalarda RF etkisine bağlı olarak gecikmiş gebelik ve spontan abortus rapor edilmiştir. Reprodüktif sonuçlar içinde en güçlü kanıtlar spontan abortus yönünden bulunmuştur. Semen parametreleri incelenen çalışmalardan bazıları sperm yoğunluğunun azaldığını gösterirken, sperm miktarı, morfolojisi, hareketliliği gibi diğer parametrelerde değişik sonuçlar bulunmuştur⁷⁰. Deneysel bir çalışmada 900 MHz RF'e maruz bırakılan sıçanlarda kontrol grubuna göre testiküler dokuda biyolojik ve morfolojik değişiklikler görülmüş, ancak RF'in spermatogenezis üzerinde etkili olabileceği savı desteklenmemiştir⁷¹.

Tomruk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hamilelik döneminde vücutlarının tümü 1800 MHz GSM benzeri RF alanlara maruz bırakılan aynı yaş grubundaki hamile ve hamile olmayan Yeni Zelanda ırkı yetişkin tavşanlarla anne karnında fetüs olarak bu

alanlara maruz kalan yeni doğan yavruların karaciğer dokularındaki DNA ve lipid moleküllerinde meydana gelen oksidatif hasar biyokimyasal olarak incelenmiş ve GSM benzeri RF alanlara tüm vücut maruziyetinin lipidlerde hasar meydana getirebileceği, bu hasarın dokuda meydana gelebilecek diğer oksijen toksisite olaylarının bir göstergesi olabileceği ancak DNA’ da hasar meydana getirebilecek düzeyde olmadığı sonucuna varılmıştır⁴⁹.

2.5.5. Genetik Etkiler

Mobil telefonların yaydığı RF radyasyon hücrenin en önemli yapısı olan kromozomlar ve DNA üzerinde bir çok zararlı etkiye neden olmaktadır. RF radyasyon kromozom sapma frekansı indükleyerek mikronükleusların oluşumunda ve kromozomal hatalarının sıklığında belirgin bir artışa neden olmaktadır. Oluşan kromozomal hatalar (asentrik fragmentler ve disentrik kromozomlar) ve mikronükleus insidansı arasında bir korelasyonun olduğu gözlenmiştir. RF radyasyon kromozal aberasyonları indükleyip yapısal düzensiz metafaz sayısında, hipoploidi ve kromatid gap miktarında artışa neden olmaktadır. DNA’lar üzerinde yapılan çalışmalarda RF radyasyonun DNA kırıklarına yol açıp DNA’nın yapısını bozduğu ortaya konulmuştur. HL-60 ve HL-60R soylarında elektromanyetik alanın etkisi ile DNA tamir oranında azalmanın olduğunu belirtilmektedir. Elektromanyetik alanların iki bileşeninden biri olan elektrik alanda tıpkı manyetik alan gibi DNA transkripsiyonu stimüle etmekte ve hem manyetik alan hem de elektrik alan DNA ile direkt olarak etkileşime girmektedir^{72,112-124}.

2.5.6. Biyomoleküller üzerindeki Etkiler

RF alanların biyomoleküller üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 1800 MHz RF radyasyonun kobaylarda karaciğer kollajen

sentezine etkisi incelenmiş, uygulanan alanların karaciğer dokusunda hidrokspirolin seviyesini arttırdığı ancak bu artışın istatistiksel anlamlı bulunmadığı tespit edilmiştir⁵⁰.

2.5.7. Göz dokusu üzerindeki etkiler

Göz dokusu RF radyasyona oldukça duyarlıdır. Bunun nedeni göz dokusunda kanlanmanın az olmasından dolayı RF radyasyona maruziyet sonucu oluşan ısıнын dağıtılamamasıdır. Pulsu RF radyasyona maruz kalan primatların göz dokularında dejeneratif değişiklikler gözlemlenmiştir. 2.46 GHz frekansında ve 2.6 W/kg SAR değerinde pulsu mikrodalga radyasyona lokal olarak maruz kalan maymunların korneal endotelyumlarında lezyonlar gözlemlenmiştir⁷³. Kues ve arkadaşları retinanın elektriksel aktivitesinin 1.2 ve 2.7 GHz frekansındaki mikrodalga radyasyona bağlı olarak değiştiğini maymunlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada ortaya koymuşlardır⁷⁴

2.5.8. İşitme Üzerindeki Etkiler

RF radyasyonun işitme üzerinde etkili olabileceği literatürde yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Budak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 1800 MHz GSM benzeri RF radyasyonun tavşan kulak kanalında sıcaklık artışına ve DPOAE (Distortion Product Otoacoustic Emission) genliğinde azalmaya neden olabileceği rapor edilmiştir^{51,52}.

2.5.9. Beyin Üzerindeki Etkiler

Cep telefonundan yayılan elektromanyetik alanların yavaş beyin dalgaları üzerinde etkisini araştıran Freude ve arkadaşları RF

alanların santral ve temporo-parieto-okspital beyin bölgelerindeki yavaş beyin dalgaları potansiyellerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir⁷⁵. Eulitz ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada cep telefonundan yayılan pulslu elektromanyetik alanın insan beyninin elektriksel yanıtında akustik stimülasyonlara bağlı olarak değişimlere yol açtığını rapor etmişlerdir⁷⁶.

2.5.10. Kan beyin bariyeri üzerindeki etkiler

Kan beyin bariyeri toksinlerin hassas beyin hücrelerine ulaşmasının engellenmesinde çok önemli bir fonksiyona sahiptir. Bu bariyer beyni toksik ve zararlı maddelerden korumaktadır. Salford ve arkadaşları⁷⁷ 1994 yılında yapmış oldukları çalışmada 915 MHz frekansındaki RF radyasyonun kan beyin bariyeri geçirgenliğini arttırdığını bildirmişlerdir. 0.016 ve 5 W/kg SAR değerindeki RF radyasyona maruz kalan 184 sıçanın 56'sının kan beyin bariyerlerinde artış gözlemlenirken 62 kontrol sıçanının yalnızca 5'inin kan beyin bariyerlerinde artış gözlemlenmiştir. Bahriye ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 900 MHz GSM modülasyonlu RF radyasyonun dişi sıçanlarda sağ beyin, sol beyin, serebellum ve toplam beyin, erkek sıçanlarda ise sağ beyin, serebellum ve toplam beyinde kan beyin bariyeri geçirgenliğini anlamlı bir şekilde arttırdığını gözlemlenmiştir⁵³. Puls modülasyonlu alanların sürekli dalga alanlara oranla daha etkili olabileceği literatürde yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur⁵⁴.

2.5.11. Kanser Oluşumu Üzerindeki Etkileri

Uzun süreli cep telefonu kullanımının çeşitli kanser türlerine yol açabileceği literatürde yapılmış olan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Repacholi 8 ay boyunca günde iki buçuk

saat 900 MHz RF radyasyona maruz bıraktığı farelerde lenfoma görölme riskinin RF radyasyona maruz kalmayan farelere göre 2.4 kat arttığını gözlemlemiştir⁷⁸. Hardell yapmış olduğı epidemiyolojik çalışmada beyin tümörü görölme riskinin cep telefonunun sağ tarafla kullanılması halinde 2.45 sol tarafla kullanılması halinde 2.4 kat arttığını sonucuna varmıştır⁷⁹ Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) koordinatörlüğünde gerçekleştirilen ve Avrupa Birliğı 5. Çerçeve Programı tarafından desteklenen ve 13 ülke ile koordinasyonlu olarak yürütölen INTERPHONE (Uluslararası Cep Telefonu Kullanımı Kanseri Riski İlişkisi ile İlgili Vaka Çontrol Çalışmaları) çalışmaları arasında yer olan ve Danimarka, Finlandiya, Norveç, İsveç ve İngiltere verilerinin analiz edilmesi ile gerçekleştirilen çalışmaların sonucunda 10 yıl ve daha fazla süredir cep telefonu kullanan bireylerde akustik nöroma ve glioma riski kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğı rapor edilmiştir^{81,82}.

2.5.12. Uluslararası Elektromanyetik Alanlar projesi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1996 yılında başlatılan Uluslararası Elektromanyetik Alanlar projesi kapsamında, gelişen teknoloji ile birlikte 0 – 300 GHz frekans aralığındaki elektromanyetik alanların insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri konusunda artan endişeler 45 ülkenin katılımı ile bilimsel olarak değerlendirilmektedir. Proje kapsamında her yıl bilimsel toplantılar yapılmakta ve bu toplantılarda o tarihe kadar yapılmış ve yapılmakta olan bilimsel çalışmalar ve sonuçları tartışılmakta, halkın elektromanyetik alanlara maruziyetini sınırlayan standartlar değerlendirilmektedir. Gazi Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Dr. Seyhan 2001 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü - Elektromanyetik Alanlar Projesi (WHO EMF Project) Uluslararası Danışma Komitesi (International Advisory Committee - IAC) üyeliğini yürütmektedir. WHO EMF 9th International Advisory Committee Meeting -

WHO EM Alanlar 9. Danışma Komitesi Toplantısı" Dr. Seyhan'ın önerisi ile ilk defa Cenevre dışında, 7-8 Haziran 2004 tarihinde İstanbul'da yapılmıştır. Toplantının ev sahipliğini Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı üstlenmiştir. Dr. Seyhan 9-11 Haziran 2004 tarihlerinde yine İstanbul'da WHO ile birlikte organize ettiği "WHO Workshop : Sensitivity of Children to EMF Exposure - Çocukların EM Alanlara Hassasiyeti" başlıklı workshop'a da ev sahipliği yapmıştır. Elektromanyetik Alanların Çocuklara Etkileri ve Biyolojik Etkileri ile Türkiye'de ve Dünya'da Elektromanyetik Alan standartları ve sistemleri konularında çalışan 200 den fazla uluslararası bilim insanının toplantıya katılımı gerçekleşmiştir.

2.5.13. Benevento Bildirgesi

EM alan mekanizmalarına yönelik çalışmaları olan Dr. Blank, DNA kırıklarına yönelik çalışmaları olan Dr. Lai, kan beyin bariyeri ve sinir hasarı çalışmaları olan Dr. Salford ve Dr. Seyhan'ın da aralarında bulunduğu 31 uluslararası bilim insanı RF alanlara dikkat çekmek için 2006 yılında Benevento Bildirgesi'ni kaleme aldılar ve imzaladılar. RF alanlara yönelik alınması gereken önlemlerin vurgulandığı Benevento Bildirgesi'nde;

- Elektromanyetik alanlar konusunda acilen ve daha çok önlem alınması ve bağımsız araştırmalar yapılması gerektiği,
- Elektromanyetik alanların potansiyel sağlık etkileri ile ilgili ihtiyat ilkesinin dikkate alınması gerekliliği,
- Çocuklara ve gençlere hitap eden cep telefonu reklâm kampanyalarının yasaklanması,
- Çocukların ve gençlerin cep telefonu ve kablosuz telefon kullanımlarının sınırlandırılması,

- RF alanların etkileri üzerine yapılan araştırmaların arttırılması ve h k metlerin araştırmalara bütçe ayırması gerekliliği vurgulanmıřtır⁸⁰.

2.6. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi, aktivitesine göre şekilleri farklılık gösteren basit epitel ile çevrili folliküllerden ve onların lümenlerini dolduran kolloid adı verilen proteine bağlı hormonun (T3,T4) depo edildiği jelatinimsi bir maddeden yapılmıştır. Kesitlerinde değişik çaplarda görülen folliküllerin morfolojik görünüşleri, bezde bulundukları yere ve işlevsel aktiviteye göre farklılık göstermektedir.  evresi gevşek lifli bağ dokusundan yapı, zengin kan ve lenf damarları içerikli bir kapsül ile sarılmış olan folliküller, birbirlerinden septa adı verilen retiküler liflerden meydana gelmiş ince bir bağ doku ile lobüller oluşturacak şekilde ayrılmaktadırlar. Folliküllerin duvarı tek katlı epitel tabakasından ve bazal membrandan oluşur. Diğer endokrin bezlerden farklı olarak, tiroid bezi hormonları ekstraselüler aralıkta, folliküllerin içinde sentez edilir. Her bir follikül çapı yaklaşık olarak 0.2-0.9 mm kadardır^{83,84}.

Follikül epitel'in yapısı bezin fonksiyonel durumu ile de yakından ilişkilidir. Bezin hipofonksiyonu halinde; dışarı verilemeyen kolloidin basıncı ile follikül epiteli yassılaşmış hatta endotel (kübik) görünümde, bezin hiper-fonksiyonu halinde ise TSH'ın etkisiyle hücreler prizmatik görünümünde ve apikal yüzleri lümene doğru kabarık olup kolloid miktarı azdır yada hiç bulunmaz⁸³⁻⁸⁶. Bezin bütün follikülleri, hatta bir follikülün bütün epitel hücreleri bile aynı fonksiyonel durumu göstermeyebilir yani farklı görünüşte olabilirler⁸⁴. Tiroid bezinin merkezindeki folliküller daha aktif iken, periferal folliküller daha büyük ve inaktifdirler⁸⁷. Tiroid follikülleri saran zengin kan ve lenf kapiller ağı ile ileri derecede damarlanan bir organdır. Bu kapillerlerin endotelleri diğer

endokrin bezlerde olduğu gibi fenestrata tiplidir. Bu durum hormonların kan kapillerine geçişini kolaylaştırır. Tiroidin sinirlendirilmesi, sempatik ve parasempatik sinirler yoluyla esasta vazomotor fonksiyonu sağlar⁸⁸.

Epitel hücrelerin sitoplazmaları aktif hücrelerde bazofili gösterir. Bu bazofili ribonükleaz ile işlemiden sonra azaldığı için kısmen ribonükleik asit içeriğine kısmende oluşma sürecindeki kolloid vakuolleri ve granüllerine bağlı olabilir. Mitokondriyonlar ince ve çomak şeklinde olup daha çok hücrelerin apikal bölümünde dağılmışlardır. Golgi apparatus çoğu zaman supranükleerdir. Fakat bazen hücrenin bazal yüzü ile nükleus arasında görülebilir. Apikal sitoplazmada kuvvetli ışık kırıcı ince lipid tanecikleri, lizozomal granüller ve çeşitli oluşum kademesinde kolloid oluşumları mevcuttur. Kolloid, kuvvetli boyanan tanecikler veya vakuoller halinde bulunabilir. Yuvarlak görünümlü ve kromatin yönünden fakir olan çekirdek hücrenin ortasında veya bazal kısmında yer alır ve bir yada daha fazla çekirdekçik içerir⁸⁹. Elektronmikroskopunda hücrelerin lümene bakan serbest yüzlerinde birçok kısa mikrovilluslar mevcuttur. Bunların sayısı aktif prizmatik hücrelerde daha fazladır. Çekirdeğin çoğu zaman üst ucuna yakın fakat bazende alt yüzü komşuluğunda lokalize olan Golgi apparatus oldukça iyi gelişmiştir. Hiperaktif hücrelerde sitoplazmanın en belirgin yapısı granüllü endoplazma retikulumudur. Granüllü Endoplazma retikulumunun keseleri yer yer vezikül ve vakuoller şeklinde genişlemeler oluşturur. Granüllü endoplazma retikulumunun keseleri içinde ön salgı maddesi (prosekret) bulunabilir.

Kolloid saydam ve kuvvetli ışık kırıcı olduğundan parlak ve homojen görünümlüdür. Tespit edilmiş ve boyanmış kesitlerinde eozin, asit fuksin ve azokarmin gibi asit boyalarla boyanır. Fakat bazen anilin mavisi gibi bazik boyalarıda kabul eder. Kolloidin böyle asidofili veya bazofili göstermesi follikülün fonksiyon durumuna göre TBG molekülündeki asidik grubun miktarının artması ile ilişkilidir⁹⁰. Bazen kolloidin periferisinde

kolloid ile epitelin serbest yüzü arasında vakuoller görülebilir. Bunlar tespit solüsyonunun etkisiyle kolloidin koagülasyonu ve büzüşmesinden ileri gelmiş yapay görünümlerdir. Nitekim osminyum asidi gibi fazla büzüşmeye sebep olmaksızın dokuları canlıdakine yakın bir şekilde saklayan uygun fiksatörlerde tespit edilmiş taze dondurma kesitlerde ve tiroidin trakeadan transilluminasyonu ile dolaysız incelenmesi esnasında görülmezler. Kolloid periyodik PAS reaksiyonu ile kuvvetle boyanır. Kolloidin böyle kuvvetli PAS pozitif olması, glikoprotein yapısındaki tiroglobulinden ileri gelir. Aynı preparatdaki aynı folliküllerde bile kolloidin değişik boyanma reaksiyonları gözlenebilir. Bu kolloidin farklı su içeriğini yansıtır. Zamanla su içeriği azalır ve kolloid azokarmin ile daha kırmızı boyanır. Kolloidin follikül epitelden ayrılması, doku hazırlanması esnasında kolloidin suyunun giderilmesine bağlı bir artefaktır⁹¹.

2.7. Tiroid Hormonları Sentezi

2.7.1. Sirkülasyondaki İyodun Alınması

Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağlıdır. İyot besinlerle I^- (iodid, indirgenmiş formda iyot), element halinde iyot (I_2) yada organik bileşik şeklinde alınır. Organik ve element halindeki iyot, sindirim kanalında iodide indirgenerek ince bağırsaklardan iyodür olarak emilir ve kan plazmasına absorbe olur. Sindirim yoluyla alınan iyodun %30-40'ı tiroid hücreleri tarafından tutularak, tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır, %60-70'i ise idrarla dışarı atılır. Kanda derişimi yüksek olduğu zaman tiroid aktivitesi, tiroid bezinde iodid tutulması, hormon sentezi ve salınımı azalır⁹²⁻⁹⁵.

2.7.2. İyot Pompası

Tiroidin folliküler epitel hücrelerinde bulunan iyot pompası tiroid hormonlarının oluşumunun ilk basamağında iyodürü ekstrasellüler sıvıdan epitel hücrelerine^{92,96} daha sonra da tiroid hormonlarının içine yerleştirilmek üzere tiroid follikül hücreleri içine aktif olarak taşır^{94,96,97} ve iyodun tiroid hormonlarına inkorpe olmasını sağlar⁹⁵. Aktif iyot alınımı folliküller hücrenin bazal membranında gerçekleşir^{95,98}. Yüksek dozlarda I_2 alınımı plazma iyodür düzeyini yükseltir⁹⁵. Ancak beklenenin aksine tiroid hormonlarının sentezine katılan iyodür miktarı sürekli yükselmez, bifazik bir değişim gösterir. Başlangıçta bir artış görülsede plazma iyodür düzeyi tavana ulaştığında tiroide giden iyodür miktarında bir azalma görülür (Wolff-Chaikoff bloğu). Bazı anyonlarda (aktivite derecesine göre ClO_4^- (perklorat), SCN^- (Tiosiyanat) ve nitrit (NO_2^-)) iyod alınımını inhibe ederler^{92,101}. İyodid aktif taşınması TSH tarafından hızlandırılır⁹³.

2.7.3. Tiroglobulin Sentezi

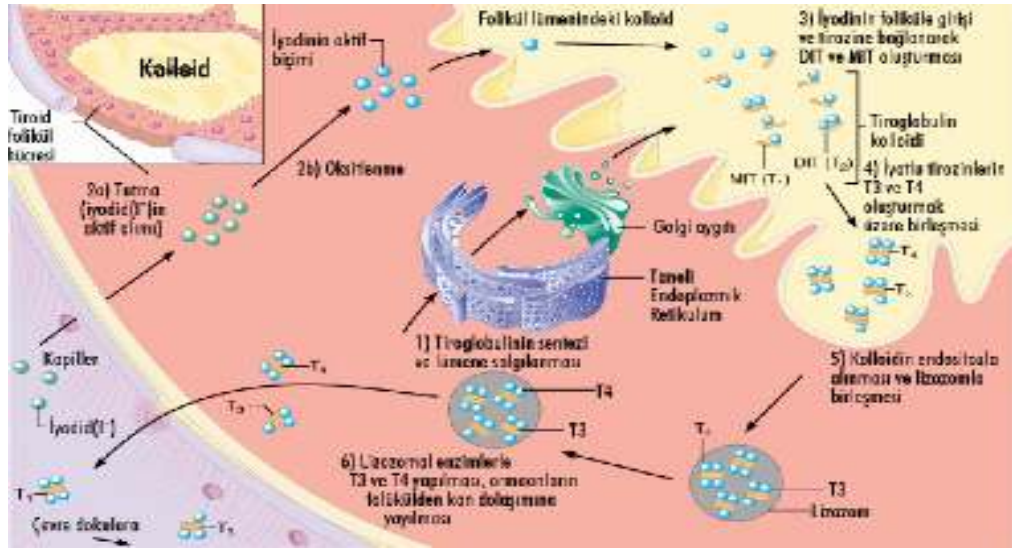
Tiroid bezinin follikül ve epitel hücrelerinde bol miktarda bulunan tiroglobulin molekül ağırlığı 600000 olan büyük bir glikoproteindir. Herbir tiroglobulin molekülü yüzden fazla tirozin amino asidi ihtiva etmektedir ve bu tirozinler tiroid hormonlarını teşkil etmek üzere iyot ile birleşen başlıca maddelerdir. Tiroglobulinin salgılanması tiroid hücrelerinin ribozomlarında aminoasit sentezi, bu aminoasitlerden granüler ER'de protein sentezi ve daha sonra hem ER hemde golgi kompleksinde ile oluşan vezikülden follikül lümenine (kolloid) hücrelerin apikal yüzeyinden ekzositozla salınması şeklinde olur^{92,101}.

2.7.4. I'nın I₂' ye Oksidasyonu

Foliküler hücreye giren iodic folliküller membranda peroksidaz enziminin etkisiyle enzime bağlı aktif atomik iyoda okside edilir ($2I^- \rightarrow I_2 + 2e^-$)^{92,93,101} Peroksidaz enzimi aynı zamanda organifikasyon ve tiroid hormonlarının sentezine katılan kenetlenme tepkimelerini katalize eder. Tioglobulin tirozin rezidüleri follikül hücreleri ve follikül lümeninin kavşak noktalarında I₂ ile reaksiyona girerek monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluştururlar^{96,97}.

2.7.5. MIT VE DIT'in Kenetlenmesi

Homolitik parçalanmaya uğramamış olan 3-5 diiyodotirozin tioglobulin aromatik hidroksi üzerinden MIT ile birleşerek T3 (Triiyodotironin), DIT ile birleşerek T4'ü oluşturur¹⁰¹. Sentezlenen hormonlar salınıncaya kadar tioglobuline bağlı olarak kolloid içinde depo edilirler. T3'ün daha etkin olmasına karşın T4 sentezi T3'den daha fazladır⁹⁷. TSH T3 ve T4 yapımını stimüle etmesinin yanısıra T3 ve T4'ü tioglobuline bağlı bir şekilde depo eden kolloidden endositoz yoluyla tiroid hormonlarının boşaltılmasını da artırır¹⁰¹. Tiroid bezinin MIT ve DIT'in birleştirilmesi sonucu az miktarda T3 meydana gelir. Buna ters oluşum anlamında RT3 adı verilir. İnsanlardaki iyot bileşiklerinin ortalama dağılımı %23 MIT, %33 DIT, %35 T4, & 7 T3 ve az miktarda TR3 şeklindedir.



Şekil 2.12 Tiroid Follikül Epitel Hücrelerinde Tiroid Hormonları Sentezi

2.7.6. Tiroid Hücrelerinin TSH tarafından Stimülasyonu

Hormonların dolaşıma verilmesi için tiroglobulin TSH etkisiyle follikül hücrelerine girer. Apikal sınırdaki endositozla hücre içine alınan kolloid damlacıklarının protolitik enzim içeren lizozomlarla birleşmesi ile fagolizozomlar oluşur. Tiroglobulin fagolizozomların içersinde proteolize uğrar. Serbest duruma geçen T₃ ve T₄ hücre stoplazmasına bırakılır, buradanda eksositozla kan kapillerine boşaltılırlar¹⁰¹. Fagolizozomlarda T₃ ve T₄ yanında MIT ve DIT' de serbestleşir. Dokunun dış bölgelerinde bulunan tip15 deiyodinaz enzimi etkisiyle MIT ve DIT'in büyük bir bölümü deiyonize olur ve açığa çıkan iyot intrasellüler iyot havuzuna geri döner ve tiroid bezinde yeniden hormon sentezi için kullanılır⁹⁸. TSH tiroid bezinde iyodid aktif transportu, hormon sentezi, kolloid pinositozisi ve kana hormon salınma olaylarını hızlandırır⁹³.

2.7.7. Tiroid Hormonlarının Dokulara Taşınması

Tiroid hormonları tiroglobuline (TG) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depo edilirler. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar. Salgılanan hormonlar plazma proteinlerine bağlanırlar.

2.7.8. Tiroksin Bağlayıcı Proteinler

Gerçekte T4'ün %99.5'i plazmada bağlanır %0.15'i ise serbestdir. Serbest olan kısım aktif hormonu yansıtır. Tiroksin esas olarak 3 bağlayıcı proteinin 2'si ile ilişkilidir.

a) Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG)

Plazma T4'ünün yaklaşık %75'ini bağlar. Normal bireylerde TBG'deki mevcut bağlanma bölgelerinin yarısından azı T4 ile doymuştur.

b) Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA)

Dolaşan T4'ün yaklaşık %15-20 sini bağlar

c) T4'ün yaklaşık % 9 ' u ise albumine bağlanır^{98,103}.

2.7.9. Triiyodotironin Bağlayıcı Proteinler

a) T3'ün hemen hemen hepsi (99.5) TBG'ye bağlı olarak taşınır.

b)Çok az bir miktar T3 albumine bağlıdır ve pratik olarak hiçbir TBPA'ya bağlanmaz.

c)T3'ün yaklaşık % 0.05' i bağlı değildir

T3'ün plazma bağlayıcı proteinleri için affinitesi düşüktür, böylece T3'ün konsantrasyonları T3'ün biyolojik aktivitesini arttırmasında katkıda bulunurlar.

Tiroid bezinden salgılanan hormonların % 30'u T4 %10'u ise T3' dür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (%75 - %85) kanda T3'e çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T3 plazmda 10-20 kat daha az miktarda bulunsada T4'den 4 kat daha aktiftir¹⁰³. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4 'ün 7 gündür. T3 etkisini daha kısa sürede göstermektedir⁹⁹. T4 metabolik yönden etkisizdir asıl hormon etkisini yaratan bileşik T3'dür⁹³. Periferel dokularda T4 T3'e yada revers T3'e dönüşür^{96,97}. Kandaki T3'ün ancak bir kısmı tiroid bezinde yapılır çoğu hedef hücrelerde T4'den ayrılmasıyla oluşur¹⁰¹.

2.7.10. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması - Hipotalamus - Hipofiz Tiroid Eksen

Metabolik faktörler tiroid hormonları tarafından ilgili genin harekete geçirilmesini tetikleyebilirler. Birçok diğer hormonun tersine plazmada T3 ve T4 konsantrasyonu oldukça sabitdir¹⁰¹. Tiroid folliküler hücre fonksiyonları esas olarak dolaşımdaki tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile düzenlenir. TSH hipofiz ön lobundaki tiotropik hücrelerden salınan bir glikoproteindir. TSH etkisini folliküller hücre membranında bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla adenilat siklazı aktive edip siklik adenosin monofosfat (cAMP) yapım ve depolanmasını arttırarak gösterir.

Noradrenalin ve diğer adrenerjik ajanlar tiroid hücre membranına bağlanarak cAMP yapımını arttıırırlar. Tiroid bezi TSH tarafından uyarılınca kolloid miktarı azalır, uyarının inhibe edildiği durumda ise kolloid miktarı artar ve follikül hücreleri basıklaşır. TSH salgılanması hipotalamusta sentez edilen bir tripeptid olan tiotropin serbestleştirici hormon (TRH) tarafından düzenlenir. TRH üretimi periferal ve santral ısı reseptörleri vasıtasıyla çevre ısısına göre uyarılır. Glukokortikoidler hipotalamik düzeyde TSH salınımını inhibe ederler. Somatostatin ve dopamin TSH salgısını hipofiz düzeyinde baskılayabilir. Norepinefrin ve serotoninin de TSH salgısını baskıladıkları sanılmaktadır. TRH ilk olarak TSH salınımına etki eder ve sonra da TSH sentezini stimüle eder. Tiroid hormonları miktarı eşik değeri aştığında hipofiz bezinden TSH salgılayan hücrelerin özel reseptörleri ile T3 hormonu bağlanır ve negatif feed back mekanizması harekete geçirilerek TSH miktarı azaltılır. Tersine tiroid hormon düzeyleri eşik değerin altına düşünce tuzaklanan reseptörlerle serbest kalır. Burada yeteri miktarda TSH salgılanarak tiroid bezinin T3 ve T4 salgılanması uyarılır. Normalde TSH'nın sirkadian bir ritmi vardır. Uykudan hemen önce TSH düzeyi artar. Uykuya hazırlanan insanda metabolik ve mental etkinliği arttıran T4'e gerek yoktur. Sabahları ise TSH düzeyi azalmaya başlar. Bu durum uyanmakta olan organizmanın T4'e olan gereksiniminin arttığının ve tiroidin T4 salgılamaya başladığının belirtisidir. Çevre ve vücut ısısının düşmesi TSH salgısını artırır. Vücut ısı ritmine bağlanan bu sirkadian TSH osilasyonu kısmen de olsa TRH tarafından regüle edilmektedir. Stres ve hamilelikte TSH salgılanması artar.

2.8. Tiroid Hormonlarının Genel Metabolizma Üzerindeki Etkileri

2.8.1. Kalorijenik Etki

Tiroid hormonlarının en bariz etkisi metabolizma hızını arttırmalarıdır. Bu etkiler sonucu vücut ısı üretimi, kardiyak output ve kalp atım hızı artar. Tiroid hormonu yetersizliğinde bazal metabolik hız normal değerden %30-45 kadar azalır. (Hipertiroidizmde bazal metabolik hız normal değer %50-100 üzerine çıkmış olabilir). Tiroid hormonu $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ sentezini artırır ve sonuç olarak hücreler tarafından daha çok ATP üretilir ve kullanılır, buda vücut ısısının artmasına neden olur. Bu etkiye Kalorijenik etki denir⁷⁴. Tiroid hormonları dokuların çoğunun oksijen kullanma miktarını artırırlar. Tiroksin enjeksiyonundan birkaç saat sonra metabolik hız ölçülebilecek kadar yükselir ve bu seviye altı gün kadar korunabilir. Uzunca bir süre tiroid hormonları verilen deney hayvanlarının doku homojenatlarından ayrılan mitokondriyon fraksiyonunda oksijen kullanımında artış olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni hücrelerde tiroid hormonları alımına bağlı olarak mitokondriyon sayısının artmasıdır. Tiroid hormonları verildikten bir hafta sonra birçok hücre içi enzimin miktarı artar. Triiyodotironin sıçanlara küçük dozda damar içine verildikten 30 dakika sonra karaciğer mitokondriyonlarında ATP yapımı %114-217 artmaktadır. Bu sonuç göstermektedir ki protein sentezi olmadan tiroid hormonları mitokondriyonları doğrudan uyarmaktadırlar. Tiroid hormonları sağlıklı bir büyüme ve gelişim için gereklidirler ve etkilerini büyüme ve promoting hormonlarının sentezlerini indükleyip hücrelerin proliferasyonlarını arttırarak gösterirler⁹³.

2.8.2. Protein Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine olan etkileri bu hormonların genel metabolizma üzerine olan etkilerinin temelini teşkil eder. Zira protein sentezinin artması nedeniyle özgül enzimlerin sentezi de artar, buda diğer metabolik olayları hızlandırır. Tiroid hormonlarının protein metabolizmasına etkisi hormon verilen deney hayvanının yada şahsın metabolik durumuna ve hormon dozuna göre değişir. Tiroid bezi çıkarılmış sıçanlarda fizyolojik dozda hormon alımı protein sentezini artırır ve nitrojen ekskresyonunu azaltır. Fakat yüksek dozda oral yoldan verildiklerinde yada hiperaktif bezden fazla hormon salgılandığında, protein sentezini önledikleri, vücutta protein parçalanmasını (katabolizmasını) hızlandırdıkları, nitrojen ekspresyonunu arttırdıkları ve kilo kaybına neden oldukları görülür⁹³.

2.8.3. Karbonhidrat Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasının hemen hemen bütün evrelerini etkilerler. Hormon miktarı arttıkça bağırsaklardan glukoz emilimi de buna paralel olarak artar. Tiroid hormonları dokular tarafından glukoz kullanımını artırıp karaciğer, iskelet ve kan glukoz düzeyini yükseltirler⁹³.

2.8.4. Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonları lipid metabolizmasının hemen hemen her evresini (sentez, mobilizasyon ve parçalanma) etkilerler. Fakat lipidlerin parçalanması üzerinde daha çok etkilidirler. Bu nedenle tiroid hormonu fazlalığında lipid depoları azalır ve kandaki lipid düzeyi düşer. Tiroid

hormonları yağ dokuda lipolizi arttırır. Bu etkisini adenilat siklaz-cAMP mekanizmasını uyarmakla ve dokuları diğer lipolitik maddelere karşı duyarlı hale getirmekle yaparlar. Tiroid hormonları lipoliz sonucu meydana gelen ve kanda derişimi artan serbest yağ asitlerin okside olmalarını hızlandırır. Tiroid hormonlarının lipid metabolizmasına olan klasik etkileri, kolesterolün kan plazmasındaki derişimini düşürmeleridir. Normal insanda plazma kolesterol düzeyi 150-250 mg/100ml'dir. Tiroid hormonu yetersizliğinde plazma kolesterol düzeyi 400-700 mg/100ml'ye ulaşabilir. Hipertiroidizmde ise 120mg/100 ml'ye düştüğü görülür⁹³.

2.8.5. Vitamin Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonları vücutda enzimlerin üretilmesini arttırırlar bunun doğal sonucu olarak vitaminlere duyulan ihtiyaçta aynı oranda artar. (vitaminler birçok enzim ve koenzimlerin yapısına girerler). Tiroid hormonu fazlalığında suda eriyen vitaminlerden tiyamin, riboflavin, B12 ve C vitaminlerine ihtiyaç artar. Hipertiroidli hastalarda nikotinamidden piridin nükleotidlerin sentezi aksar. Karotenden vitamin A sentezi ve vitamin A'nın retinene dönüştürülmesi için tiroid hormonlarına ihtiyaç vardır⁹³.

2.9. Apoptozis

Her hücre doğar, çoğalır (proliferasyon), farklılaşır (diferansiasyon) ve ölür. Ökaryotik hücrelerde şimdiye kadar morfolojik ve biyokimyasal analizlerle ayırt edilmiş iki tip hücre ölümü belirlenmiştir bunlar patolojik hücre ölümü olan nekroz ve programlanmış hücre ölümü olan apoptozistir. Nekroz herhangi bir patolojik nedenden dolayı hücrenin zarar görerek, hücrenin kendi kalıtlılarının devreye girmediği travmatik hücre ölümüdür. Apoptozis ise enfeksiyon, kromozomal anomali ve

radasyon gibi bir çok nedenle yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmemiş, düzensiz gelişmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin kontrollü ve aktif bir mekanizma ile çevre hücrelere zarar vermeden hücrelerin yaşamına son vermesidir^{124,125}. Başka bir deyişle apoptozis çok hücreli organizmaların genetik şifrelerinde bulunan 'hücre intiharı programlarının gelişimsel ve/veya çevresel uyarımlarla etkinleşmesi sonucu ortaya çıkan fizyolojik hücre fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybıdır^{131,132}. Hücre apoptozis sürecine girerken yada apoptozis sürecinde ilerlerken komşu hücrelerle sürekli iletişim halindedir, hatta bazen hücreyi ölüme götüren sinyaller komşu hücreler tarafından gönderilebilmektedir. Apoptozis sırasında hücre çevresine bazı sinyaller göndererek, komşu hücrelerin kendisini fagositoz ile ortadan kaldırmalarını destekler. Hemen hemen tüm hücrelerde iyonizan radyasyon, inflamatuvar sitokinler, immunoregülatuar sitokinler, oksidatif stres, redoks potansiyelinde değişiklikler, büyüme faktörleri veya trofik faktörlerin ortamdan kaybolması ve mekanik stres apoptozisi başlatabilmektedir^{131,133,134}. Apoptozis reaktif oksijen radikalleri ile uyarılabilir. Antioksidan enzimlerin azalması, apoptozisin uyarılmasından sorumlu hücreler reaktif oksijen radikallerin artışına neden olabilir. Doku homeostazisi yani yeniden yapım ve yıkımın bir düzen içinde oluşu, apoptozis/proliferasyon dengesinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır. Apoptozis hücrenin yaşam çemberi boyunca yapım-yıkım dengesinin sürdürülmesini sağlar¹³⁵. Programlanmış hücre ölümü embriyogenezis, organ involüsyonu (örn:timus), immünolojik reaksiyonlar ve diferansiye hücrelerin yaşam sürelerinin sonlanması gibi bir çok fizyolojik olayda yer almaktadır. Örneğin kemik iliğinden sürekli olarak hücre üretimi devam ederken, günde yaklaşık 5×10^{11} kan hücresi apoptozis yolu ile yok edilmektedir. Barsak epitel hücrelerinin devamlı yenilenmesi, menstruasyon esnasında uterusun iç yüzündeki hücrelerin öldürülerek uzaklaştırılması apoptozis yoluyla gerçekleşir^{131,136}. Apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması ve yerine yenilerinin konması günlük 1×10^{11} hücre olarak tahmin edilmektedir ki yetişkin bir bireyin total vücut

ağırlığının her 18 – 24 ayda bir değişimine eşittir. Bir organizmanın yaşayabilmesi ve çoğalabilmesi için sahip olduğu genetik bilginin şifrelendiği DNA moleküllerinde meydana gelen hasarlar organizmanın çalışmasını bozmakta yada durdurabilmektedir. Örneğin virüsle enfekte hücreler bu yolla ortadan kaldırılır. Hasarlı DNA da apoptozis yolu ile ortadan kaldırılır. Hücrenin DNA'sında meydana gelen mutasyonlar kanser gelişimine neden olabilecekleri için bu hasarlı hücrelerin apoptozis yolu ile öldürülmeleri büyük önem taşımaktadır. Normal erişkin dokularında ise hücre büyümesi ve apoptozis bir denge içindedir. Bu dengenin biri lehine bozulması çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Genetik hücre ölüm programının hatalı ekspresyonu veya apoptotik hücre ölüm programının eksik uygulanması çeşitli karsinom, otoimmün hastalıklar ve viral infeksiyonların patogeneğinde rol oynamaktadır^{131,133} Apoptozisin aşırı olduğu durumlarda ortamdaki makrofajlar apoptotik cisimcikleri yeterli fagositozla temizleyemezlerse bunlar degrade olarak sekonder nekroza uğrayıp inflamasyona yol açabilirler¹³³

Yine dokularda hormona bağlı patolojik atrofi, bazı kalp hastalıkları, otoimmün hastalıklar, nörodejenaratif bozukluklara bağlı hastalıklarda ve kanserde apoptozis mekanizması devreye girer. Apoptozisin artması veya azalması ile ilgili hastalıklar tablo 2.7'de verilmiştir¹³⁷⁻¹⁴⁶.

Tablo 2.7 Artmış veya azalmış apoptozise bağlı olarak gelişen hastalıklar

Apoptozisin Artmasıyla İlgili Hastalıklar	Apoptozisin Azalmasıyla İlgili Hastalıklar
Nörodejeneratif Bozukluklar	Kanser
Alzheimer hastalığı Amyotrofik lateral skleroz Creutzfeld-Jakop hastalığı Huntington hastalığı Parkinson hastalığı Retinitis pigmentosa Spinal muskular atrofi	Blastom Karsinom Lösemi Lenfoma Malign gliom Sarkom Seminom
Hematolojik Bozukluklar	Premalign Hastalıklar
Aplastik anemi Fanconi anemisi Hodgkin hastalığı Myelodisplastik sendromlar Polycythemia vera	Ataxia telangiectasia Paroksimal nokturnal hemoglobinüri Myeloblastik sendromlar Xeroderma pigmentosum
Otoimmün Bozukluklar	Otoimmün Bozukluklar
Fulminant hepatit Graft-versus-host hastalığı Hashimoto tiroitis İnsüline bağımlı diyabet Multipli skleroz Romatoid artrit Skleroderma Sjögren sendromu	Otoimmün lemfoproliferatif sendrom (tip I ve II) Sistemik lupus erythematosus
	Ateroskleroz
	Metabolik Bozukluklar
	Nimann-Pick hastalığı Osteoporozis Wilso hastalığı
İskemik Yaralanma	Viral Enfeksiyonlar
İskemi ve reperfüzyon Böbrek enfarktüsü Miyokardial enfarktüs İnme	Adenovirüsler Baculoviruses Epstein-Barr virüs Herpesvirüsleri Poxvirüsler
Toksinlere Bağlı Hastalıklar	Prematur ve Fizyolojik Yaşlanmada Apoptozis
Alkole bağlı hepatit Pulmonar fibrozis Sepsis	Down sendromu Erken yaşlanma (progeria) Xeroderma pigmentosum
Bakteriyel ve Viral Enfeksiyon	
AIDS Ebola virüsü Chlamydia trachomatis Helicobacter pylori Neisseria meningitis Salmonella typhimurium Shigella flexneri	
Diğerleri	
Travmatik spinal kord yaralanması Tümör karşı atağı (immün ayrıcalık)	

2.9.1. Apoptotik Hücre Ölüm Aşamaları

Apoptozis apoptozisin başlatılması, hücre içi proteazların (kaspazların) aktivasyonu, hücrede çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşması ve fagositoz gibi hücre içinden veya dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden olaylar zinciri olarak seyreder¹³⁶.

2.9.2. Apoptozisin Başlatılması – Sinyal Üretici Yollar

Memeli hücrelerinde apoptoz ölüm sinyalinin kaynağına bağlı olmak üzere iki yolla gerçekleştirilir; içsel yol ve dışsal yol. İçsel yol hücreden kaynaklanan çok çeşitli sinyaller tarafından (onkogen aktivasyonu, DNA hasarı gibi) tetiklenen yoldur. Dışsal yolda ise, apoptozisi tetikleyen sinyal moleküllerinin hücre zarında bulunan ilgili almaçlara bağlanması apoptozisi başlatır^{136,148}.

2.9.3. Hücre Dışından Kaynaklanan Sinyaller

2.9.3.1. Çevresel yaşam sinyallerinin ve büyüme faktörlerinin yetersizliği

Hücreler çevre hücrelerden ve ekstrasellüler matriksden gelen yaşam sinyallerine ve büyüme faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Bu sinyaller düzenli bir şekilde ve yeterli miktarda olmazsa hücreler apoptozise giderler. Örneğin nöronlar “nerve growth factor (NGF)” yetersizliğinde apoptozis gösterebilirler. Çevreden gelen sinyallerin kesilmesi ile hücre ölümünün nasıl başladığı tam olarak bilinmemektedir. Büyüme faktörüne bağımlı hücrelerin kültürlerinde, büyüme faktörleri

çekildiği zaman, hücrelerin metabolizmalarında ani bozulmalar ve hücre siklusunda duraklama olduğu görülmüştür.

2.9.3.2. Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu

Bazı sitokinler hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanarak ölüm programını harekete geçiren sinyaller üretebilirler^{97,100} Apoptozisde rol alan membran reseptörleri içinde en önemli grup “tumor necrosis factor receptor (TNFR)” ailesidir. TNRF içinde apoptozis oluşturan reseptörlerden en önemlileri Fas ve TNRF1’dir. Bu reseptörler uyarıldıklarında, hücrenin sitoplazmasında bulunan parçaları, “adaptör proteinlere” bağlanır. Adaptör proteinlerin ölüm efektör parçaları vardır. Bunlar da apoptozis için başlatıcı olan kaspazlara (örn: prokaspaz 9) bağlanırlar^{146,150}

2.9.3.3. Fas-Fas ligand aracılı apoptozis

Bu tip apoptozis hücre yüzey reseptörü Fas (CD95, APO-1) aracılığı ile oluşur. Fas ligandın Fas reseptörüne bağlanması ile Fas reseptörünün hücre içinde bulunan parçası, Fas adaptör proteinle (FADD-Fas adapter protein with a death domain) birleşerek ölüm başlatan sinyal kompleksini (death inducing signal complex - DISC) oluşturur. Bu da ilgili kaspazın aktifleşmesini sağlar^{146,151}. Fas ligand membrana bağlı veya solubl olabilir. Solubl fas ligand (FasL, CD95L) immun sistem hücreleri tarafından oluşturulur. Bu ligandın T hücreleri membranında bulunan Fas reseptörüne bağlanmasıyla, immün reaksiyonla aktive olmuş ve görevlerini tamamlamış olan lenfositlerin apoptozis ile yok edilmeleri sağlanmış olur^{146,152}.

2.9.3.4. Tumör Nekrozis Faktör (TNF) aracılı apoptozis

Bir sitokin olan TNF'nin TNF reseptörleri ile birleşmesi (örn TNFR1) sonucunda reseptörün hücre içinde bulunan parçası, TNFR adaptör protein (TRADD- TNFR adapter protein with a death domain) ile etkileşir. TRADD daha sonra FADD ile birleşerek prokaspaz 8'i aktifleştirir ve apoptozise neden olur. Fas reseptörünün aksine, TNFR1'in TRADD'la etkileşmesi her zaman apoptozis ile sonuçlanmaz. TRADD, FADD yerine başka adaptör proteinlere bağlanabilir. Bunun sonucunda önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör- kB (NFkB) harekete geçebilir. Bu durumda hücre canlı kalır. Hücrede hangi yolun nasıl seçildiği açık değildir. Ancak hücrede aktif NFkB (bazı tümörlerde bulunur) bulunduğu zaman, hücrenin canlı kaldığı düşünülmektedir.

2.9.3.5. Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptozis

Sitotoksik T lenfositler (CTL) infekte olmuş olan konakçı hücrelerin yüzeyinde bulunan yabancı antijenleri tanırlar. CTL'lerin ana görevi malign ve/veya virus ile infekte olmuş olan hücrelerin öldürülmesidir. Yabancı antijenleri tanıdıklarında yüzeylerinde Fas ligand oluşur. Hedef hücrelerin Fas reseptörlerine tutunurlar. CTL ler sitoplazmalarında granzyme B (serin proteaz) ve perforin adı verilen ve apoptozis oluşmasını sağlayan proteinler içeren sitoplazmik granüllere sahiptirler^{146,153}. Perforin, transmembran por oluşturucu bir proteindir. CTL'ler hedef hücrelerin membranlarında perforin ile porlar oluşturarak, sitoplazmalarına granzyme B salgırlar. Granzyme B hedef hücrelere girerek kaspazları aktive eder.

2.9.3.6. Hücrelerin maruz kaldığı dış etkenler

Hipoksi, ısı, antikanser ilaçlar, ELF manyetik alanlar, gama ve ultraviyole ışınlar gibi etkenler apoptozise neden olabilirler. Bu etkenler DNA hasarı oluşturarak apoptozis meydana getirirler^{146,153}.

2.9.4. Hücre İçinden Kaynaklanan Sinyaller

DNA hasarı, hücre içi Ca^{++} seviyesinde artış, hücre içi pH'da düşme, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları hücreyi apoptozise götüren merkezi hücre ölüm sinyallerini başlatabilmektedir. İçsel yol ile tetiklenen apoptoziste merkezi rolü mitokondriyonlar oynar. Çeşitli apoptotik uyarılar mitokondriyonun dış zarının geçirgenliğini arttırarak intermembran boşluğunda bulunan bazı proteinlerin sitoplazmaya kaçışına neden olur. Bunların başlıcaları sitokrom-c, SMAC/DIABLO, AIF, EndoG ve OMI/HTRA2'dir.

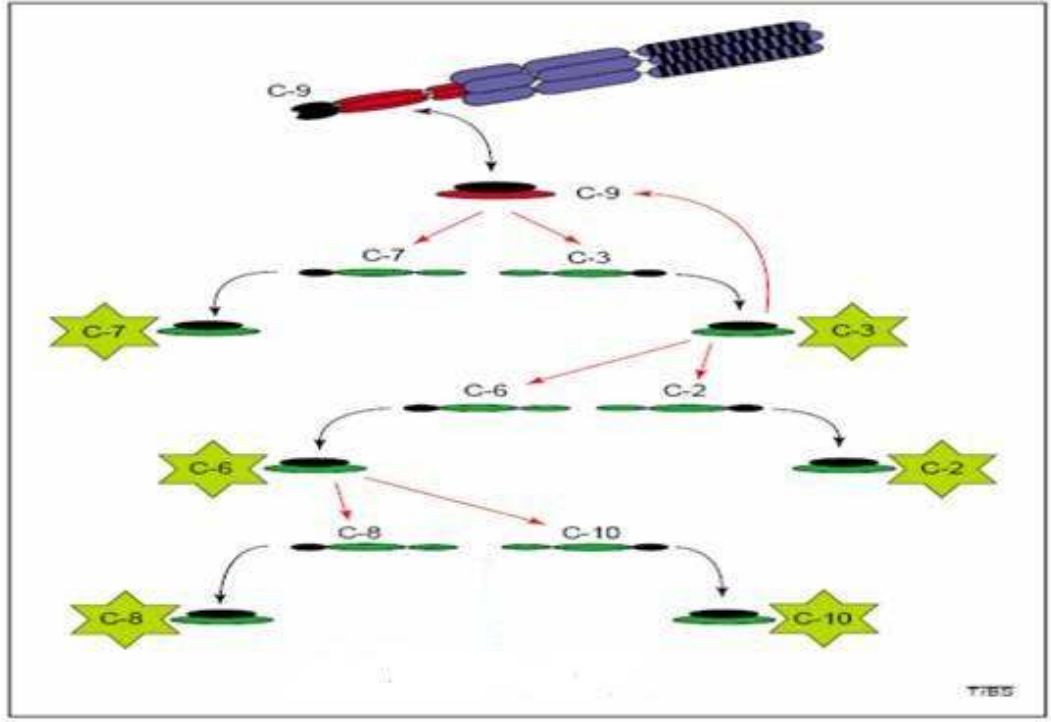
2.9.5. Kaspazlar

Apoptozis sürecinde iç ve dış sinyallerle bir grup inaktif formdaki sistein proteaz (proteinlerin parçalanmasından sorumlu enzim grubu) kırılarak aktiveşirler ve dimerize olurlar. Bu proteazlara KASPAZ (caspase= cysteine - containing aspartate specific proteases) adı verilmektedir. Kaspazlar düşük intrensik etkinlik gösteren zimojenler (inaktif prekürsör) olarak sentezlenirler. Aktif enzim 20kD luk subünite ilaveten 10kD luk subünit bulunan heterotetramerlerdir. Kaynağına yada ölüm uyarısına bakılmaksızın apoptozise giren hücrelerde kaspaz aktivitesi tespit edilir ve tüm apoptotik uyarıcı yollar kaspazlar ile olan hücre yıkımı işleminde birleşirler. Kaspazlar apoptozisin son evresindeki hücresel substratların degradasyonundan sorumlu olduğu gibi apoptozisin

başlatılmasında kritik rol alırlar. Sağlıklı hücrelerde kaspazlar, enzimatik olarak inaktif ve aktif forma göre daha uzun bir polipeptid zincir olarak bulunurlar. Buna zimogen form denir. Şu ana kadar tespit edilmiş 14 çeşit kaspaz tanımlanmıştır ve çoğu apoptoziste rol almaktadır.

2.9.6. Kaspazların sınıflandırılması

Kaspazlar birbirlerini aktifleştirerek preteolitik bir kaskad (şelale tarzı reaksiyon dizisi)'a neden olurlar. Bazıları (Kaspaz 2, 8, 9, 10) başlatıcı kaspazlar olarak bilinirken bazıları da (3, 6, 7) efektör kaspazlar olarak bilinirler. Ölüm reseptörleri adaptör proteinleri aracılığıyla, iç sinyaller ise mitokondriyon aracılığıyla başlatıcı kaspazları aktive ederler. Başlatıcı kaspazlar apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara naklederler. Efektör kaspazlar ilgili proteinleri (örneğin, hücre iskeleti proteinleri aktin veya fodrin, nükleer membran proteini lamin A, DNA tamirinde rol alan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP)) parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana gelmesine neden olurlar. Kaspazlardaki defektler otoimmün hastalıklara, kansere ve bazı nörolojik bozuklukların oluşumuna katkıda bulunabilir. Kaspazların aktivasyonu ile DNA tamirinde görevli proteinler ve hücre döngüsündeki regülatuar proteinler yıkılır. Yapısal proteinlerin yıkımı ile proteolitik klivaj oluşur^{132,155,156}.



Şekil 2.13 Başlatıcı ve sonlandırıcı kaspazlar

2.9.7. Kaspazların aktivasyonu

Kaspaz dimerizasyonu (aktivasyonu) ya hücre yüzey ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (dışsal yol) ya da kaspaz-9 bağlayıcı protein olan apaf-1'in oligomerize olmak üzere indüklenmesi (içsel yol) ile gerçekleşir. İç sinyallerle oluşan apoptozisde mitokondriyon önemli rol oynamaktadır. Sinyaller dış mitokondriyon zarında geçirgenlik artışına neden olurlar. Mitokondriyon dış zarının geçirgenliğini bazı proteinler ayarlamaktadır. Bunların en önemlisi bcl-2 grubu proteinlerdir. Bu grubu oluşturan proteinlerin bir kısmı anti apoptotik, bir kısmı ise proapoptotiktir. Bcl-2 proteini anti apoptotiktir. Mitokondriyon dış membranına ve apoptozis proteaz aktive edici faktör1'e tutunmuştur. Hücrenin içinden kaynaklanan apoptotik sinyaller Apaf 1'in mitokondriyondan ayrılmasına neden olur. Bu ayrılma dış mitokondriyon zarının geçirgenliğini artırır.

Geçirgenliğin artması, mitokondriyonun iki zarı arasında bulunan sitokrom-c'nin sitozole çıkmasına neden olur. Sitokrom-c sitoplazmada apaf1, kaspaz-9 ve ATP ile birleşir. Oluşan yapıya apoptozom denir. Apoptozom bir seri kaspaz aktivasyonunu başlatır ve sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz-3'ü aktive ederek apoptozise neden olur^{146,147-159}. Her dokunun eksprese ettiği kaspaz tipi farklı olabilir. Bu durumda farklı dokular için farklı kaspazların aktivasyonu yoluyla apoptozisin gerçekleştiği düşünülebilir. Örneğin, periferik T hücreleri ultraviole ile indüklenmiş apoptozise gitmek için ne kaspaz-3'e ne de kaspaz-9'a gereksinim duyarlar. Oysa, embriyonik stem hücreler bu durumda her iki kaspaza da gereksinim duyarlar. Hatta hücrelerin değişik farklılaşma derecelerinde değişik kaspazların aktivasyonuna gereksinim duyulabilir. Örneğin, periferik T hücreleri Fas'ın aktivasyonuna yanıt olarak gelişen apoptozisde kaspaz-3'e gereksinim duyarlar ama timositler kaspaz-3 eksikliğinde yine Fas'la indüklenen bir apoptozise gidebilirler^{157,158}.



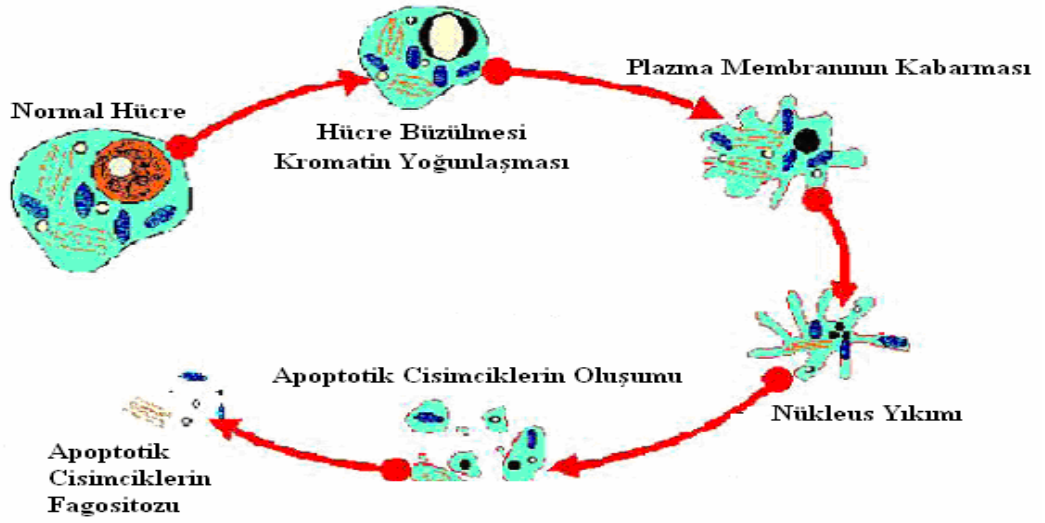
Şekil 2.14 Apoptozisin regülasyonu ve işleyiş mekanizmaları

Apoptozis ultrastrüktürel olarak nükleus ve hücre morfolojisindeki bir dizi değişikliklerle karakterizedir.

2.9.8. Hücre Morfolojisindeki Değişiklikler

Apoptozisin başlangıcı hücre küçülmesi, sitoplazmanın yoğunlaşması ve hücrenin kendisini çevreleyen çevre hücrelerle temasının kesilip mikrovillusların kaybolması ile karakterize edilir. Apoptotik uyarımı alan hücreler çevre hücrelerle olan bağlantılarını kesip birleşme bölgelerinden ayrılırlar. Hücreler yüzey organellerini kaybedip belirgin bir şekilde büzülürler. Apoptozis sürecinin başlangıcından birkaç dakika sonra hacimlerinin 1/3'ünü kaybederler. Bu görünüm muhtemelen plazma membranında bulunan iyon kanalları ve pompalarında aktivasyonun bozulmasına bağlıdır. Apoptozis süreci sırasında Na, K, Cl taşıyıcı sistemin durması nedeniyle hücre içi ve dışı arasındaki sıvı hareketi durmaktadır. Plazma membranında oluşan tomurcuklanmanın (zeiozis) ardından hücre, sitoplazma ile çevrilmiş kromatin parçalarından oluşan apoptotik cisimciklere parçalanır. Zardaki tomurcuklanma ve parçalara ayrılma olayında transglutaminaz enzimi etkili olmaktadır. Apoptotik hücrelerin komşu hücreler tarafından tanınması plazma membranındaki değişikliklerle olur. Hücre membranının iç tabakasında bulunan fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin ile dış tabakasında bulunan fosfatidilkolin asimetrik olarak dağılmışlardır. Normal hücrelerde bu asimetri ATP'ye bağlı translokaz ile aktif olarak korunmaktadır. Apoptozis sırasında ya ATP translokaz yetmezliği ya da aminofosfolipid transferaz enziminin aktivasyonu sonucu fosfatidilserin dış membranın dış yüzeyindeki tabakaya yerleşir. Fagositik hücrelerin vitronektin, lektin özelliğindeki reseptörleri fosfatidilserin ile bağlanır. Bu durum apoptotik cisimciğin fagositozu için bir uyarıdır. Apoptotik cisimcikler sitokin salgılanmasını ve inflamasyon oluşumunu uyarmaksızın makrofajlar ya da

komşu hücreler tarafından fagositte edilirler. Apoptozis 30 – 60 dakika gibi bir sürede tamamlanır. Apoptotik hücrelerin bulunduğu dokulardan elde edilen kesitler ışık mikroskopunda incelendiğinde, hücreler etrafında açık bir parlama şeklinde görülmektedir.



Şekil 2.15 Apoptozisin oluşumu sırasında hücre morfolojisinde meydana gelen değişiklikler

2.9.9. Nükleus Morfolojisindeki Değişiklikler

En önemli değişiklikler çekirdekte izlenir. Kromatin çekirdek membranına yakın kısımlarda yoğunlaşarak değişik şekil ve büyüklüklerde çöker. Elektron mikroskop ile bakıldığında kromatinin yoğun granüler yarım ay, hilal veya yüzük şeklinde çekirdek membranının iç yüzünde yerleştiği izlenir. Çekirdek de hücre gibi büzülür. Bazen membranla sarılı olarak birkaç parçaya ayrılabilir. Nükleer porlar kromatinin membrana komşu olmadığı bölgelerde yoğunlaşırlar. yıkarlar.

2.9.10. DNA kırıklarının oluşması

Hedef proteinlerden bir tanesi DNA endonükleaz ile bağ yapan bir proteindir. Kaspazlar bu proteini yıkarak endonukleazı serbestleştirirler. Çekirdek içine giren Ca^{++} - Mg^{++} bağımlı endonükleaz, DNA kırıkları oluşturur. Kırıklar nükleozomların arasından mono veya oligonükleozomal olarak meydana gelir. 180 baz çifti ve katları şeklinde kırılma oluşur^{148,149}.

2.9.11. Hücre iskeletinin yıkılması

Kaspazların aktive ettiği bir başka protein ise hücre iskeletinin ana bileşenlerinden olan ve aktini yıkan bir proteindir. Aktin filamanlarının yıkılması ile hücre normal şeklini kaybeder.

2.9.12. Hücre membran değişiklikleri

Kaspazların etkisiyle hücre membranının asimetrisi bozulur. Plazmalemma'nın iç yüzünde bulunan fosfatidilserin yer değiştirerek membranın dış yüzüne yerleşir. Ayrıca bazı apoptotik hücreler hücre membranlarında thrombospondin denilen adheziv bir glikoprotein ve bazı hücre adhezyon molekülleri (örn: ICAM 3) içerirler. Bütün bu membran değişiklikleri apoptotik hücrelerin çevre fagositler tarafından farkedilmelerini ve fagositozlarını sağlamaktadır. Transglutaminaz aktivasyonu ile membran proteinlerde oluşan çapraz bağlanmalar, membranların parçalanmasını ve apoptotik cisimlerin oluşmasını sağlar.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Hırsızihha Ensitüsü Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilen 200-250 g ağırlığındaki 30 adet erkek Wistar - Albino cinsi sıçan kullanıldı. Çalışma Gazi Üniversitesi Etik kurulu kurallarına uygun olarak Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkez Laboratuvar'ında gerçekleştirildi. Sıçanlar çalışma süresince 12 saat gündüz, 12 saat gece döngüsünde sirkadiyen ritimlerine uygun olarak standart oda sıcaklığı (20°C) ve nisbi nem (%45) koşullarında standart sıçan yemi (Agribands Purina Besin Maddesi) ve musluk suyu verilerek laboratuvar ortamında barındırıldı. Çalışma gününde sıçanlar rastgele üç gruba ayrıldılar: 1.grup kontrol grubu (n=10), 2.grup sham grubu (n=10), 3. grup ise 900 MHz puls modülasyonlu Radyo frekans radyasyona maruz bırakılan grup (n=10) olarak belirlendi. RF grubu sıçanları 2004 yılında Biyofizik Anabilim Dalında kurulmuş olan Radyo Frekans deney sistemi ile 21 gün boyunca günde 20 dakika 900 MHz puls modülasyonlu Radyo Frekans Radyasyona maruz bırakıldılar. Sham grubu sıçanları ise RF grubu ile aynı deney koşullarında barındırıldı ancak maruziyet sistemi kapalı tutuldu. Sıçanlar 50 mg/kg ketamin, 5 mg /kg xylazine kombinasyonu ile anestezi edildikten sonra kalplerinden kan alınarak ötenazi edildiler.

3.2. Maruziyet Sistemi

Maruziyet sistemi 900 MHz Radyo Frekans Radyasyon üreten bir sinyal jeneratörü (Agilent 8648B), sinyal jeneratörünün çıkış gücünü yükselten bir sinyal yükseltici (108707-3 QS16G – Hittite USA),

sinyal jeneratörünün puls modülasyon girişine bağlanan ve 217 Hz puls üreten bir fonksiyon jeneratörü (Thandar TG – 105) ve 20cm-25cm boyutlarında horn tipi bir antenden (ETS – Lindgren) oluşmuştur. Sinyal jeneratörü tarafından üretilen RF sinyaller fonksiyon jeneratörü tarafından üretilen 217 Hz frekansında ve 0.576 ms puls genişliğindeki kare dalgalar ile modüle edilmiştir. İçersine sıçanların yerleştirildiği polimetil plastik kafes horn antenin 10 cm yukarısında ve Horn antenin merkezine dik olan eksen boyunca simetrik olarak konumlandırılmıştır. Plastik kafes dış ortamdan gelebilecek stresi elimine etmek ve kafesteki sıcaklık artışını önlemek için düzenli olarak havalandırılmıştır. RF maruziyetinin başlangıcında maruziyet kafesinin tabanının orta noktası referans nokta olarak belirlenmiş ve referans noktada ortalama güç yoğunluğu 0.424 mW/cm^2 olarak ölçülmüştür. Maksimum güç yoğunluğu anten ekseninde ölçülmüş ve bu eksen üzerinden uzaklaştıkça ölçülen güç yoğunluğunun düzenli bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir.

3.3. Kullanılan Aletler

- Sinyal Yükseltici
- Mikrotom - Güç Ölçer
- ELF Ölçer
- Fonksiyon Jeneratörü
- Rotatör - Güç Sensörü
- RF Ölçer
- Osiloskop
- Havuz
- Güç Kaynağı
- Lamel
- Işık Mikroskobu
- Sinyal Jeneratörü

- Elektronmikroskobu
- Etüv
- Horn Anten
- Parafilm
- Mikrodalga Fırın
- Ph Metre
- Parafin Su Banyosu
- Çeker Ocak
- Derin Dondurucu
- Ultra Mikrotom
- Elmas Bıçağı
- Mesh Bakır Grid

3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Toluidin Mavisi

Potasyum Dihidrojen Fosfat (KH_2PO_4)

Disodyum Hidrojen Fosfat ($\text{HNa}_2\text{O}_4\text{Px}12\text{H}_2\text{O}$)

Na_2HPO_4

Osmiyum tetraoksit

Propilen oksit

CY 212 20ml (araldit)

DDSA 20ml (sertleştirici)

Dibütil Fitalat 1ml (plastizer)

%100'lük Paraformaldehit

Formaldehit (HCHO)

Glacial Asetik asit ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$)

Harris hematoksilen Hidrojen Peroksit

Ksilen

L-glutamin

Loading buffer
Etil Alkol %96 10
Toluol (Reidel de-Haen)
Ethanol (Merck)
Hidrojen peroksit (H₂O₂)
Antigen Retrieval
Antibody Diluent
Sitrat tampon
DAB hidrojen peroksitli hazır solüsyonu
Substrat- kromojen (AEC= 3, aminoetil 9, karbazol) solusyonu
Gliserin jel
Substrat tampon
Avidin-biotin peroksidaz 10 ml 2N HCl
4, 4 g NaCl
0, 5 ml Triton-X-100
Sitrik asit
Sodyum fosfat
EDTA
Oranj stok solusyon: 1mg/ml
BDMA 0, 6ml
Uranil Asetat
Kurşun
NaOH
Eozin
Parafin
Glüteraldehit solüsyonu

3.5. Işık Mikroskobu Takip İşlemi

Tiroid dokuları dokuların hücre içi enzimlerle otolizini önlemek ve fizyolojik yapıyı korumak için % 10'luk nötral buffered formalinde 72 saat süre ile fikse edildi. Fiksasyonun ardından dokular alışılagelmiş ışık mikroskobu takip yöntemlerinden geçirildiler. 24 saat boyunca akar suda bekletilen dokular sırasıyla % 50, % 60, % 70, % 80, % 90, ve % 100'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildiler. Ksilol serilerinin içersinde şeffaflaştırılan dokular etüvde yarım saat boyunca 1/1'lik ksilol + parafin karışımında bekletildiler. 2'şer saatlik sert ve yumuşak parafinde bekleyen dokuların parafinle immersiyonu sağlandıktan sonra dokular parafin bloklara gömüldüler. 24 saat boyunca bekleyen parafin bloklardan Leica marka mikrotomla 4 µm kalınlığında 3'er tane yarı ince kesit alındı. Kesitler deparafinizasyon işlemi için 24 saat boyunca 60° C'deki etüvde bekletildiler. 24 saatin sonunda ise Hematoksilen Eozin boyama işlemine geçildi. Kesitler şeffaflandırma amacıyla herbiri 15 dakika olmak üzere 2 kez ksilene tabi tutuldular ve daha sonra havada kurutulmaya bırakıldılar. Ardından rehidratasyon işlemi için sırayla %96, % 80, ve % 70 'lik etil alkol serilerinden geçirildiler ve sonrasında alkolden arındırmak için 10 dakika süresince akar suda bekletildiler. Alkolden arındırılan kesitler 10 dakika boyunca Harris - Hematoksilen boya ile boyandıktan sonra 10 dakika daha akar suda bekletildiler. Ardından % 70 alkol + 3 damla Glasial asetik asit karışımına 10 defa batırılan kesitler 10 dakika boyunca akar suya bırakıldılar. Ardından 5 dakikalık Eozin boyamasından geçildi ve boyamanın ardından kesitler son kez akar suya bırakıldılar. Kesitler son olarak sırasıyla % 50, % 70, % 96 ve % 100 'lük alkol serilerinden geçirilip 30 dakika ksilolde bekletildikten sonra kapatıldılar.

3.6. İmmünohistokimya

%10'luk formalinde 72 saat süreyle tespit edilen tiroid dokuları 24 saat süresince akar suda bekletildiler. Ardından sırasıyla %50, %60, %70, %80, %96 ve %100'lük etanol serileriyle dehidrate edilen dokular 1:1 oranındaki immersiyeon yağ ve alkol karışımı içersine alındılar. 1 gece boyunca immersiyeon yağ içersinde bekleyen dokular ksilole tabi tutulup etüvde 1 saat boyunca 1:1 oranındaki ksilol ve parafin, 6 saat boyuncada parafin içersinde bekletildiler. Tiroid dokularından alınan 4 µm kalınlığındaki kesitler 37°C'lik etüvde bir gece ardından 60°C'lik etüvde ise 1 saat bekletildiler. 15'er dakikalık iki seri ksilol işlemeine tabi tutulan kesitler rehidrate ve deparafinize edildikten sonra distile suyla yıkanıp %10'luk sitrat buffer içersinde 5 dakika boyunca mikrodalga fırında bekletildiler. Deparafinize ve rehidratasyon işlemlerinin ardından 10 dakika boyunca pepsin enzimi uygulanan kesitler distile suyla yıkandılar ve ardından 5 dakika boyunca glüteraldehit tabi tutuldular. PBS ile çalkalanan kesitlere 10 dakika boyunca ultra blok uygulandı ve ardından kaspaz antikorlarının uygulanmasına geçildi. 1 saatlik kaspaz antikorları uygulanmasının ardından kesitler PBS ile yıkanıp avidin-biotin peroksidaz ile inkübe edilerek AEC kromojen ile boyandılar. Kesitler 5 dakikalık Mayer Hematoksileni zıt boyamasının ardından kapatıldılar.

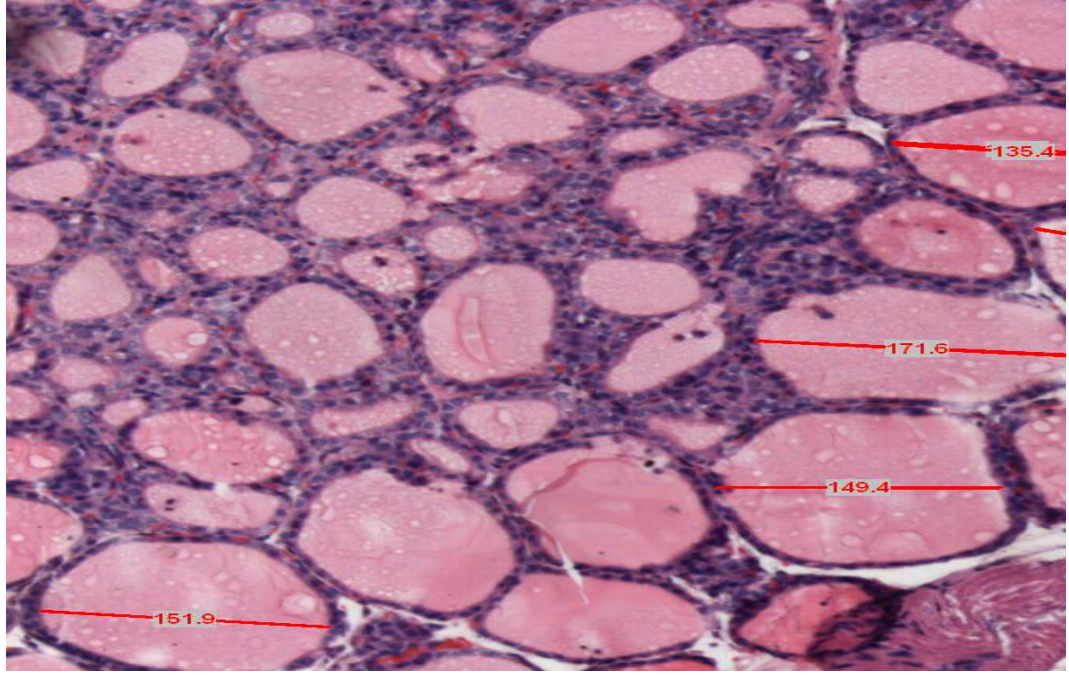
3.7. Geçirgenli Elektronmikroskopu

Geçirgenli elektronmikroskopu analizleri için ötenazi edilen sıçanların tiroid bezleri çıkarılarak oda sıcaklığında; 0.1 M sodyum cacodyhte bafır (pH 7.4) ve %3'lük glüteraldehit solüsyonu karışımında 2 saat süreyle bekletildiler. Daha sonra 0.1 M sodyum cacodyhte bafır (pH 7.4) ve %1 lik osmiyum tetraoksit karışımı içersinde 4°C'de 2 saat süreyle beklemeye bırakılan örnekler bu işlemin ardından azalan alkol

derecelerinde propilen oksit'de dehidrate edilip Araldit, DDSA karışımı içerisine gömüldüler. 1 mikrometre kalınlığında kesitler alınan örnekler ilgilenen bölgeyi belirlemek üzere Toluidin Mavisin boyasıyla boyanıp ilgilenen bölge tespit edildikten sonra; ultramikratom ve elmas bıçağı kullanılarak ultraince kesitler haline getirildiler. 150'lik mesh bakır gridlerine alınan kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandıktan sonra Leo 90E geçirgenli elektronmikroskobu ile analiz edilip fotoğraflandılar.

3.8. Histomorfometrik Analizler

Puls modülasyonlu RF radyasyon uygulaması sonucu tiroid bezinde oluşabilecek olası fonksiyonel ve patolojik değişiklikleri değerlendirmek için; bezdeki follikül ve kolloidlerin çapları, folliküler ve kolloidal alan, folliküllerin kolloid içerikleri ve follikül epitel yükseklikleri ölçüldü. Analizlere geçilmeden önce seçilen bölgelerin fotoğrafları 40'lık büyütmede Leica ışık mikroskobu kullanılarak çekildi. 50 adet follikül ve kolloidin çapları ve kapladıkları alanlar ard arda gelen 10 düzenli bölgede QWin software görüntülü analiz programı kullanılarak ölçüldü. Dolayısıyla her bir grup için toplam 5000 adet follikül ve kolloid çapı ve alanının ölçümü yapıldı. Kolloidal alan follikül epitel hücrelerinin yüzeyleriyle sınırlanan bölgenin alanı hesaplanarak ölçüldü. Folliküllerin kolloid içerikleri 40'lık büyütmede grid içeren okülerle yapıldı. Follikül epitel hücrelerinin yükseklikleri ise ard arda gelen 10 düzenli bölgede 10 follikül epitel hücrelerinin yüksekliği ölçülerek belirlendi.



Şekil 3.1 Follikül ve kolloid çap ölçümü

3.9. İmmünohistokimyasal Bulguların Analizi

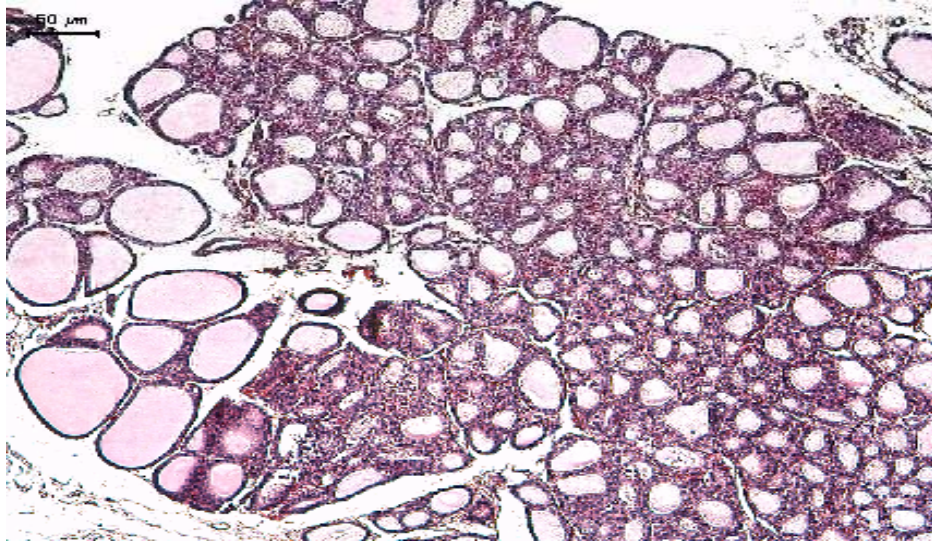
İmmünohistokimyasal bulgular, arda arda gelen düzenli 10 bölgedeki pozitif boyanan tiroid follikül hücrelerinin yüzdeleri ve boyanmanın derecesi göz önüne alınarak İmmünreaktif Skorlama Sistemi ile analiz edildi. Boyanma yoğunlukları 4 kategoriye ayrıldı : 0 (negatif boyanma), 1 (zayıf boyanma), 2 (orta dereceli boyanma), 3 (güçlü boyanma). Hücrelerin boyanma yüzdeleri kaspaz-9 ve kaspaz-3 antikorları pozitif boyanma yüzdelerine göre; 0 (%0), 1 (%1-%25), 2 (%26-%50), 3 (%51-%75), 4 (%75-%100) olarak skorlandı. Hücrelerin toplam immünreaktivite skorları ise boyanma yüzdeleri ve immünreaktif boyanma yoğunluklarının toplamı alınarak belirlendi. 2 ve üzeri toplam skora sahip olan dokuların pozitif immünreaktivite gösterdikleri kabul edildi. 2-3 toplam skora sahip olan dokular kaspaz-9 ve kaspaz-3 antikorlarına karşı zayıf immünreaktivite +, 4-5 toplam skora sahip olan dokular kaspaz-9 ve kaspaz-3 antikorlarına karşı orta dereceli immünreaktivite ++, 6-7 toplam

skora sahip olan dokular ise kaspaz-9 ve kaspaz-3 antikorlarına karşı güçlü immünreaktivite +++, gösterdikleri kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler için Statistical Programme Software System SPSS) 15.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak elde edildi. Grupların çoklu karşılaştırmaları tek yönlü varyans (Oneway ANOVA) analizi, ikili karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

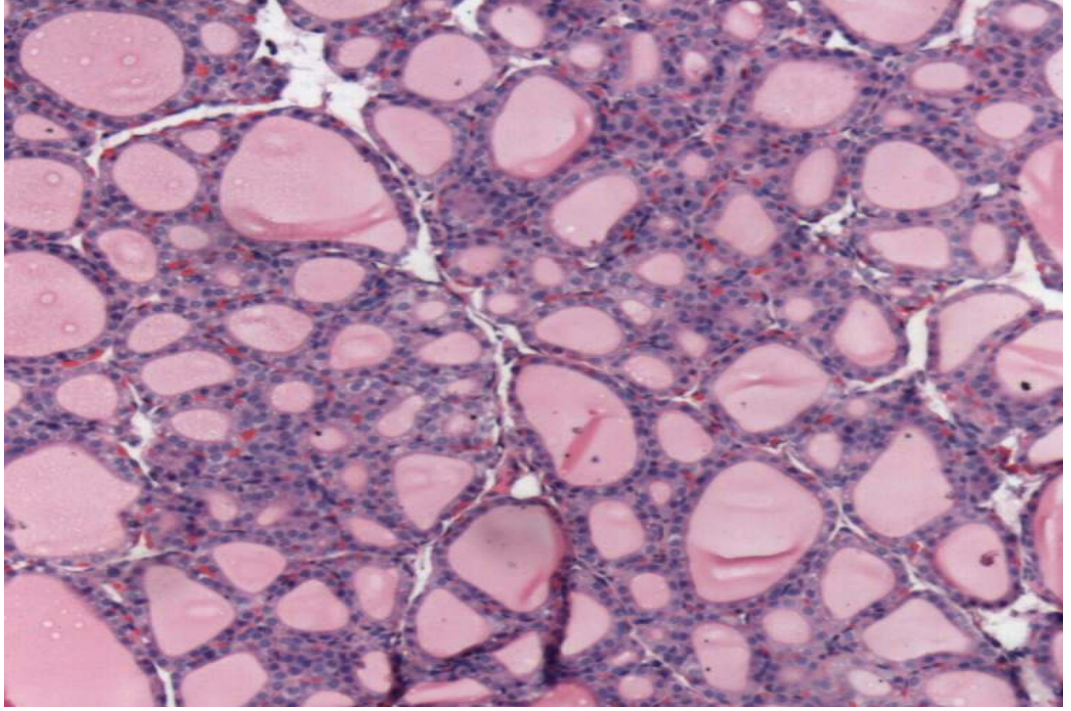
4. BULGULAR

4.1. Histomorfometrik Bulgular

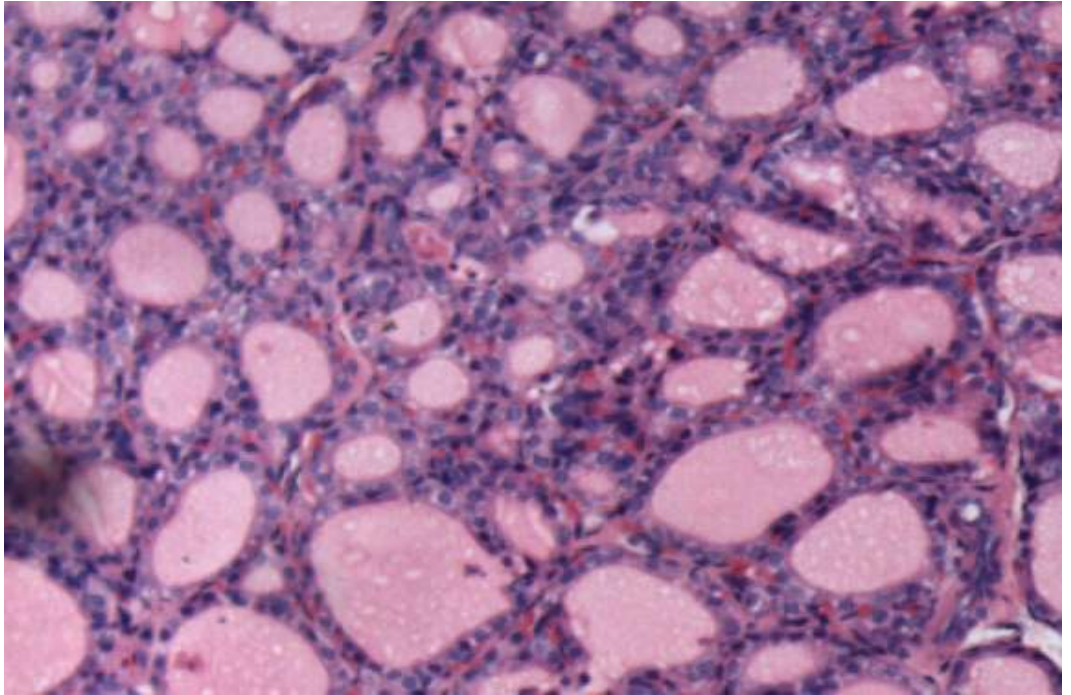
Puls Modülasyonlu RF radyasyona maruz kalan RF grubu sıçanlarının tiroid hücrelerinde hipotiroidi oluşumu gözlemlendi. RF grubu sıçanlarının tiroid bezlerinde makrofolliküllerin ağırlıkta olduğu ve yoğun kolloid içeriğine sahip olup, yuvarlak ve oval şekilde oldukları gözlemlendi. Bezin bu makrofolliküler yapısının bir sonucu olarak lüminanın daraldığı görüldü. RF grubu tiroid follikül epitel hücrelerinin düzensiz bir dağılım gösterdikleri gözlemlendi. Kontrol ve sham grubu sıçanları tiroid bezlerinde ise küçük veya orta büyüklükteki folliküllerin baskın olduğu yer yer büyük folliküllerinde bulunduğu gözlemlendi. Her iki grupta da apikal yüzeyde gözlenen mikrovilluslarla birlikte tiroid bezi yapısının heterojen olduğu ve folliküllerin daha az oranda kolloid içerdikleri dikkati çekti.



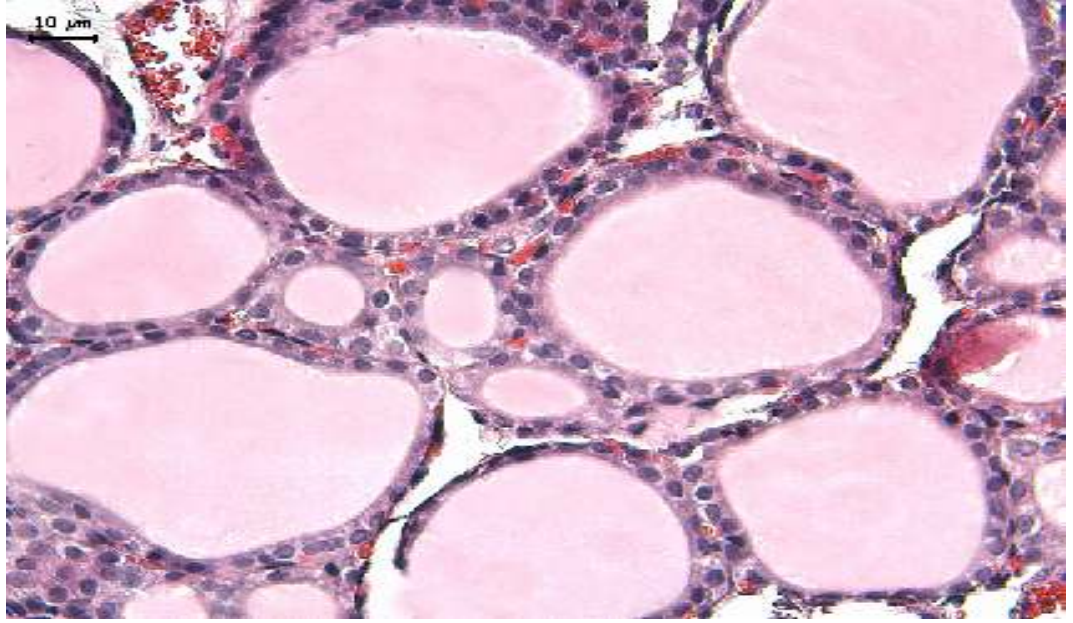
Şekil 4.1 Kontrol grubuna ait tiroid kesiti, küçük ve orta büyüklükteki folliküllerin yoğunlukta olduğu gözlemlenmekte (Hematoksilen Eozin, X10)



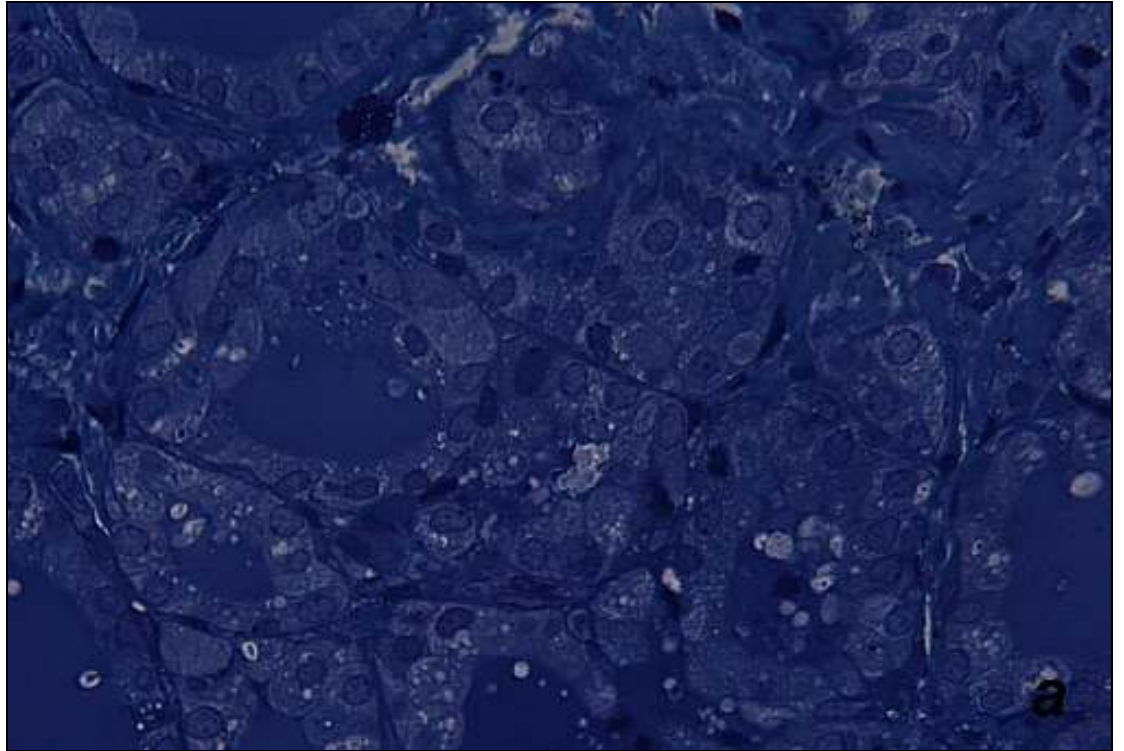
Şekil 4.2 Kontrol grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X20)



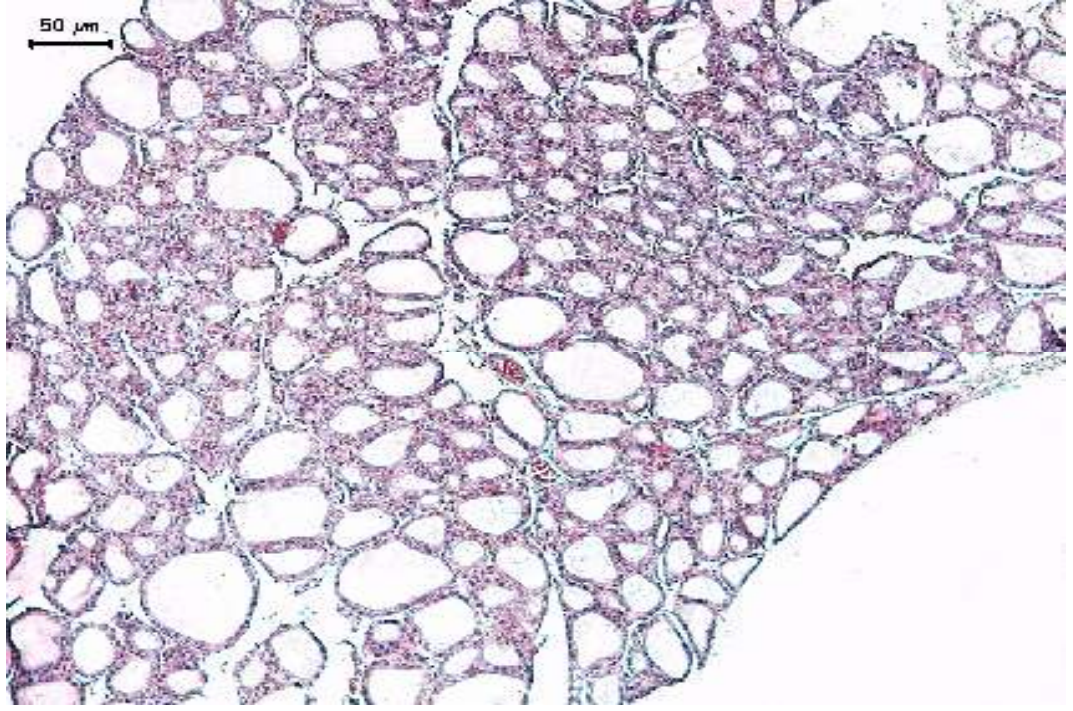
Şekil 4.3 Kontrol grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30)



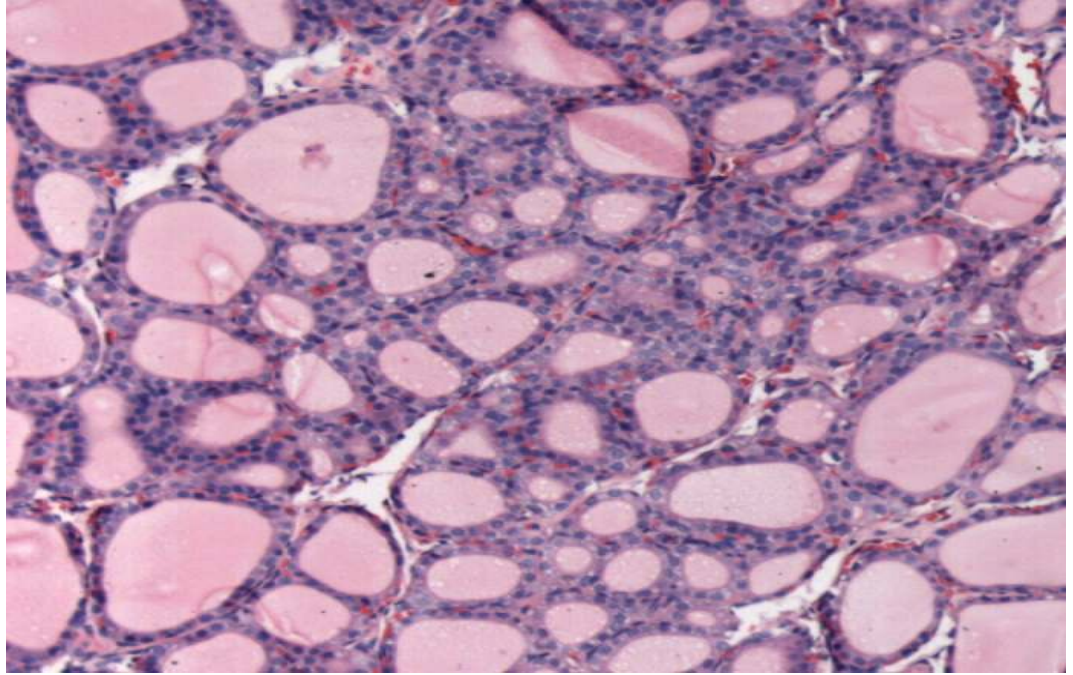
Şekil 4.4 40X'lik büyütmede kübik görünümlü follikülerden oluşmuş kontrol grubu follikülleri (Hematoksilen Eozin)



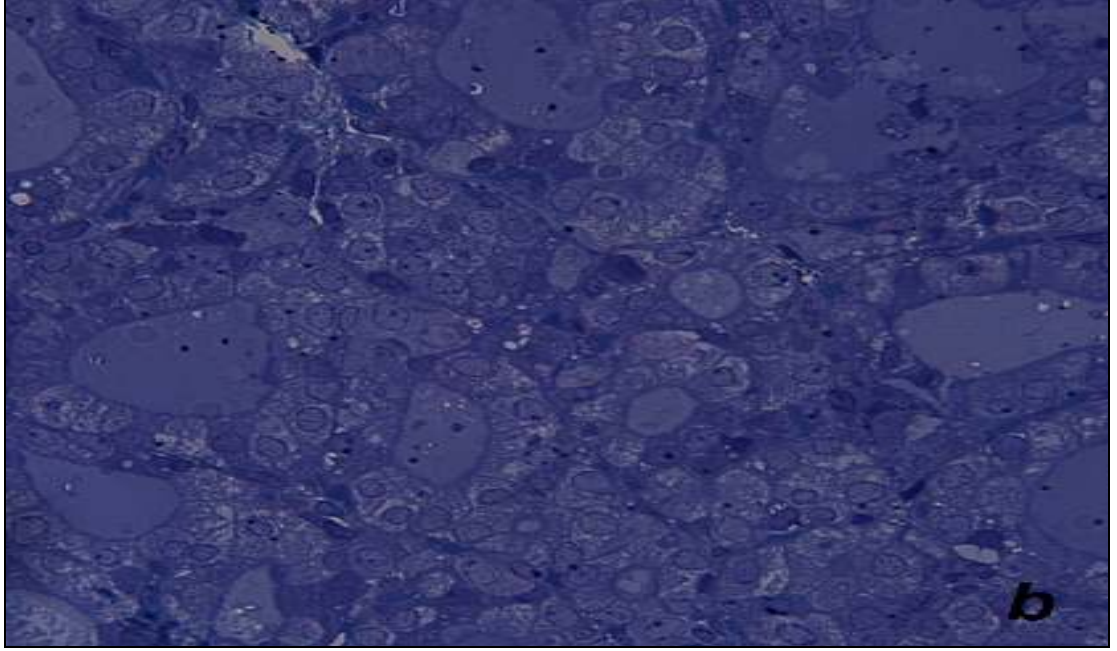
Şekil 4.5 Kontrol grubu follikülleri (Toluidin Mavisi, X30)



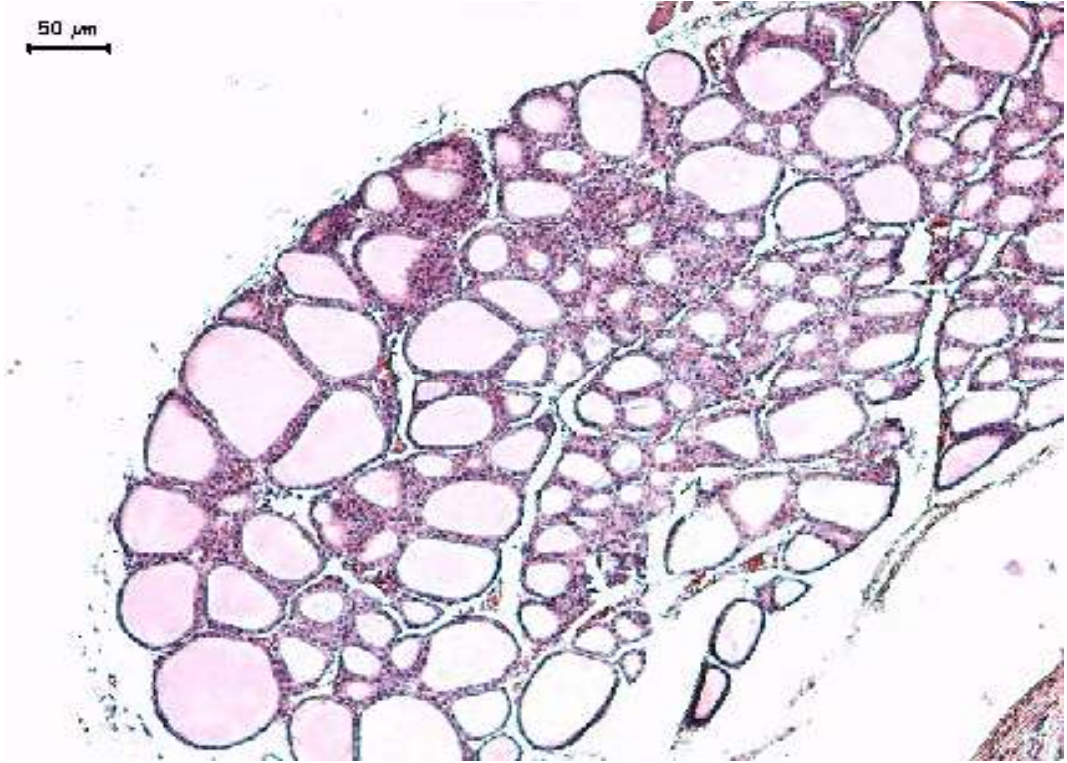
Şekil 4.6 Sham grubuna ait tiroid kesiti küçük ve orta büyüklükteki folliküllerin yoğunlukta olduğu gözlemlenmekte (H.E. X10)



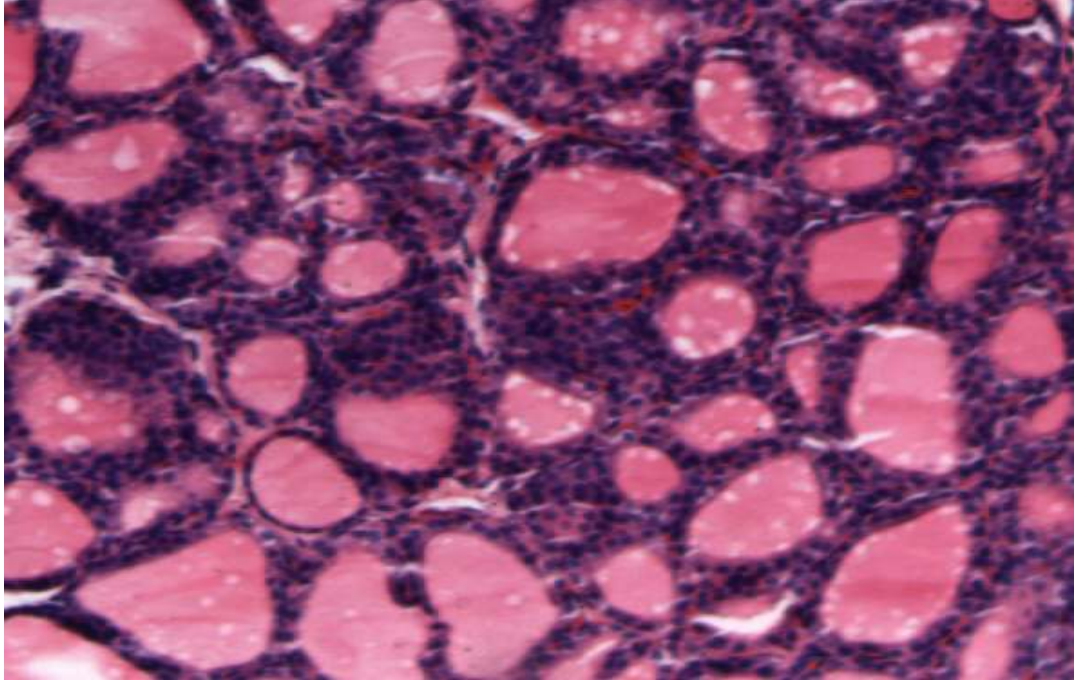
Şekil 4.7 Sham grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30)



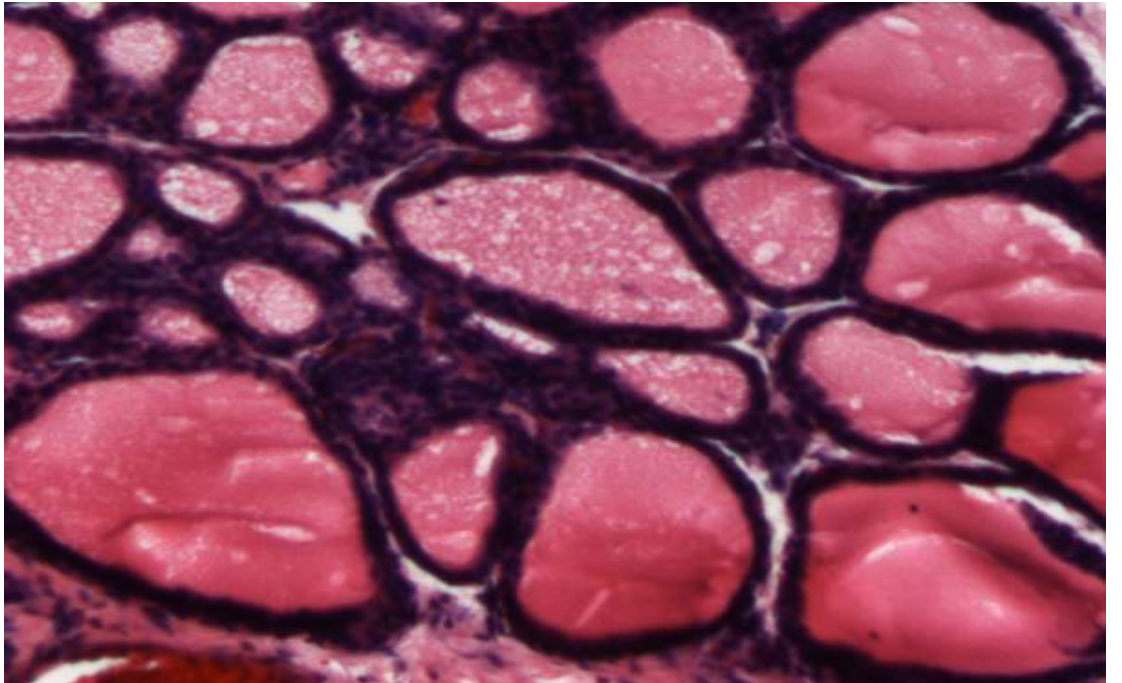
Şekil 4.8 Sham grubu tiroid follikülleri (Toluidin Mavisi, X40)



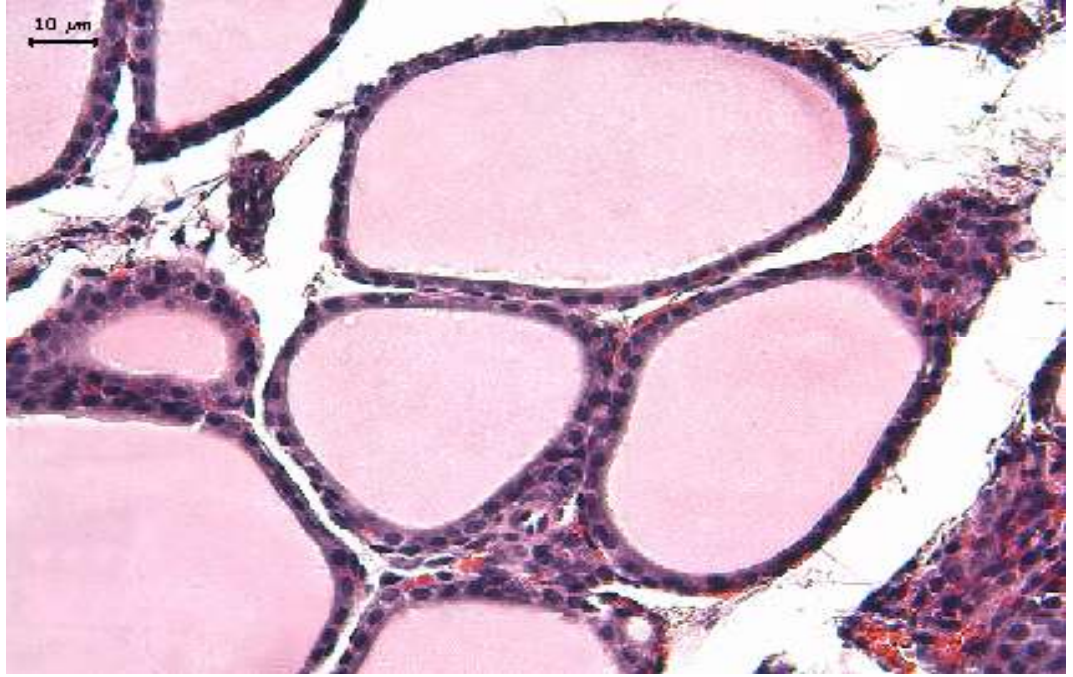
Şekil 4.9 RF grubuna ait tiroid kesiti yuvarlak ve oval makrofolliküllerin yoğunlukta olduğu gözlemlenmekte (H.E. X10)



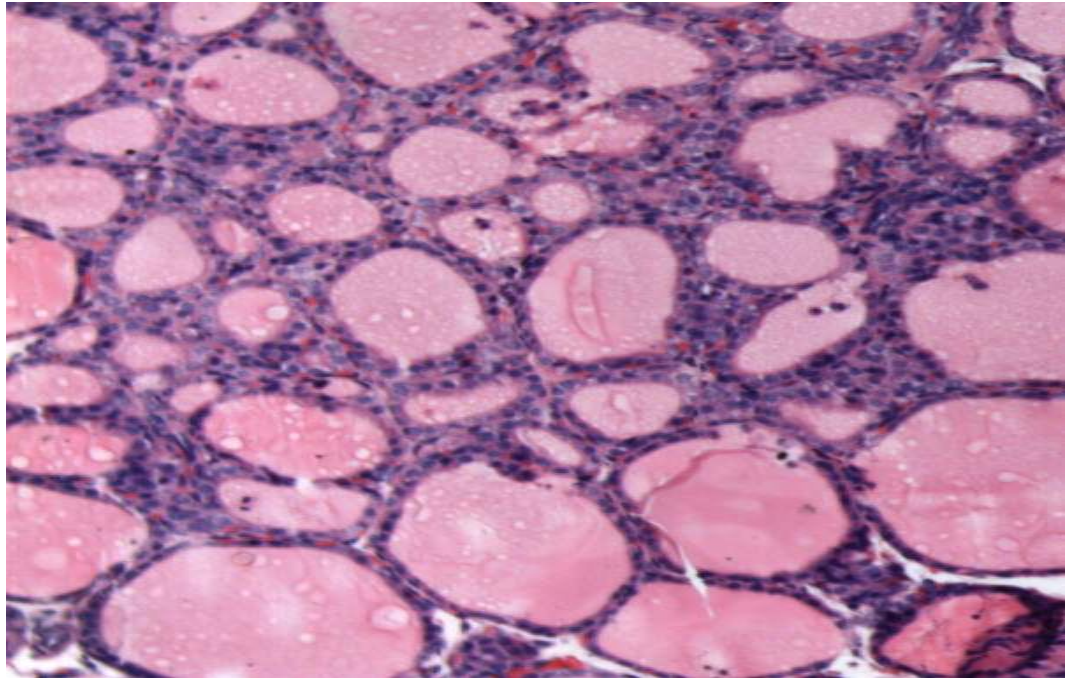
Şekil 4.10 RF grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X20)



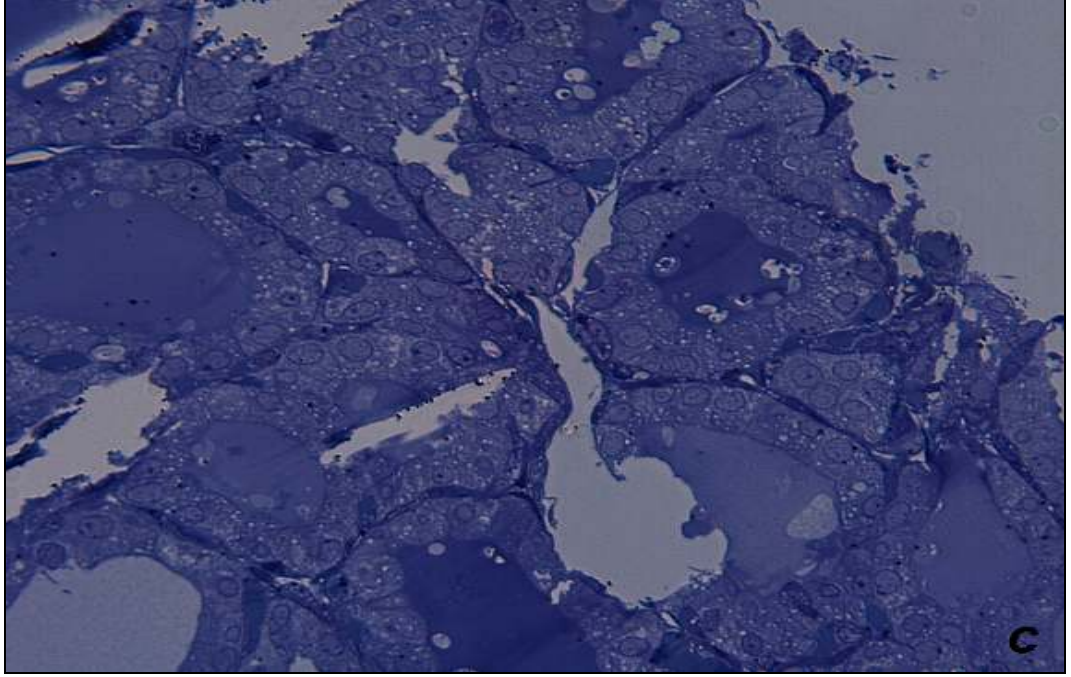
Şekil 4.11 RF grubuna ait tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30)



Şekil 4.12 40X'lik büyütmeye RF grubu follikülleri yassı follikül hücreleri dikkat çekmekte (H.E.)



Şekil 4.13 RF grubu tiroid follikülleri (Hematoksilen Eozin, X30)



Şekil 4.14 RF grubu tiroid follikülleri (Toluidin Mavisi, X40)

RF grubu sıçanları tiroid follikül ve kolloid çaplarının sham ve kontrol grubu sıçanları tiroid follikül ve kolloid çaplarına göre anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. ($p<0.01$) Sham ve kontrol grubu follikül ve kolloid çapları arasında ise anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p>0.05$). RF grubu folliküllerinin kapladıkları alanların sham ve kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p<0.01$). RF grubundaki bazı folliküllerin büyüklükleri dikkat çekiciydi. RF grubu folliküllerinin alanlarındaki artış büyük oranda bu folliküllerin içerdikleri kolloidlerin miktarının artışından kaynaklandığı gözlemlendi. RF grubu sıçanlarının kolloidal alanlarında sham ve kontrol grubun kolloidal alanlarına göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0.01$). Sham ve kontrol grubu folliküler ve kolloidal alanları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0.05$). RF grubu folliküllerinin içerdikleri kolloid miktarının sham ve kontrol grubu folliküllerinin içerdikleri kolloid miktarlarına kıyasla anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p<0.01$). RF grubu folliküllerinin kolloid içeriklerinin 89.3%'ünün olmasına karşın sham ve kontrol grubu folliküllerinin sırasıyla 76.1% 75.2%

oranında kolloid içerdikleri gözlemlendi. RF grubu follikül epitel hücreleri yüksekliğinin sham ve kontrol grubuna kıyasla (sırasıyla 23% ve 27%) anlamlı bir şekilde azaldığı dikkat çekti.

Tablo 4.1 Kontrol Grubuna ait Follikül Epitel Yükseklikleri

Deney Hayvanı No	Follikül Epitel Yüksekliği (μm ortalama)
1	9.49
2	10.27
3	8.19
4	8.69
5	9.42
6	9.77
7	10.12
8	10.44
9	8.6
10	9.68

($p>0.05$, sham grubuna göre) standart sapma 0.24

Tablo 4.2 Sham Grubuna ait Follikül Epitel Yükseklikleri

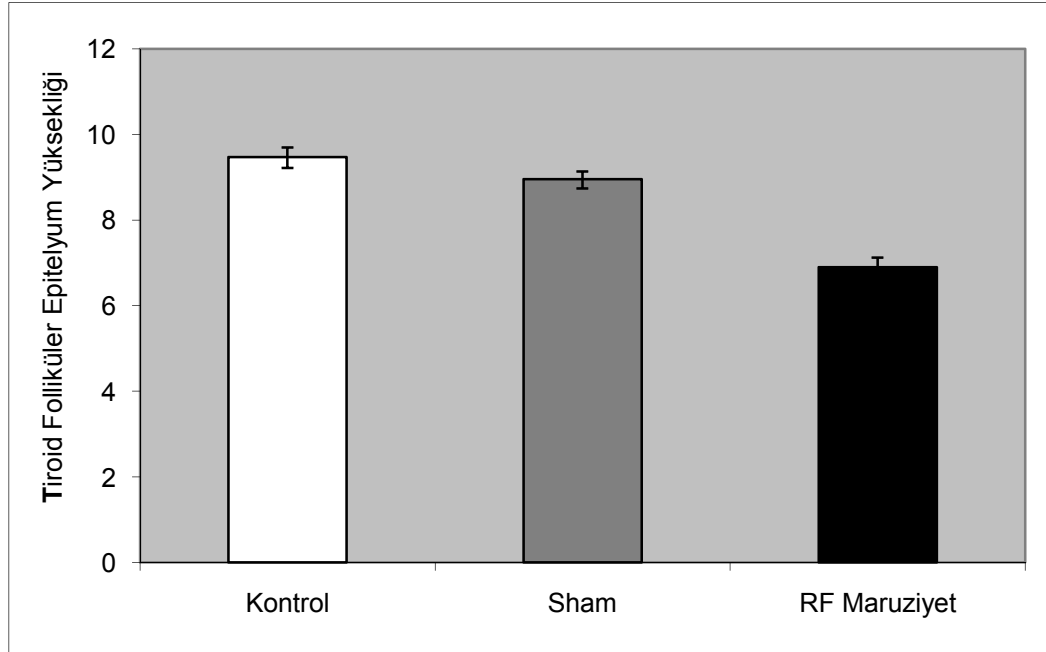
Deney Hayvanı No	Follikül Epitel Yüksekliği (μm ortalama)
1	8.98
2	9.21
3	9.25
4	8.91
5	10.42
6	8.27
7	8.46
8	8.29
9	8.56
10	9.15

($p>0.05$, kontrol grubuna göre) standart sapma 0.2

Tablo 4.3 RF Grubuna ait Follikül Epitel Yükseklikleri

Deney Hayvanı No	Follikül Epitel Yüksekliği (μm ortalama)
1	7.69
2	6.32
3	6.57
4	6.15
5	7.41
6	7.03
7	5.46
8	7.78
9	7.61
10	6.95

($p < 0.01$, kontrol ve sham grubuna göre) standart sapma 0.21



Şekil 4.15 RF, sham ve kontrol grubu folliküler epitel yüksekliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4 Kontrol Grubuna ait Follikül ve Kolloid Çapları

Deney Hayvanı No	Follikül Çapı (µm ortalama)	Kolloid Çapı (µm ortalama)
1	31.85	30.32
2	45.64	27.12
3	32.4	26.25
4	35.57	28.94
5	42.18	28.81
6	38.37	33.8
7	33.98	30.92
8	34.72	26.01
9	40.84	24.41
10	34.52	21.5

($p>0.05$, sham grubuna göre) standart sapma 1.45, 1.11

Tablo 4.5 Sham Grubuna ait Follikül ve Kolloid Çapları

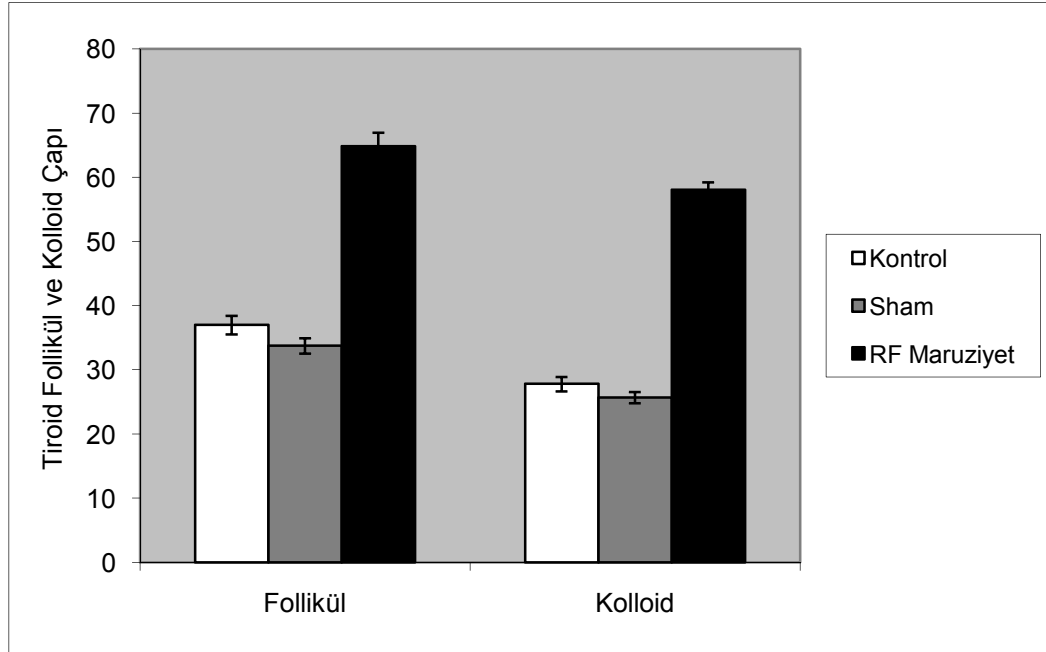
Deney Hayvanı No	Follikül Çapı (µm ortalama)	Kolloid Çapı (µm ortalama)
1	30.14	25.87
2	40.32	26.01
3	35.57	25.79
4	30.95	22.28
5	32.53	23.96
6	31.83	30.19
7	33.46	24.35
8	32.12	23.04
9	30.24	24.09
10	40.46	30.65

($p>0.05$, kontrol grubuna göre) standart sapma 1.21, 0.88

Tablo 4.6 RF Grubuna ait Follikül ve Kolloid Çapları

Deney Hayvanı No	Follikül Çapı (μm ortalama)	Kolloid Çapı (μm ortalama)
1	57.66	55.38
2	62.94	57.73
3	63.26	58.41
4	73.49	61.7
5	64.46	59.57
6	61.37	56.05
7	70.13	59.66
8	67.32	58.83
9	75.15	63.73
10	52.64	49.38

($p < 0.01$, kontrol ve sham grubuna göre) standart sapma 2.2, 1.24



Şekil 4.16 RF, sham ve kontrol grubu follikül ve kolloid çaplarının karşılaştırılması

Tablo 4.7 Sham Grubuna ait Follikül ve Kolloid Alan Değerleri

Deney Hayvanı No	Folliküler Alan (μm^2 ortalama)	Kolloidal Alan (μm^2 ortalama)
1	770.23	745.39
2	947.21	660.71
3	1038.92	514.86
4	678.27	645.2
5	873.21	775.41
6	874.03	498.47
7	943.59	625.44
8	721.78	715.16
9	866.34	637.18
10	915.86	697.26

($p>0.05$, kontrol grubuna göre) standart sapma 35.81, 25.96

Tablo 4.8 Kontrol Grubuna ait Follikül ve Kolloid Alan Değerleri

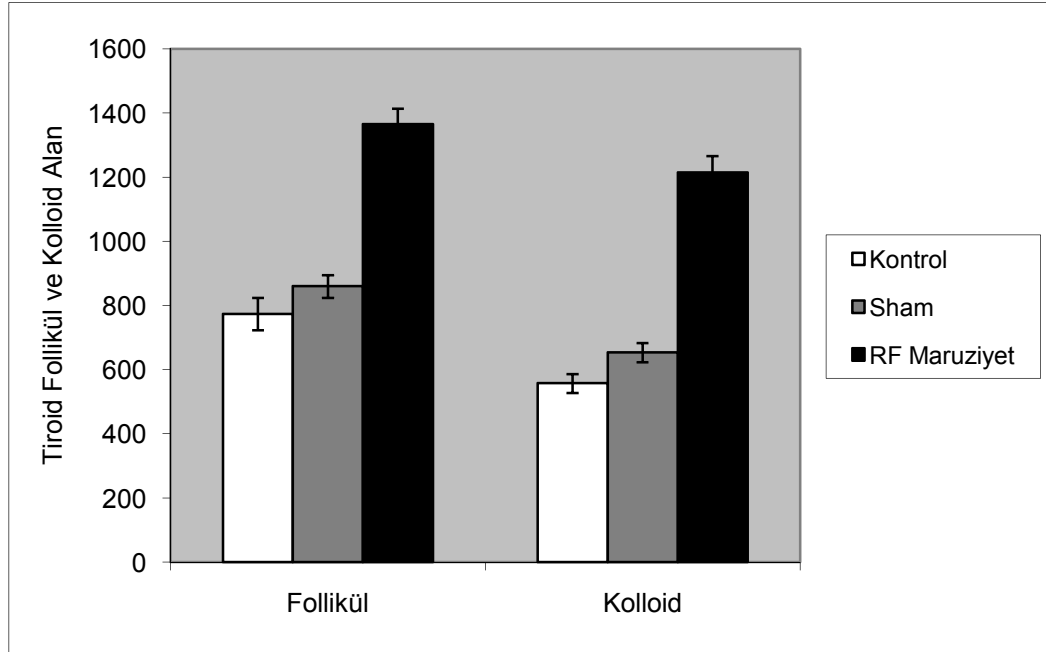
Deney Hayvanı No	Folliküler Alan (μm^2 ortalama)	Kolloidal Alan (μm^2 ortalama)
1	845.27	518.67
2	670.21	540.25
3	1087.3	712.43
4	744.92	678.31
5	956.92	592.76
6	617.04	607.35
7	799.82	672.35
8	803.42	530.82
9	714.79	630.25
10	720.46	566.03

($p>0.05$, sham grubuna göre) standart sapma 50.5, 29.41

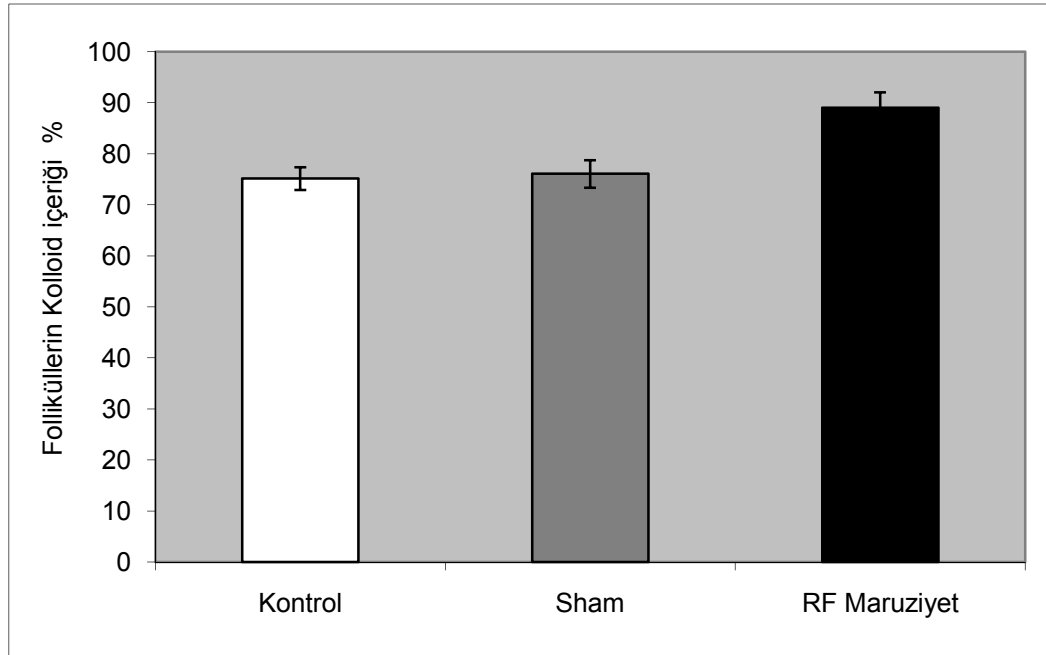
Tablo 4.9 RF Grubuna ait Follikül ve Kolloid Alan Değerleri

Deney Hayvanı No	Folliküler Alan (μm^2 ortalama)	Kolloidal Alan (μm^2 ortalama)
1	1272.151	1113.16
2	1430.361	1296.71
3	990.471	893.81
4	1417.261	1238.65
5	1243.801	969.47
6	1435.251	1320.53
7	1422.591	1266.98
8	1517.191	1394.73
9	1409.331	1293.49
10	1538.92	1360.49

($p < 0.01$, kontrol ve sham grubuna göre) standart sapma 50.5, 29.41



Şekil 4.17 RF, sham ve kontrol grubu follikül ve kolloid alanlarının karşılaştırılması



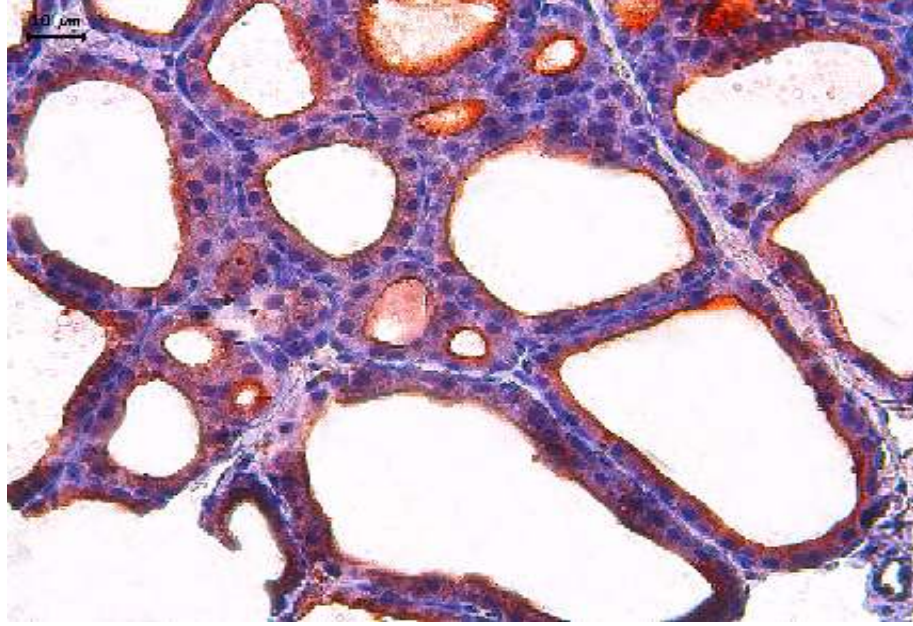
Şekil 4.18 RF, sham ve kontrol grubu foliküllerinin kolloid içeriklerinin karşılaştırılması

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

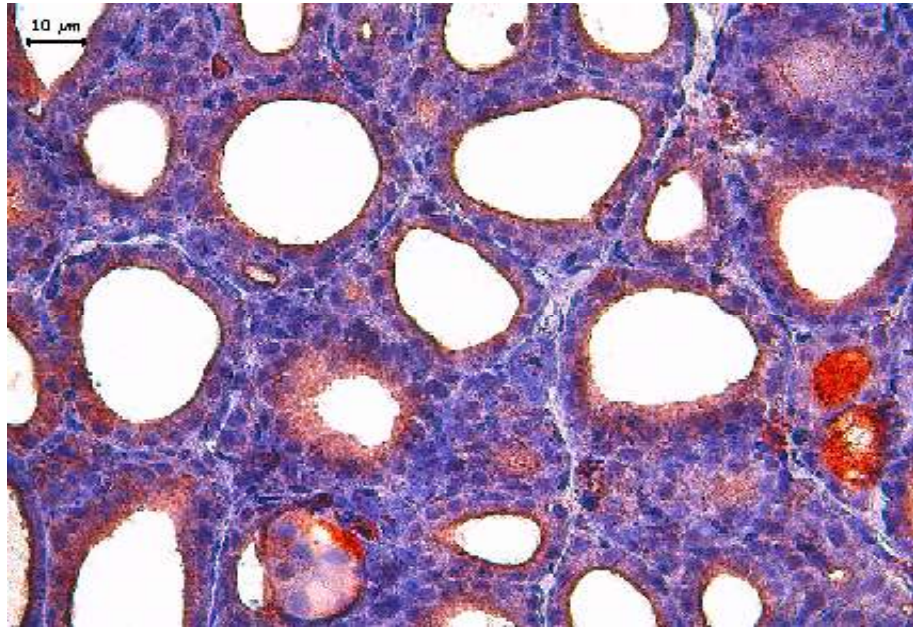
Tablo 4.10 Kaspaz-3 ve Kaspaz-9 Toplam İmmünreaktivite Skorları

KASPAZ -9		KASPAZ-3	
	Ortalama $\pm$ SD		Ortalama $\pm$ SD
Kontrol (n=10)	2.39 $\pm$ 0.16	Kontrol (n=10)	1.54 $\pm$ 0.2
Sham (n=10)	1.99 $\pm$ 0.49**	Sham (n=10)	1.39 $\pm$ 0.13**
RF RF (n=10)	6.3 $\pm$ 0.34*	RF RF (n=10)	6.1 $\pm$ 0.29 *

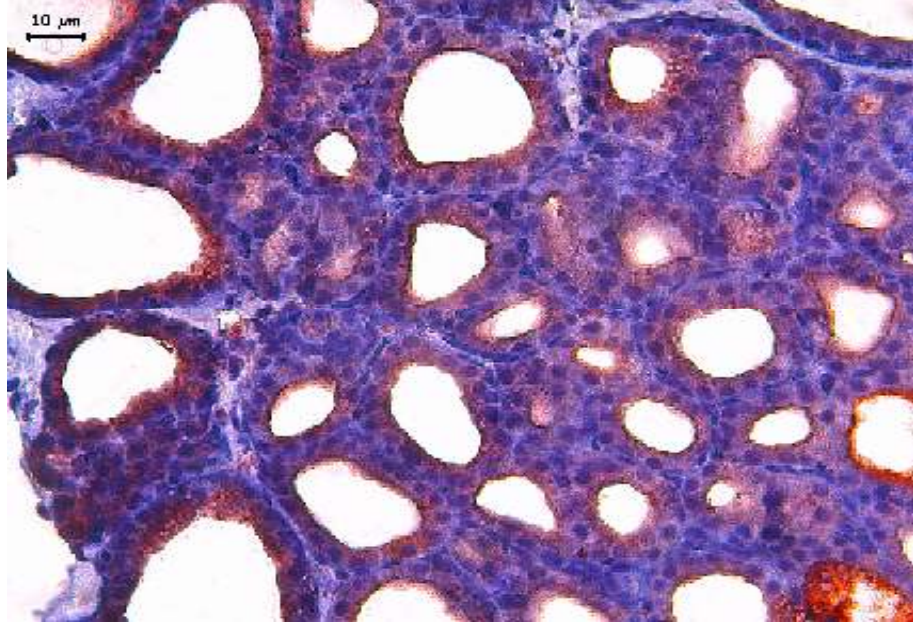
*: RF grubu-Kontrol grubu, RF grubu-Sham grubu arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi. ($p < 0.01$). **: Kontrol ve sham grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. ($p > 0.05$) by Kruskal-Wallis ve Dunnett çoklu karşılaştırma post hoc testleri.



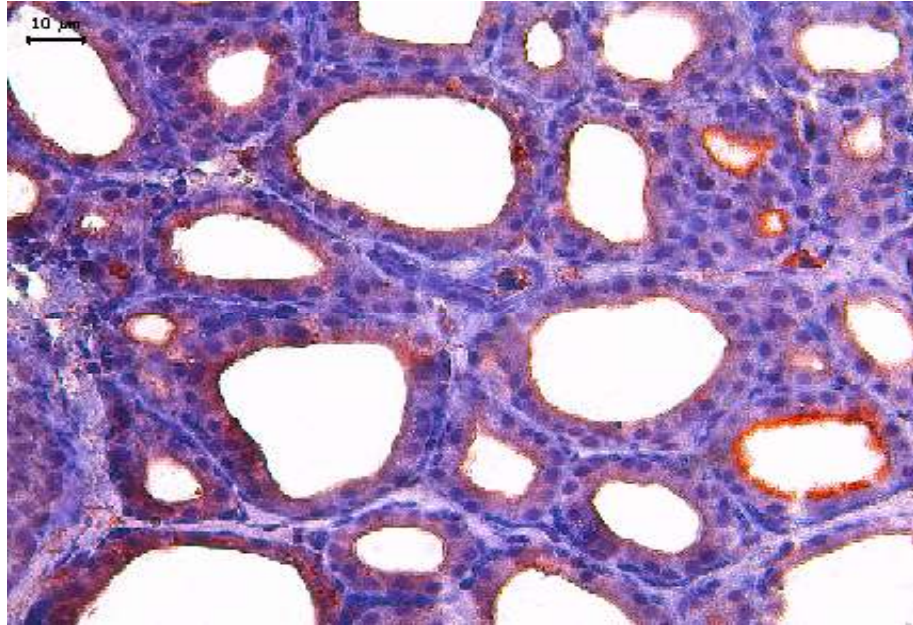
Şekil 4.19 RF grubu Kaspaz-9 ile folliküler hücre stoplazmalarında, apikal membranlarda, parafolliküler hücrelerde ve bazı folliküllerin lümenlerindeki kolloidlerde immünreaktivite gözlemlenmekte (X40)



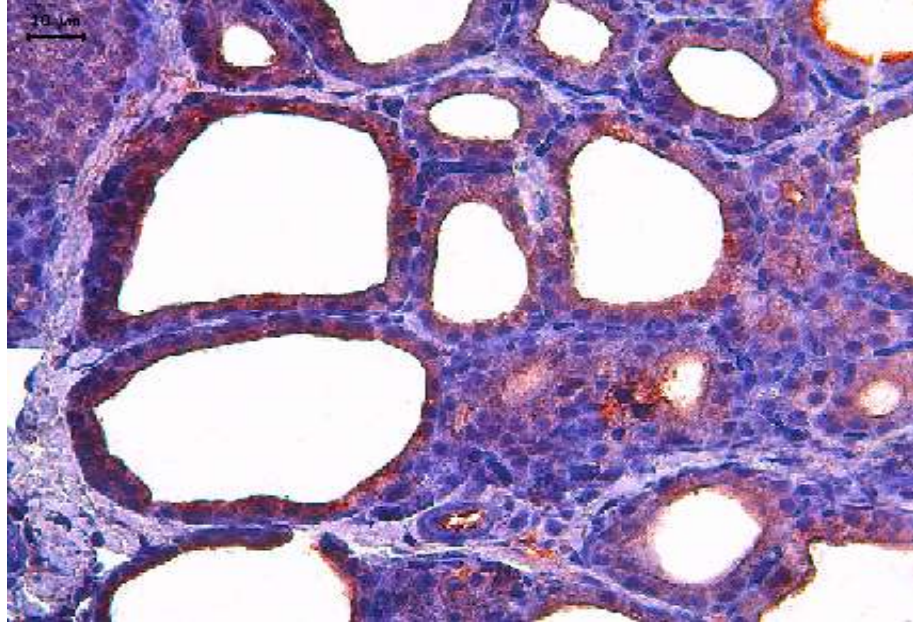
Şekil 4.20 RF grubu folliküler hücrelerin stoplazmasında, hücre apikal membranlarında ve intersiyel bağ dokuda kuvvetli kaspaz-9 immünreaktivitesi gözlemlenmekte (X40)



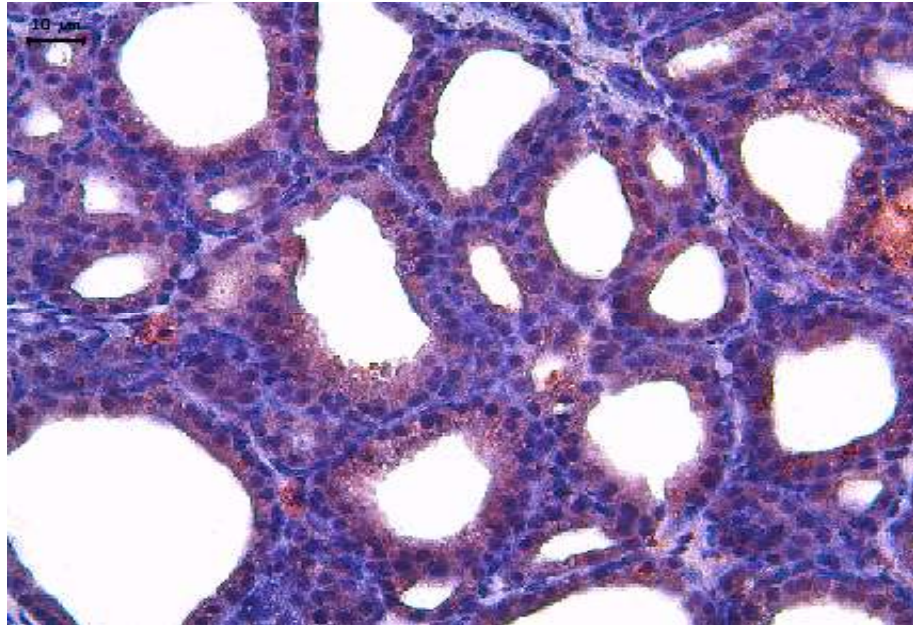
Şekil 4.21 RF grubu bazı folliküller hücrelerde kuvvetli bazılarında ise daha zayıf olmak üzere Kaspaz-9 immünreaktivitesi izlenmekte (X40)



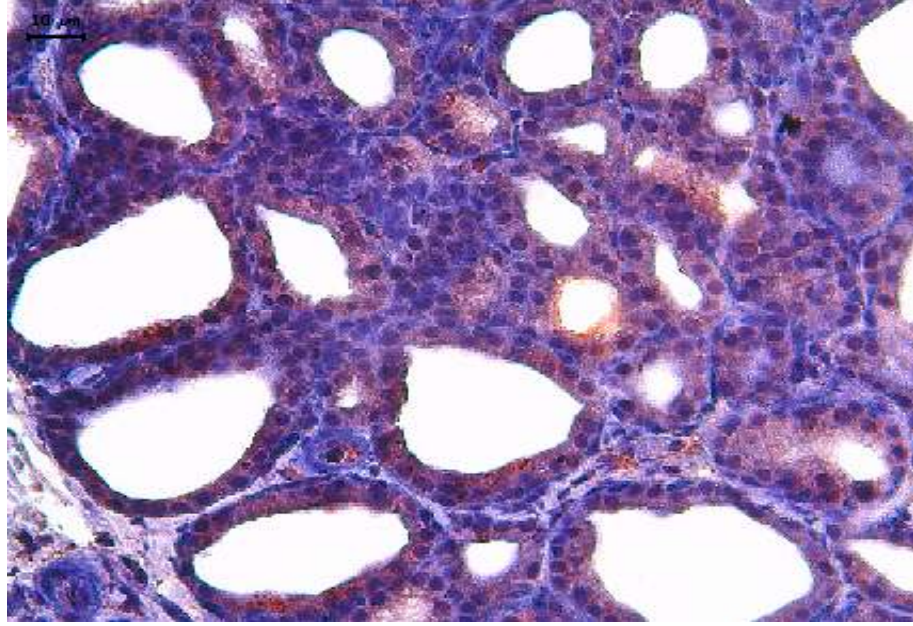
Şekil 4.22 RF grubu Kaspaz-3 immünreaktivitesi (X40)



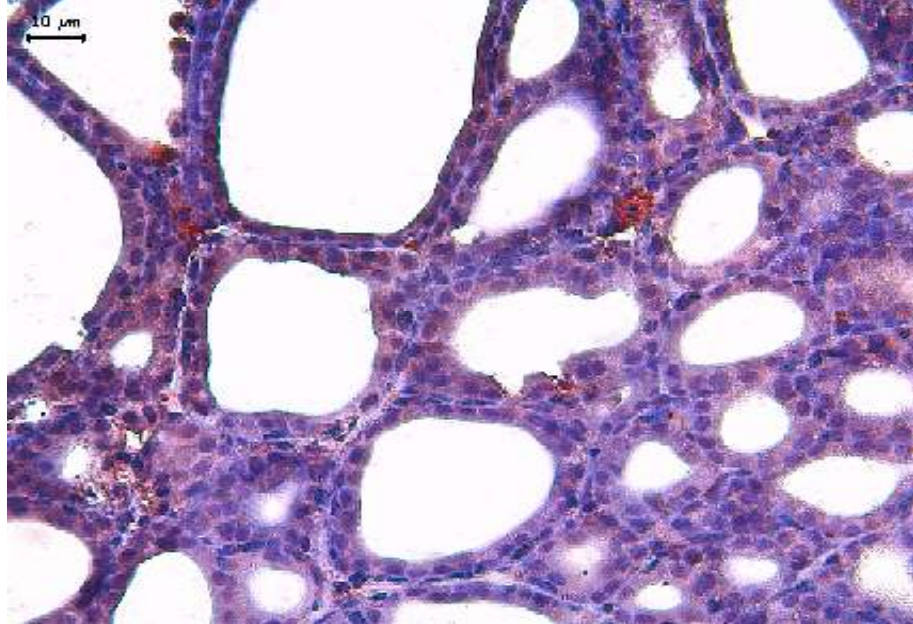
Şekil 4.23 RF grubu Kaspaz-3 immünreaktivitesi (X40)



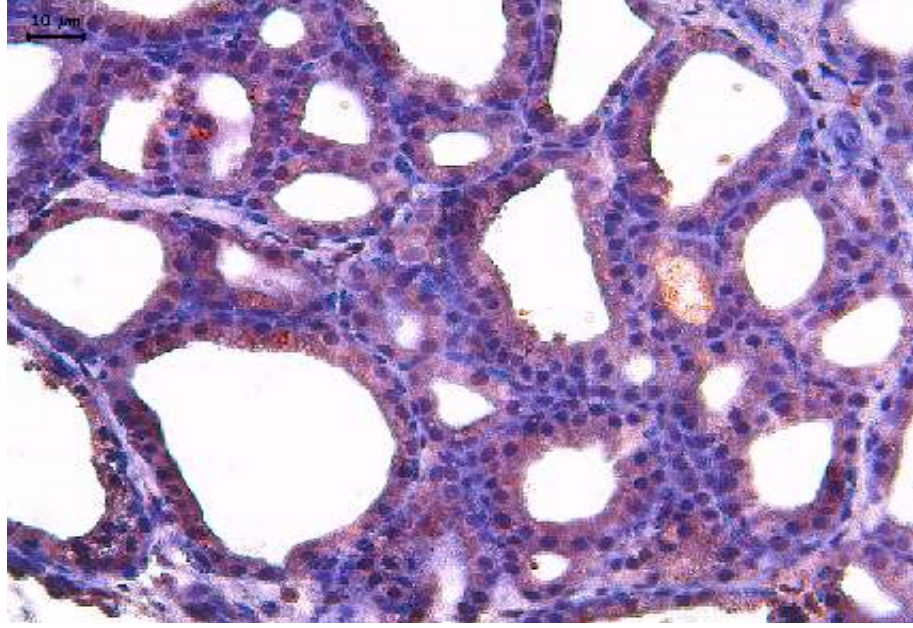
Şekil 4.24 RF grubu Kaspaz-3 ile folliküler ve parafolliküler hücrelerde kuvvetli immünreaktivite gözlemlenmekte (X40)



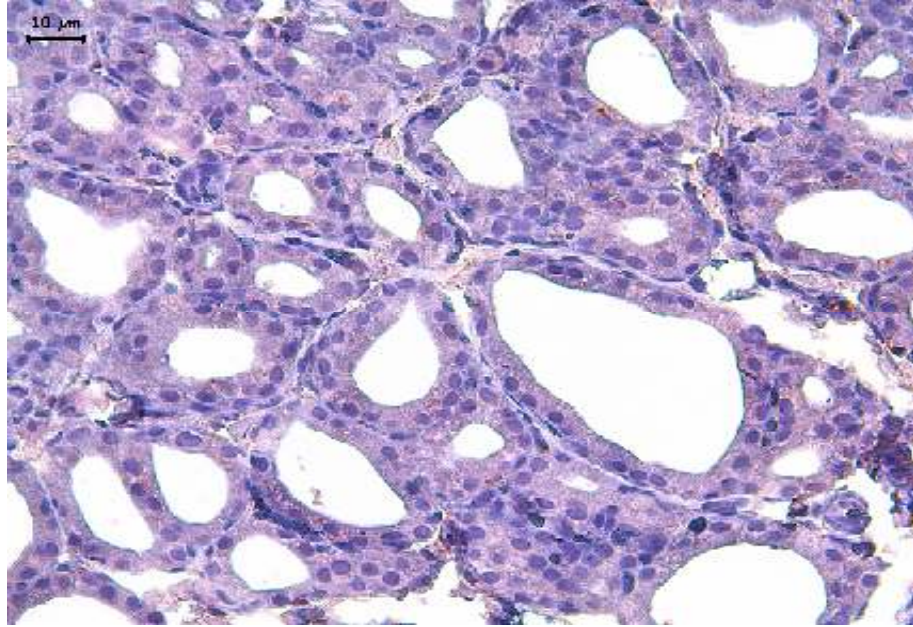
Şekil 4.25 RF grubu Kaspaz-3 ile folliküler ve parafolliküler hücrelerde kuvvetli immünreaktivite gözlenmekte (X40)



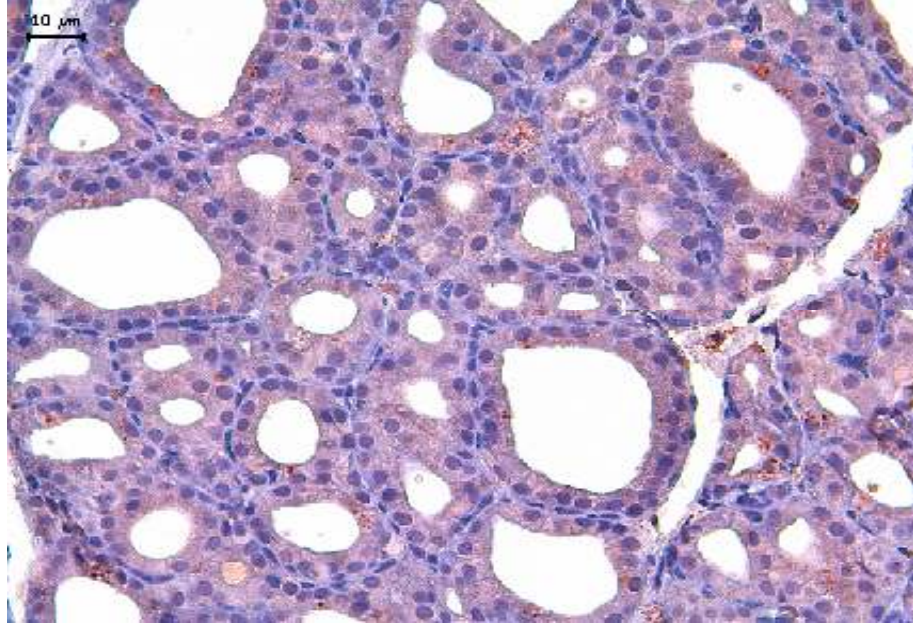
Şekil 4.26 RF grubu folliküler hücrelerin bir kısmında kuvvetli, bir kısmında ise zayıf immünreaktivite ile parafolliküler hücrelerde kuvvetli immünreaktivite izlenmekte (X40)



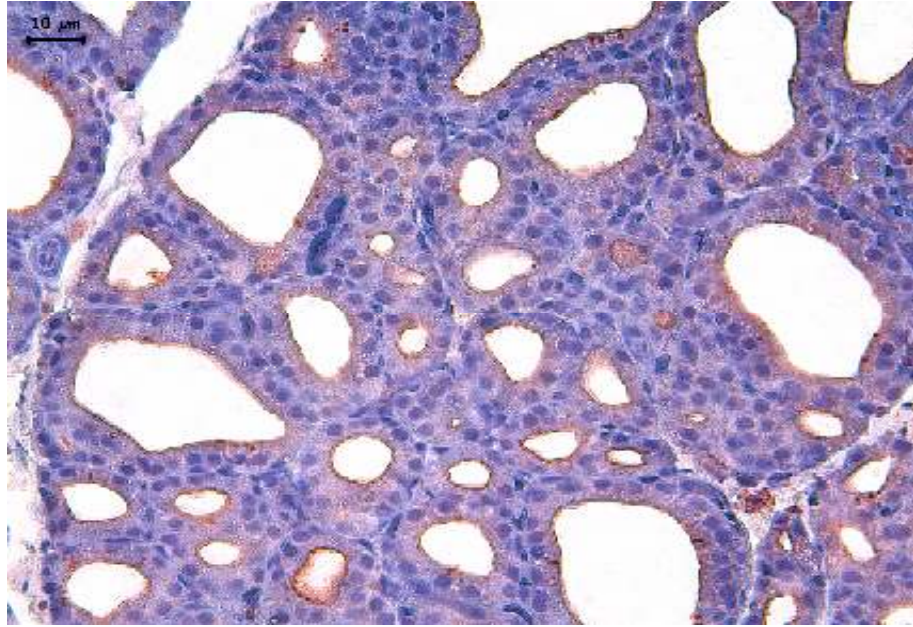
Şekil 4.27 RF grubu Kaspaz-3 ile folliküler ve parafolliküler hücrelerde kuvvetli immünreaktivite gözlenmekte (X40)



Şekil 4.28 Kontrol grubu Kaspaz-3 ile folliküler hücre, parafolliküler hücre ve folliküller arası bağ dokuda immünreaktivitenin olmadığı görülmekte (X40)



Şekil 4.29 Kontrol grubu Kaspaz-3 ile folliküler hücre, follikülerarası bağ dokusunda immünreaktivite izlenmezken az sayıda parafolliküler hücrede zayıf immünreaktivite izlenmekte (X40)



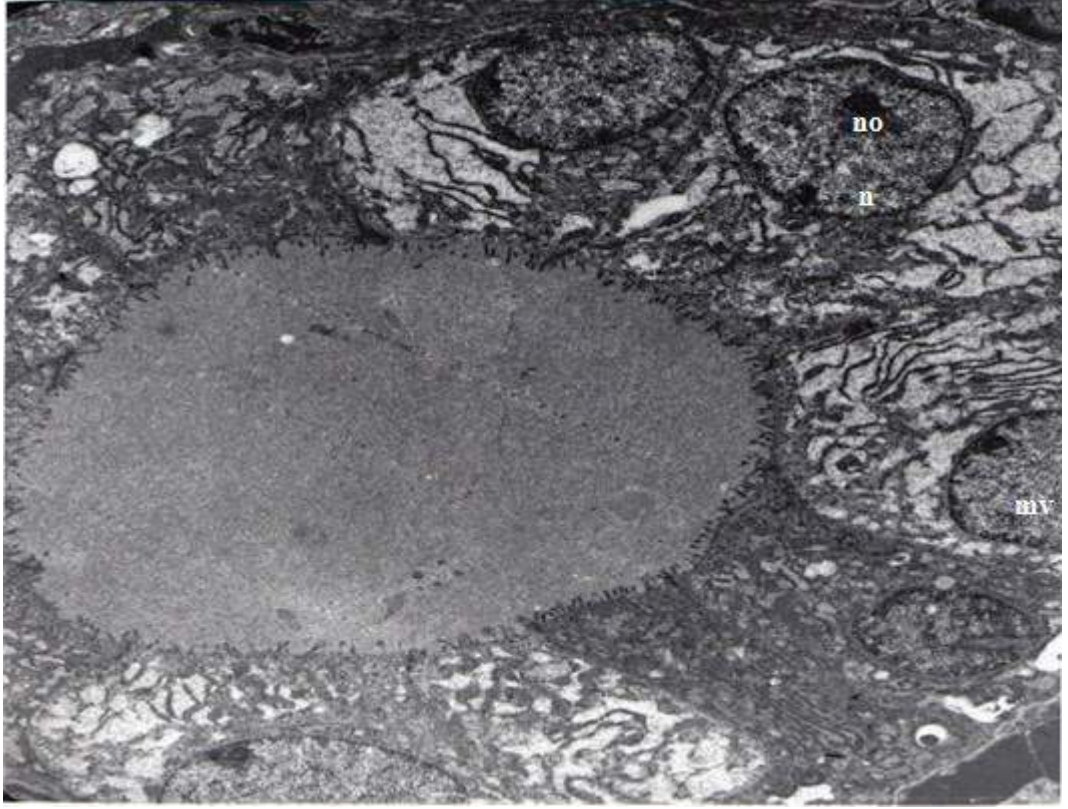
Şekil 4.30 Kontrol grubu Kaspaz-9 ile folliküler hücrelerin apikal membranlarında ve az sayıdaki parafolliküler hücrede zayıf immünreaktivite izlenmekte (X40)

4.3. Elektronmikroskobu Bulguları

Kontrol grubuna ait kesitlerde alçak prizmatik şekilli, ortada yerleşmiş, yuvarlak çekirdeğe sahip folliküler hücrede granüllü endoplazma retikulumu hücre apikal yüzeyinde mikrovilluslar ile çok sayıda küçük kolloid damlacıkları normal, aktif yapıda izlendi. Komşu folliküler hücre ile aradaki bağlantı birimlerinin apikalden bazala doğru normal düzlenimde olduğu görüldü.

Sham grubuna ait kesitlerde ortada kolloid içeren follikül lümeni ile çevresinde normal düzenlenim gösteren açık koyulu folliküler hücreler izlendi. Hücrelerin çekirdekleri, çekirdekçikleri, GER sisternaları, hücre apikal yüzeyindeki mikrovillusların normal yapı ve düzenlenim gösterdikleri görüldü.

RF grubuna ait kesitlerde follikül duvarını oluşturan hücrelerin düzgün şekil ve düzenlenim göstermedikleri çekirdeklerin genellikle bazalda yerleştiği, hücre içinde de çok sayıda elektron yoğun lizozomların yer aldığı, mitokondriyonlarda belirgin krista kaybı olduğu ve apoptotik oluşumlar dikkat çekti.



Şekil 4.31 Sham grubu: Tiroid bezini oluşturan folliküler birimde duvardaki folliküler hücreler ile bunlara ait çekirdek (n), çekirdekçik (no), hücrelerin folliküler lümenine uzanan apikal yüzde mikrovilluslar (mv), ortada kolloid içeren follikül lümeni dikkat çekmekte. (Kurşun sitrat - uranil asetat, x 2784)



Şekil 4.32 Kontrol grubu: Tiroid bezi follikül duvarını oluşturan hücrede çekirdek (n), çekirdekçik (no), Granüllü Endoplazma Retikulumu sisternaları (GER), hücrenin apikal yüzeyinde mikrovilluslar (mv) ile çok sayıda küçük kolloid damlacıkları izlenmekte (vv). Ayrıca komşu folliküler hücre ile aradaki bağlantı birimleri dikkati çekmekte. (Kurşun sitrat - uranil asetat, x 2784)



Şekil 4.33 RF grubu: tiroid bezine ait folliküler birimde follikül duvarını oluşturan çok sayıdaki folliküler hücre ile bu hücrelere ait çekirdek (n), çekirdekçik (no), Granüllü Endoplazma Retikulum sisternaları (GER), çok sayıda pleomorfik lizozom (ly) ile krista kaybına uğramış mitokondriyonlar (m) izlenmekte. Resmin sol üst köşesinde apoptotik oluşumlar dikkati çekmekte. (Kurşun sitrat - uranil asetat, x 2784)



Şekil 4.34 RF grubuna ait büyük büyültmede folliküler hücre çekirdeği (n), GER sarnıçları, kristalیزis gösteren mitokondriyonlar (m) daha ayrıntılı olarak görülmekte. (Kurşun sitrat - uranil asetat, X 10000)

5. TARTIŞMA

900 MHz frekansında ve 0.424 mW/cm^2 güç yoğunluğunda puls modülasyonlu RF radyasyona 21 gün süreyle maruziyetin Wistar Albino cinsi sıçanların tiroid bezleri üzerindeki etkilerini histomorfometrik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelediğimiz bu çalışmada puls modülasyonlu termal olmayan düzeydeki RF radyasyonun, sıçanların tiroid bezlerinin fonksiyonel aktivitelerini azalttığını ve tiroid hücrelerini apoptozise götürdüğünü gözlemledik.

Teknolojik gelişime paralel olarak cep telefonu kullanımının yaygınlaşması bu cihazların kullanımının insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin de beraberinde getirmiştir. Cep telefonları düşük şiddetde RF sinyalleri gönderip alırlar. RF radyasyonun kuantum foton enerjisi atom ve moleküllerden elektron koparacak yani onları iyonize edecek düzeyde değildir. Ancak biyolojik dokular üzerinde termal veya termal olmayan mekanizmalarla açıklanabilecek bir takım değişiklikler indükleyerek dokulara zarar verir²⁹⁻³². Termal etkiler vücut tarafından emilen elektromanyetik enerjinin ısıya dönüşmesi ve dokunun veya tüm vücudun sıcaklığının arttığı durumlarda ortaya çıkar. Bu sıcaklık artışı, ısının kan dolaşımı ile atılarak dengelenmesine kadar sürer. Cep telefonları gibi RF kaynaklarının sebep olabileceği sıcaklık artışının vücudun normal ısı dengeleyici mekanizmaları ile etkisiz hale getirilebildiği belirtilmektedir.

RF radyasyonun termal olmayan etkileri RF enerjisinin dokunun yada tüm vücudun ısını doku veya tüm vücutta tahribat meydana getirecek kadar artırmadığı enerji seviyelerinde görülür. Bu enerji seviyelerinde RF radyasyon uygulanan dokulardaki makromoleküllerin ve hücre iyon dengelerinin bozulduğu bir takım biyokimyasal değişimler gözlenmiştir⁵⁹.

Termal olmayan düzeydeki etkilerin klasik fizik yasalarıyla açıklanması bir hayli zor bir durumdur dolayısıyla bu etkilerin açıklanabilmesi için modern fiziğe yani kuantum fiziğine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda termal olmayan düzeydeki RF radyasyonun moleküler veya hücresele düzeyde DNA kırıkları, gen ekspresyonları, hücre içi kalsiyum miktarında artış, hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve apoptozis miktarında artışa¹⁶⁰⁻¹⁶² neden olabileceği gösterilmiştir. RF radyasyonun biyolojik dokular üzerindeki etkilerini inceleme amaçlı yapılan çalışmalarda frekansa özgü biyolojik etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda yüksek frekanslı taşıyıcı bir dalganın üstüne düşük frekanslı bir bilgi sinyalinin eklenmesiyle oluşan modüle edilmiş radyasyonun modüle edilmemiş radyasyondan daha zararlı olduğu gösterilmiştir. Puls modülasyonlu RF alanlar sürekli dalga ışınlamına oranla özellikle bilinen etkili eşik değeri aşıldığında dokulardaki enerji depolama ile bir biyolojik tepki sağlanmasında genellikle daha etkilidir. Modülasyonlu RF alanların biyolojik etkilerini araştırma amaçlı yapılan çok sayıdaki çalışma çoğunlukla düşük seviyeli maruziyetle yapılmış ve bu çalışmaların sonucunda pozitif bulgulara rastlanmıştır⁵⁹.

Modülasyonlu çalışmalarda gözlenen etkiler taşıyıcı dalga frekansı, modülasyon frekansı, polarizasyon, güç yoğunluğu, SAR değeri ve maruziyet süresi gibi fiziksel parametreler ve dokunun soğurma karakteristiği ve dielektrik özelliği gibi biyolojik parametrelere bağlı olarak değişim göstermektedir⁵⁹.

Çalışmamızda RF grubu sıçanlarının tiroid bezlerindeki follikül ve kolloidlerin çaplarında gözlemlediğimiz anlamlı artış 900 MHz puls modülasyonlu RF radyasyonun tiroid bezi aktivitesini azalttığını göstermektedir. Bir çok araştırmacı tiroid bezi folliküllerinin yapı ve metabolik fonksiyonlarının folliküllerin çapları ile ilişkili olduğunu düşünmektedir. Follikül lümenindeki tiroglobulin içeren kolloidlerin

fagositoz veya pinositozlarının önlenmesi follikül çapında artışa follikül epitel yüksekliğinde ise azalışa neden olmaktadır¹⁶³⁻¹⁶⁶.

RF grubu sıçanlarının tiroid bezlerindeki follikül ve kolloidlerin kapladıkları alanlar uygulanan pulslu RF uygulamasına bağlı olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. Kolloidal alanın artmasına bağlı olarak folliküllerin kolloid içeriğinde de anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Folliküllerin büyüklükleri büyük oranda içerdikleri kolloid miktarına bağlıdır¹⁶⁷. Dolayısıyla RF grubu sıçanlarının tiroid bezlerindeki folliküler alandaki artma kolloid miktarındaki artıştan ileri gelmektedir. Kolloid miktarının ve kolloidal alanın artması tiroid bezindeki hormon salınımının RF radyasyon tarafından inhibe edildiğini göstermektedir.

900 MHz puls modülasyonlu RF radyasyona maruz kalan sıçanlarının tiroid bezi folliküllerinde bulunan follikül epitel hücreleri yüksekliklerinin sham ve kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmış olması follikül hücrelerinin istirahat halinde ve uyarılmamış düzeyde olduğunu göstermektedir. Follikül epitel yüksekliği tiroid bezinin fonksiyonel aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir¹⁶⁸. Follikül hücrelerinin yüksekliklerindeki azalma bezin fonksiyonel aktivitesinin azaldığına işaret etmektedir. Elektronmikroskopu analizlerinde tiroid follikül duvarını oluşturan hücrelerin göstermiş oldukları düzgün olmayan şekil ve dizilim ve bunun yanında çekirdekçiklerin genelde bazalda gözlemlenmiş olması 900 MHz puls modülasyonlu RF radyasyon uygulamasının follikül hücrelerinde meydana getirdiği tahribatın göstergesidir.

Cep telefonlarının konuşma anında tiroid bezine yakın olması tiroid bezinin cep telefonundan yayılan RF radyasyondan etkilenmesini arttırmaktadır. Bilindiği gibi yüksek frekanslı elektromanyetik enerjinin büyük bir bölümü yüzeye yakın yerlerde soğurulmaktadır. Tiroid bezinin

anatomik konumu göz önüne alındığında yüzeye yakın bir bez olduğu görülecektir. Dolayısıyla tiroid bezinin 900 MHz gibi yüksek frekansa sahip bir RF dalgasının enerjisinin büyük bir bölümünü soğurması beklenir.

RF radyasyonun tiroid bezi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar literatürde mevcut olup bu çalışmalar genellikle tiroid bezi fonksiyonlarının incelendiği hormonal düzeyde çalışmalardır. Akut ve kronik RF maruziyetinin etkilerini araştıran bu çalışmalarda farklı tiroid bezi fonksiyonları ve hormon seviyeleri rapor edilmiş olsa da çalışmaların bir çoğunun birleştiği ortak nokta RF radyasyonun tiroid bezinin fonksiyonlarını etkilediğidir.

Kısa süreli RF radyasyon uygulamasının tiroid bezi üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalar genellikle RF radyasyonun termal düzeydeki etkilerinin incelendiği çalışmalar olup bu çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Inaba ve arkadaşları tarafından termal düzeydeki RF radyasyon maruziyetinin plazma TSH, T3 ve T4 hormon düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmada sıçanlar 2 grup halinde (I. Grup 267-306 gr. ağırlığındaki zayıf sıçanlar II. Grup 352-387 gr. ağırlığında kilolu sıçanlar) 2.45 GHz frekansında ve 5 mW/cm² ile 10 mW/cm² güç yoğunluğunda RF radyasyona 1 saat süresince maruz bırakılmışlardır. 1 saatlik maruziyet sonucunda I. Grup sıçanların rektal sıcaklıkları 5 mW/cm² güç yoğunluğunda 1°C, mW/cm² güç yoğunluğunda ise 2.1°C artmıştır. II. grup sıçanlarda ise sıçanların rektal sıcaklıkları 5 mW/cm² güç yoğunluğunda 0.7°C, 10 mW/cm² güç yoğunluğunda ise 1.5 °C artmıştır. Plazma TSH düzeyleri sadece 1: grup sıçanlarda 10 mW/cm² güç yoğunluğunda anlamlı bir şekilde artmış, Plazma T3 düzeyleri ise 10 mW/cm²'de anlamlı bir şekilde azalmıştır. Plazma T4 düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir¹⁶⁹.

Lu ve arkadaşları 2.45 GHz taşıyıcı ve 120 Hz puls modülasyon frekansında sıçanları değişik güç yoğunlukları ve sürelerde RF radyasyona maruz bırakmışlar ve maruziyet sonrasında sıçanların serum T4 düzeylerini analiz etmişlerdir. Kısa süreli RF maruziyetlerinde sıçanların serum T4 düzeyleri, daha yüksek güç yoğunluklarında etkilenirken göreceli olarak daha uzun süreli RF maruziyetlerinde ise daha düşük güç yoğunluklarında sıçanların serum T4 düzeylerinin etkilendiği gözlemlenmiştir (pencere etkisi)¹⁸⁷.

Wright ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada sıçanlar 13 gün boyunca 28 MHz frekansı ve 220 mW/cm² güç yoğunluğunda termal düzeyde sürekli dalga RF radyasyona maruz bırakılmış ve 13. günün sonunda sıçanların serum TSH düzeyleri ve tiroid bezinin iyot bağlama kapasitesinde anlamlı bir şekilde düşüş gözlemlenmiştir¹⁸⁹.

Farklı frekans ve güç yoğunluklarında termal olmayan düzeydeki RF radyasyona uzun süreli maruziyetinin tiroid bezi fonksiyonları üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Sinha ve arkadaşları tarafından düşük yoğunluklu RF radyasyona kronik maruziyetin tiroid hormon düzeylerinin üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada 4-5 haftalık erkek sıçanlar 2.45 GHz frekansında ve 3.6 mW/kg SAR değerinde RF radyasyona maruz bırakılmışlardır. Maruziyetin 16. ve 21. günlerinde sıçanların serum T3 düzeyleri anlamlı bir şekilde azalmış, serum T4 düzeyleri ise maruziyetin 21. gününde anlamlı bir şekilde artmıştır. Çalışma RF radyasyonun termal olmayan düzeyde serum tiroid hormonları düzeylerini etkilediğini göstermektedir¹⁸⁸.

Koyu ve arkadaşları ise 1 ay boyunca günde 30 dakika 900 MHz frekansında, 2 W/kg SAR değerinde ve 1 mW/cm² güç yoğunluğunda sürekli dalga RF radyasyonuna maruz kalan sıçanların serum TSH, T3 ve T4 düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlemlemişlerdir.. Ortaya çıkan sonuç bize RF radyasyonunun canlılar üzerindeki biyolojik etkilerinin frekans, güç yoğunluğu ve maruziyet süresine sıkı sıkıya bağlı olduğunu göstermektedir¹⁷⁰.

Çalışmamızı literatürdeki diğer çalışmalardan ayıran en önemli özellik termal olmayan düzeyde puls modülasyonlu RF radyasyon maruziyetinin tiroid bezi üzerindeki etkilerinin bizim çalışmamızda hormonal parametrelerle değil yapısal ve morfolojik parametrelerle incelenmiş olmasıdır.

Çalışmamızda 3 hafta boyunca günde 20 dakika 0.424 mW/cm² güç yoğunluğunda 900 MHz puls modülasyonlu RF radyasyona maruz kalan sıçanların tiroid hücrelerinde, hücreleri ölüme götürecek olan kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivasyonlarının arttığını gözlemledik. Çalışma sonrasında elde ettiğimiz sonuçlar bize 900 MHz puls modülasyonlu RF radyasyona kronik maruziyetin sıçan tiroid hücrelerinde kaspaz-3 ve kaspaz-9 'a bağımlı apoptotik süreçleri tetiklediğini göstermektedir. RF grubu follikül hücreleri mitokondriyonlarında gözlemlediğimiz belirgin krista kaybı ve apoptotik oluşumlar tiroid hücrelerinin RF radyasyon etkisiyle apoptozise gittiklerini desteklemektedir.

RF radyasyonun in vitro düzeyde kaspaz-bağımlı veya kaspaz bağımsız apoptotik süreçleri tetiklediğini rapor eden çalışmalar literatürde mevcuttur. Höytö ve arkadaşları tarafından izotermal koşullarda yapılan çalışmada 872 MHz frekans ve 5 W/kg SAR değerindeki puls modülasyonlu RF radyasyona 1-24 saat süresince maruz

kalan fare L929 fibroblast hücrelerinde kaspaz-3 aktivitesinin anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir¹⁷¹.

Caraglia ve arkadaşları RF radyasyonun hücrelerde indüklediği apoptozis hızının maruziyet süresine bağlı olduğunu insan epidermoid KB kanser hücrelerinde yaptıkları çalışmada ortaya koymuşlardır. 875 MHz frekanslı (3.6 W/kg) pulslu RF alana maruz bıraktıkları insan epidermoid KB kanser hücrelerinde maruziyetin 3. saatinde hücrelerde apoptozis görülme oranının %45'e çıktığını gözlemlemişlerdir¹⁷².

Joubert ve arkadaşları ise 900 MHz frekansında ve 2 W/kg SAR değerinde sürekli dalga RF radyasyonuna 24 saat maruz kalan sıçan nöron hücrelerinde kaspaz-3'e bağımlı olmayan apoptozis yüzdesinin anlamlı bir şekilde arttığını gözlemlemişlerdir¹⁷³.

Zhou ve arkadaşları tarafından çalışmada retinal ganglion hücreleri 2.45 MHz frekansında 1 saat boyunca 10, 30 ve 60 mW/cm² güç yoğunluklarında RF radyasyona maruz bırakılmış ve 1 saatlik maruziyet sonrasında 30 mW/cm² ve 60 mW/cm² güç yoğunluklarında RF radyasyona maruz kalan retinal ganglion hücrelerinde apoptotik hücre yüzdesinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. 10 mW/cm² güç yoğunluğunda ise hücrelerde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.¹⁸⁴ Marinelli 2-48 saat sürersince 900 MHz sürekli dalga (3.5mW/kg) RF radyasyonuna maruz kalan T-lymphoblastoid leukaemia hücrelerinde p-53 genine bağlı veya bağımsız apoptotik süreçlerin tetiklendiği gözlemlemiştir¹⁸³.

Markanken ve arkadaşları 872 MHz ve 900 MHz taşıyıcı ve 217 Hz puls frekanslı 0.3 W/kg -3 W/kg SAR değeri aralığındaki RF

radasyona maruz bıraktıkları CDC-48 mutant hücrelerinde apoptozisin indüklendiğini bildirmişlerdir. Aynı frekans, SAR değeri ve maruziyet süresinde maruz bıraktıkları hücrelerde ise anlamlı değışiklikler gözlememişlerdir. Palumbo ve arkadaşları 900 MHz frekansında maruz bıraktıkları proliferating insan lenfositlerinde kaspaz-3 aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir¹²⁰.

Apoptozis tiroid homeostazında ve tiroid bezi otoimmün hastalıklarında önemli rol oynamaktadır. Haşimato tiroiditi tiroid hücrelerinin yıkımını içeren ve hipotiroidizmle sonuçlanan bir hastalıktır. İmmünhistokimyasal çalışmalar Haşimato Tiroiditin’de folliküler hücrelerde apoptozisin arttığını göstermektedir. Fas-FasL sisteminin yönettiğı apoptozis tiroid patogenezisinde önemli rol oynamaktadır. FasL epitel hücrelerinden ekspre edilir. Tiroid bezi hücrelerindeki apoptozisi uyaran yolların en önemlisi Fas ölüm indükleyici reseptördür. Fas I tipi hücre zarı proteini ve Tümör Nekrozis Faktör reseptör ailesinin bir üyesidir¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Yapılan çalışmalar RF radyasyonun FAS aracılı apoptozisi tetiklediğini göstermektedir. Jurkat T hücrelerinde 2.45 GHz frekansı ve 4 W/kg SAR değerinde sürekli dalga RF radyasyon maruziyet sonucu membran FAS reseptörünün etkilendiğı ve Fas aracılı apoptozisin tetiklendiğı gözlemlenmiştir¹⁷⁴.

Yapılan pek çok deneysel çalışmada RF radyasyon maruziyetinin çeşitli dokularda oksidatif strese yol açabileceğı gösterilmiştir. RF radyasyon maruziyeti serbest radikal konsantrasyonunu ve serbest radikallerin izlenebilirliğini arttırıp radikal çifti rekombinasyonunu etkileyebilmektedir. Irmak tarafından 900 MHz GSM radyasyonun tavşan oksidan ve antioksidan sistemleri üzerindeki etkilerini inceleme amaçlı yapılan çalışmada RF radyasyon maruziyetine bağılı olarak serum SOD aktivitesinde artış gözlenmiştir¹⁸⁶. Balcı ve arkadaşları 4 haftalık bir RF maruziyetinden sonra sıçanların kornea ve lens

dokularında MDA miktarının arttığını rapor etmişlerdir¹⁸⁵. Mustafa ve arkadaşları kısa süreli RF maruziyetinin oksidan ve antioksidan sistemleri üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada 1, 2 ve 4 saatlik cep telefonu konuşmasının ardından deneklerin plazma MDA düzeylerinde artış, alyuvar hücrelerinde ise Gsh-Px aktivitesinde azalış gözlemlemişlerdir¹⁷⁹. Yarıktaş ve arkadaşları 2 hafta boyunca 900 MHz radyasyona maruz kalan sıçanların nazal ve paranazal sinüs mukozalarında nitrik oksit seviyesinin anlamlı bir şekilde artmış olduğunu yapmış oldukları çalışmada ortaya koymuşlardır¹⁸⁰. Uzak alan RF maruziyetinin çalışıldığı diğer bir çalışmada ise 945 MHz düşük yoğunluklu (11.3 mW/kg SAR değerinde) RF radyasyona maruz kalan sıçanların serum MDA düzeylerinde artış serum GSH seviyelerinde ise azalış tespit edilmiştir¹⁸¹. Jukka ve arkadaşları ise SH-SY5Y nöroblastma hücrelerinde yapmış oldukları çalışmada ise 872 MHz 5 W/kg SAR değerindeki RF radyasyona 30 ve 60 dakikalık maruziyetin ROS miktarında artışa ve buna paralel olarak DNA kırıklarına neden olduğunu gözlemlemişlerdir¹⁷¹.

Hücrede oluşan Reaktif Oksijen Türleri (ROS), "antioksidan savunma sistemleri" olarak bilinen mekanizmalarla ortadan kaldırılırlar. Ancak bazen başta mitokondriyal elektron transportu olmak üzere ksenobiyotik metabolizması, fagositik aktivasyon, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında normalden fazla miktarda ROS oluşmakta ve prooksidan/antioksidan denge prooksidanlar lehine kaymaktadır. Oksidatif stres olarak adlandırdığımız bu olay hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına yol açabilmektedir. Daha önce çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidlerde hasara yol açtığı bildirilmiştir. Serbest radikaller membranlarda lipid peroksidasyonuna yol açarak membranların bütünlüğünü bozup membranlarda permeabilite artışına neden olmaktadır. Serbest radikallerin direkt olarak proteinlere saldırması veya

lipit peroksidasyonu sonucu oluşan proteinlerle reaksiyonu sonucu proteinlerde oksidatif hasar meydana gelmektedir¹²⁶⁻¹³⁰.

Çalışmamızda RF maruziyetine bağlı olarak tiroid bezinde gözlemlediğimiz histopatolojik bulgular muhtemelen RF radyasyon maruziyeti sonucu dokularda oluşan serbest radikaller ve antioksidan sistemlerindeki düşüş sonucu oluşan oksidan antioksidan dengesizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu dengesizliğin tiroid hücrelerinde hipotiroidi ve apoptozisi tetikleyebileceği yapılan deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur. Oksijen radikallerin miktarındaki artma ve antioksidan seviyesindeki azalış tiroid morfolojisinin bozulmasına ve folliküler hücrelerde kaspaz yollarının aktive edilmesinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar tiroid hormon formasyonunu ve Tiroid Peroksidaz enziminin oksijen radikalleri tarafından inhibe edildiğini göstermektedir¹⁸². Tiroid peroksidaz, tiroid epitel hücrelerinin luminal yüzeyindeki mikrovillularda lokalizedir ve tirozin iyodinasyonunu katalize edip T3 ve T4 oluşturmak üzere iyodotirozil atıklarını bağlayan önemli bir enzimdir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar oksijen radikallerinin apoptotik hücre ölümünü tetikledikleri görüşü desteklenmektedir. Apoptozis reaktif oksijen radikalleri ile uyarılabilir. Antioksidan enzimlerin azalması, apoptozisin uyarılmasından sorumlu hücrel reaktif oksijen radikallerin artışına neden olabilir.

6. SONUÇ

900 MHz frekansında ve 0.424 mW/cm^2 güç yoğunluğundaki puls modülasyonlu RF radyasyonun tiroid bezi üzerindeki fonksiyonel etkilerini araştırdığımız çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulgular; puls modülasyonlu RF alanların tiroid bezi morfolojisini değiştirerek tiroid hormonlarının salgılanmasını inhibe ettiğini yani bezde hipotiroidizm oluşturduğunu ve kaspaz-3 ile kaspaz-9 aktivitelerini arttırarak apoptozise yol açtığını göstermiştir. Tiroid bezi endokrin bezler içerisinde en büyük bez olup büyüme, gelişme ve metabolizmanın regülasyonu ile sinir sisteminin aktivasyonunda önemli roller üstlenmektedir. Böylesine önemli bir organda meydana gelebilecek bir hasar tüm vücudu ve metabolizmayı etkileyebilecektir. Ülkemizde her 10 kadından yedisi ve her on erkekten birinin tiroid bezi ile ilgili bir rahatsızlığa sahip olduğu göz önünde bulundurulursa cep telefonu kullanımının mümkün olduğunca sınırlandırılması ve gereksiz cep telefonu görüşmelerinden kaçınılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın sonucunda puls modülasyonlu RF alan maruziyetine bağlı olarak tiroid bezi aktivitesinde gözlemlediğimiz azalış ve apoptozisdeki artış tiroid bezi hastalıklarının en sık görülen tipi olan Haşimato Tiroiditini akla getirmektedir. Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar gelecekte yapılacak RF alan maruziyeti ve Haşimato Tiroiditi ilişkisini araştıran çalışmalara referans oluşturabileceğini umuyoruz.

7. ÖZET

Çalışmamızda morfometrik analizler, elektronmikroskobu ve immünohistokimyasal yöntemler kullanarak puls modülasyonlu RF alanların tiroid bezi üzerindeki yapısal ve fonksiyonel etkilerini incelemeyi amaçladık. İki aylık erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar 900 MHz frekansında ve 0.424 mW/ cm² güç yoğunluğundaki puls modülasyonlu RF radyasyona günde 20 dakika olmak üzere 21 gün boyunca maruz bırakıldılar. RF sinyalleri 217 Hz (puls genişliği 0.576 ms) frekansındaki kare dalgalarla modüle edildi. Radyasyon uygulamasına bağlı olarak bezde görülebilecek fonksiyonel ve yapısal değişiklikler folliküler ve koloidal alan, folliküllerin kolloid içerikleri ve follikül epitelyum yükseklikleri analiz edilerek belirlendi. Folliküler hücrelerdeki apoptotik aktivite ise kaspaz-9 ve kaspaz-3 immünreaktivitesi ile araştırıldı. Morfometrik analizler sonucunda puls modülasyonlu RF radyasyonun sıçanların tiroid bezinde tiroid hormonları salınımını inhibe ettiği ve hipotiroide yol açtığı gözlemlendi. Tiroid bezindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin yanı sıra tiroid follikül hücrelerinde RF radyasyon maruziyetine bağlı olarak kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivitelerinin arttığını gözlemlendi. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz bulgular, puls modülasyonlu RF radyasyonun sıçanların tiroid bezinde yapısal değişikliklere ve kaspaz bağımlı apoptozise yol açtığını göstermektedir.

8. SUMMARY

In the present study we aimed to investigate possible functional effects of modulated Radiofrequency fields on thyroid gland using light microscopy, electron microscopy and immunohistochemical methods. Two months old male Wistar rats were exposed to 900 MHz pulse modulated Radiofrequency Radiation at an average power density of 0.424 mW/ cm² 20 min/day for three weeks. The RF signals were pulse modulated by rectangular pulses with a repetition frequency of 217 Hz and a duty cycle of 1:8 (pulse width 0.576 ms). In order to indicate thyroid endocrine disruption and estimate the degree of the pathology of the gland we analyzed structural alterations in follicular and colloidal diameter and area, colloid content of the follicles and height of the follicular epithelium. We evaluated apoptosis by assessing the activations of two important initiator (caspase-9) and effector (caspase-3) caspases that are the markers of cells undergoing apoptosis. Morphometrical analyses revealed hypothyrophy of the gland in 900 MHz modulated RF exposure group. The revealed signs of morphometrical results indicated that thyroid hormone secretion is inhibited by modulated RF radiation. In addition to the observations of structural alterations in RF exposed group, we also observed increased caspase-3 and caspase-9 activation and formation of apoptotic bodies in thyroid cells of the rats that were exposed to modulated RF fields. The overall findings indicate that whole body exposure of modulated RF Fields may cause pathological changes in thyroid gland by altering the gland structure and enhancing caspase dependent pathways to apoptosis.

9. TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve desteğini benden esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof.Dr. Nesrin Seyhan'a,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bana her türlü desteği veren ve değerli vaktini benden esirgemeyen değerli hocam Sn. Prof.Dr. Suna Ömeroğlu'na,

Çalışmam sırasında vermiş oldukları desteklerden dolayı Sn. Prof.Dr. Tuncay Veysel Pekel, Sn. Doç.Dr. Gülten Karabay, Sn. Doç.Dr. Şimşek Demir ve Sn. Doç.Dr. Akif Demir'e,

Biyofizik Anabilim Dalında her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sn. Doç.Dr. Ayşe Gülnihal Canseven ve Sn. Yrd.Doç.Dr. Göknur Güler Öztürk'e,

Tezimin hazırlık sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Neşe Lortlar Uçankuş ve Dr Bahriye Aral'a,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Gülşen Seren'e,

Vermiş oldukları teknik desteklerden dolayı Arş. Gör. Elçin Özgür ve Arş. Gör. Göksel Günlü'ye,

Çalışmam süresince gösterdikleri dostluk ve destek için Arş. Gör. Mehmet Zahid Tüysüz ve Arş. Gör. Arın Tomruk'a

Yüksek öğrenim hayatım boyunca ve bu tez çalışması süresince her zaman yanımda olan, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Meriç Arda EŞMEKAYA
ANKARA 2009

10. KAYNAKLAR

- 1.Holliday D, Resnick R. Fundamentals of Physics, 2nd ed, Singapore, John Wiley & Sons Inc; 1981.
- 2.http://www.strw.leidenuniv.nl/~yildiz/docs/yildiz_elektromanyetik_dalgalar.pdf
- 3 Giancoli DC. Elements of Physics, New Jersey, Prentice Hall Inc, 1985.
- 4.Seyhan N, Canseven AG, Güler G. Animal Studies on the Effect of SMF and ELF EMF. In: Ayrapetyan S., Markov M. editors. Bioelectromagnetics: Current Concepts. Netherlands: Springer Press; 2006; 195-212
- 5.Seyhan N, Güler G. Review of In Vivo Static and ELF Electric Fields Studies Performed at Gazi Biophysics Department. Electromagnetic Biology and Medicine 2006; 25(4): 307-323.
- 6.Seyhan N, Canseven AG. In vivo effects of ELF MFs on collagen synthesis, free radical processes, natural antioxidant system, respiratory burst system, immune system activities, and electrolytes in the skin, plasma,spleen,lung, kidney and brain tissues. Electromagnetic Biology and Medicine 2006; 25: 291-305.
- 7.Canseven AG, Atalay Seyhan N. Is it possible to trigger collagen synthesis by electric current in skin wounds?.Indian J. Biochem. Biophys.1996; 33(3): 223-227.

8.Canseven AG, Seyhan N, Mirshahidi S, Imir T. Immune Response of Guinea Pigs to AC Magnetic Fields. 2nd EMF Seminar in China: Electromagnetic Fields and Biological Effects, 23-26 Ekim, 2000, Xi'an, Çin (Proceedings pp:229-235).

9.Canseven AG, Seyhan N, Aydın A, Isimer A. Does ELF Magnetic Field Influence Cu^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} ve Mg^{++} Concentrations of Brain Tissues . Med&Biol Eng&Comput. 1997; 35(1): 3.

10.Canseven AG, Coskun S, Seyhan N. Magnetic Fields have an effect on Antioxidant Defense System in Heart Tissue. "The 3rd European Medical and Biological Engineering Conference EMBEC'05" 20-25 November 2005, Prag

11.Canseven AG, Coskun S, Seyhan N. ELF Magnetic fields' Effects on lipid peroxidation in Lung and Kidney. "The 3rd European Medical and Biological Engineering Conference EMBEC'05" 20-25 November 2005, Prag

12.Coskun S, Seyhan N, Canseven AG. Alterations induced in the lipid peroxidation levels of heart and liver tissues with ELF Magnetic Fields. International Conference and COST 281 Workshop on Emerging EMF Technologies, Potential Sensitive Groups and Health, Graz, April 20/21, 2006.

13.Canseven AG, Özel Ü, Bilgihan A, Seyhan N. Does ELF Magnetic Field Effect The Myeloperoxidase (MPO) Activity in the Lung. International Electromagnetic Field (EMF)Project, Workshop, Sensitivity of Children to Electromagnetic Fields, 9-10 Haziran2004, İstanbul, Türkiye

14.Canseven AG, Özel Ü, Bilgihan A, Seyhan N. The Effect of ELF Magnetic field Exposure on Kidney Myeloperoxidase (MPO) Activity. 13th Balkan Biochemical Biophysical Days & Meeting on Metabolic Disorders, 12-15 October 2003, Kusadası, Turkey, Programme & Abstracts, p96, Turkish Journal of Biochemistry, 28(3): 123 (2003).

15.Canseven AG, Özel Ü, Bilgihan A, Seyhan N. Myeloperoxidase(MPO) Activities in Brain, Lung and Renal Tissues After Exposure to magnetic Fields of 50 Hz. 13th Balkan Biochemical Biophysical Days & Meeting on Metabolic Disorders, 12-15 October 2003, Kusadası, Turkey, Programme & Abstracts, p94, Turkish Journal of Biochemistry, 28(3): 123 (2003).

16.Canseven AG, Seyhan N, Mirshahidi S, Turhan A, Imir T. Inhibition of Natural Killer (NK) Cell Activity By ELF Magnetic Fields. Med&Biol Eng&Comput. 1997; 35(1): 44.

17.Canseven AG, Seyhan N, Mirshahidi S, Turhan A, Imir T. Manyetik alanın Natural Killer (NK) Aktivitesine Etkisi, IX. Ulusal Biyofizik Kongresi, Ankara, Bildiri özetleri 75, 1997.

18.Canseven AG, Seyhan N, Mirshahidi S, Imir T. Suppression of natural killer cell activity on Candida stellatoidea by a 50 Hz magnetic field. Electromagn. Biol. Med. 2006; 25(2): 79-85.

19.Güler G, Hardalaç F, Arıcıoğlu A. Examination of electric field effects on lipid peroxidation and antioxidant enzymes by using multilayer perception neural network. G.U. Journal of Science 2005a; 18(1): 27-37.

- 20.Güler G, Hardalaç F, Arıcıoğlu A. Examination of electric field Med.Syst. 2005b; 29(6): 679-708. effects on tissues by using back propagation neural network. J.
- 21.Güler G, Seyhan N, Aricioglu A. Effects of static and 50 Hz alternating electric fields on Superoxide Dismutase activity and TBARS levels in guinea pigs. Gen. Physiol. Biophys.2006; 25(2): 177-93.
- 22.Güler G, Seyhan N. Effect of Static and 50 Hz Electric Fields on the Activity of Superoxide Dismutase and the level of Thiobarbituric Acid-Reactive substances in Guinea pigs, General Physiology and Biophysics 2006. 25(2).
- 23.Guler G, Seyhan N.Effects of electric fields on lipid peroxidaion and SOD enzyme activity, Electromagnetic Compatibiity, 2003.EMC '03. 2003 IEEE International Symposium on EMC. Volume 2, 11-16 May2003, Istanbul, Turkey p1223-1226.
- 24.Güler G, Atalay Seyhan N. The interaction of electric fields with biological systems I: Liver Hydroxyproline.Gazi Medical Journal1995; 6: 125-129.
- 25.Güler G, Atalay Seyhan N, Özoğul C, Erdoğan D. Biochemical and structural approach to collagen synthesis under electric fields. Gen. Physiol. Biophys.1996a; 15: 429-440.
- 26.Güler G, Atalay Seyhan N. Changes in hydroxyproline levels in electric field tissue interaction.Indian J.Biochem. Biophys.1996b; 33(6): 531-3.

- 27.Güler G, Atalay Seyhan N. Changes in Hydroxyproline Level in Electric Field Tissue Interaction. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics 1996; 33: 531-533.
- 28.Güler G, Atalay Seyhan N. Extremely low Frequency (ELF) Electric Field with Different Application Times Inhibits Protein Synthesis. Med&Biol Eng&Comput.1999; 37, Suppl. 2: 1338-1339.
- 29.Challis LJ. Mechanism for interaction between RF fields and biological tissue. Bioelectromagnetics supplement 2005; 7: 98-106
- 30.Tüysüz, MZ. Cep telefonu maruziyeti kaynaklı RF dozimetrimin FDTD yöntemi ile belirlenmesi Yüksek Lisans. Ankara: Gazi Üniversitesi 2007
- 31.Repacholi M. Low level exposure to RF electromagnetic fields: Health effects and research needs. Bioelectromag. 1998; 19: 1–19.
- 32.<http://arxiv.org/ftp/physics/papers/0102/0102007.pdf>
- 33.Suess MJ, Benwell-Morison DA. Non-Ionizing Radiation Protection, 2nd ed, Geneva, WHO, 1989.
- 34.Astumian RD. Adiabatic pumping mechanism for ion motive ATPases. Phys Rev Letts 2003; 91: 118102 1–4.
- 35.Laurence JA, French PW, Lindner RA, McKenzie DR. Biological effects of electromagnetic fields-mechanisms for the effects of pulsed microwave radiation on protein conformation. J Theor Bio 2000; 206: 291–298.

36. Chiabrera A, Bianco B, Moggia E, Kaufman JJ. Zeeman-Stark modelling of the RF EMF interaction with ligand binding. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 312–324.
37. Krasil'nikov PM. Resonance interaction of surface-charged lipid vesicles with the microwave electromagnetic field. *Biofizika* 44:1078–1082 (English Translation in *Biophysics* 1999; 44: 1041–1045). 124. Dobson
38. Polk C, Postow E. *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, 2nd ed, Florida, USA, CRC Press, 1996.
39. Michaelson SM, Lin JC. *Biological Effects and Health Implications of Radiofrequency Radiation*, New York, Plenum Press, 1987.
40. Caputa K. *Modeling of Interactions of Electromagnetic Fields with Human Bodies*. Doctor of Philosophy. Canada: University of Victoria; 2002.
41. Schwan HP, Foster KR. RF-Field Interactions with Biological Systems: Electrical Properties and Biophysical Mechanisms, *Proceedings of the IEEE*, Vol 68, No 1, January 1980
42. Hitchcock RT, Patterson RM. *Radio Frequency and ELF Electromagnetic Energies*, New York, John Wiley & Sons Inc, 1994.
43. Durney CH. *Radio Frequency Radiation Dosimetry Handbook*, 4th Edition, October 1986.

44.Chou CK, Bassen H, Osepchuk J, Balzano Q, et al. Radio Frequency Elektromagnetic Exposure: Tutorial Review on Experimental Dosimetry. Bioelectromagnetics 1996; 17: 195-208

45.Gandhi OP. Conditions of Strongest Electromagnetic Power Deposition in Man and Animals. IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques. 1975; MTT-23 (12): 1021-1029.

46.Limits of Human Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Fields in the Frequency Range from 3 kHz to 300 GHz, Safety Code 6, Health Canada/Santé Canada, Canada, 1999.

47.Ramid R, Cetintas M, Karacadag H, Gedik A, Yobn M, Celik M, Firlarer A. Measurement of Electromagnetic Radiation from GSM Base Stations [online].

48.Stuchly MA, Lecuyer DW. Induction Heating and Operator Exposure to Electromagnetic Fields. Healty Phys 1985; 49: 693-700

49.Tomruk, A. Radyofrekans Radyasyonun; hamile ve hamile olmayan tavşanlarda DNA ve oksidatif hasara etkilerinin HPLC ve Spektrofotometrik yöntemlerle incelenmesi Yüksek Lisans. Gazi Üniversitesi 2008

50.Özgür, E. Cep Telefonu Radyasyonunun Farklı Frekans-Siddetteki Ses ile Değişimi ve Doku Hidroksiprolin Seviyesine Etkisi. Yüksek Lisans. Ankara: Gazi Üniversitesi 2006

51.Budak GG, Muluk NB, Budak B, Oztürk GG, Apan A, Seyhan N. Effects of GSM-like Radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions of

rabbits: Comparison of infants versus adults Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 ;73(8) : 1143-7.

52.Budak GG, Muluk NB, Budak B, Oztürk GG, Apan A, Seyhan N. Effects of intrauterine and extrauterine exposure to GSM-like radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions in infant male rabbits. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 ; 73(3) : 391-9.

53.Bahriye, S. 900 MHz ve 1800 MHz radyo frekans radyasyonun kan beyin bariyerine etkisi Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi 2008

54.Frey AH. On the Nature of Electromagnetic Field Interactions with Biological Systems, Texas, Austin, Medical Intelligence Unit, RG Landes Company, 1994.

55.Foster KR, Glaser R, et al. Thermal mechanisms of interaction of radiofrequency energy with biological systems with relevance to exposure guidelines. Health Phys. 2007; 92(6): 609-20

56.Dewhirst MW, Viglianti BL, Lora-Michiels M, Hanson M, Hoopes PJ, et al. Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. Int J Hyperthermia 2003; 19: 267–294.

57.Özen Ş., Köylü H, et al. Phantom model of human brain tissue for cellular phone frequencies in electromagnetic field radiation absorption studies. G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi 2005; 18(2): 193-200.

58.Robert K. Biophysical limits on athermal effects of RF and microwave radiation. Bioelectromagnetics 2003; 24(1): 39-48.

59.ICNIRP International Committee of Non Ionizing Protection. Guidelines on limits of Exposure to Radio Frequency EM Fields in the Frequency Range from 100kHz to 300GHz. Geneva: The Institute; 1999.

60.Chia SE, Chia HP, Tan JS, et al. Prevalence of Headache Among Handheld cellular telephone users in Singapore: a community study. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1059-62.

61.Fritze K, Wiessner C, Kuster N, Sommer C, Gass P, Hermann DM, Kiessling M, Hossmann KA, et al. Effect of global system for mobile communication microwave exposure on the genomic response of the rat brain. *Neuroscience* 1997; 81(3): 627-39.

62.Roosli M, Moser M, Baldinini Y, Meimer M, Braun-Fahrlander C, et al. Symptoms of ill health ascribed to electromagnetic field exposure a survey. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207(2): 141-50.

63.Borbély AA, Huber R, Graf T, Fuchs B, Gallmann E, Achermann P, et al. Pulsed high-frequency electromagnetic field affects human sleep and sleep electroencephalogram. *Neurosci Lett*. 1999; 275(3): 207-10.

64.Lyle DB, Schechter P, Adey WR and Lundak RL, et al. Suppression of T-lymphocyte cytotoxicity following exposure to sinusoidally amplitude-modulated fields. *Bioelectromagnetics* 1983; 4: 281-92.

65.Sage CL. An Overview of Radiofrequency/Microwave Radiation Studies Relevant to Wireless Communications and Data. *Environmental Health* 2000; 24(2): 16-25

- 66.Fesenko EE, Makar VR, Novoselova EG, Sadovnikov VB, et al. Microwaves and cellular immunity. I Effect of whole body microwave irradiation on tumor necrosis factor production in mouse cells. *Bioelectrochem Bioenerg*. 1999; 49(1): 29-35.
- 67.Novoselova EG. Microwaves and cellular immunity. II Immunostimulating effects of microwaves and naturally occurring antioxidant nutrients. *Bioelectrochem Bioenerg*. 2000; 49(1): 37-41.
- 68.Braune S, Wrocklage C Raczek J, Gailus T and Lucking CH, et al. Resting blood pressure increase during exposure to a radiofrequency electromagnetic field. *Lancet* 1998; 351: 18-57.
- 69.IEGMP Independent Expert Group on Mobile Phones Mobile Phones and Health. London: The Group; 2006.
- 70.Ahlbom A, Gren A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A et al. Epidemiology of Health Effects of Radiofrequency Exposure. *Environ Health Perspect*. 2004; 112(17): 1741-54.
- 71.Özgüner M, Koyu A, Cesur G, et al. Biological and Morhological Effects on the Reproductive organ of rats after axposure to electromagnetic field. *Saudi Med J*. 2005; 26(3): 405-10.
- 72.Özgüner F, Mollaoğlu H, ve ark. Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2006; 13(1): 38-41.
- 73.Kues HA, Hirst LW, Lutty G A, D'Anna SA, Dunkelberger GR, et al. Effects of 2.45-GHz microwaves on primate corneal endothelium. *Bioelectromagnetics* 1985; 6: 177-78.

74.Kues HA, Monahan JC, et al. Pulsed microwave-induced ocular changes in the restrained non-human primate. IN Abstracts, The First World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine 1992; p 62.

75.Freude G, Ullsperger P, Eggert S, Ruppe I et al. Effects of microwaves emitted by cellular phones on human slow brain potentials. Bioelectromagnetics 1998; 19(6): 384-7.

76.Eulitz C, Ullsperger P, Freude G, Elbert T, et al. Mobile phones modulate response patterns of human brain activity. Neuroreport. 1993; 9(14): 3229-32.

77.Salford LG, Brun A, Stureson K, Eberhardt J, Persson BRR, et al. Permeability of the blood brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 16, 50, 200 Hz. Microscopy Res Tech. 1994; 27: 535.

78.Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW, et al. Lymphomas in Eμ-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. Radiat Res. 1997; 147: 631.

79.Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A, Hansson K, et al. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: a case-control study. Int J Oncol. 1999; 15: 113.

80.Uluslararası Elektromanyetik Güvenlik Komisyonu (ICEMS International Commission for Electro Magnetic Safety) 2006 Benevento Rezolüsyonu (Benevento Resolution)

http://www.icems.eu/docs/Resolution_JUL_2007.pdf (Original Fromu),
<http://www.gnrk.gazi.edu.tr/BENEVENTOtrk.pdf> (Türkçe)

81.Mild KH, Hardell L, Carlberg M. Pooled analysis of two Swedish case-control studies on the use of mobile and cordless telephones and the risk of brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Occup Saf Ergon*. 2007;13(1):63-71.

82.Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, Kjaerboe L, Lonn S, Swerdlow AJ, Tynes T, Salminen T. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European Countries. *Int J Cancer*. 2007; 120 (8): 1769 -1775.

83. Öber A., İzzetoğlu G. *Histoloji 10.baskı*. İstanbul: Nobel yayınevi; 2006.p.29-34.

84. Erçok A., Özel *Histoloji Dolaşım, Lenfatik, İç Salgı, Üriner, Genital ve Sinir Sistemleri*. İstanbul: Marmara Üniversitesi yayınları; 1984.p.54-60.

85. Snell Richard S. *Clinical and Functional Histology for Medical Students*.1.ed. Georgia: Edition Brown&Co; 1984.p.664-648.

86. Gerard J. Tortora, Raynolds S. *Principles of Anatomy and Physiology*. 10 nd ed. Coustavilles: John Wiley & Sons; 2003.p.124-128.

87. Bevelander G, Judith A. Ramaley *Essentials Of Histology* 8 nd ed. The C.V. Mosby Company; New York: 1998.p.96.101.

88. L. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley Basic Histology 7 nd ed. Boumourine: Barış Kitabevi ;2006.p.480-493.
89. Fawcett DW, A Textbook Of Histology 12 nd ed. Philadelphia: Chapman & Hall; 2006.p.490-497.
90. Stacey E. Mills, MD Histology For Pathologists 3 nd ed. New York: Lipincott Williams &Wilkins; 2008.p.1129-1135.
91. Welsch U. Histoloji Dördüncü Baskı 3. İstanbul: baskı Arkadaş yayınevi; 1982.p.46.52.
92. Yaman K. Fizyoloji. 3. baskı. İstanbul: Vipaş Yayınevi; 1999.p.452-457.
93. Noyan A. Fizyoloji. 6. baskı. İstanbul: Meteksan yayınevi; 1998.p.1007-1019.
94. Meliha T. Fizyoloji. 2.baskı. İzmir: Akademi yayınevi;1983.p.64-67.
95. Linda S.Costanzo Physiology 3 nd ed. Nobel Tip yayınevi: 1998.p.250-253.
96. John Bullock, Joseph Boyle III, Michael B. Wang Physiology. 4 nd ed. Philedelphia: Saray; 2001.p397-401.
97. Gerard J. Tortora, Nicholas P. Anagnostakos Principles Of Anatomy And 5 nd ed. New York: Harper & Row.2005.p.412-415.

98. Stacey E. Mills, MD Histology For Pathologists 3rd ed. New York: Lipincott Williams & Wilkins; 2008.p.201-207.
99. Silbernagl S., Despopulos A. Fizyoloji Atlası.2. baskı. Kırklareli: Sermet Matbaası; 1989.p.230-233.
100. Ingbar SH. The thyroid gland .In:Wilson JD, Foster DW, eds. Williams Textbook Of Endocrinology. 7th ed. Philadelphia :WB Saunders ; 1975; 97: 1123 – 29.
101. Liddle GW, Liddle RA. Endocrinology . In :Smith LH, Thier SO, eds. Pathophysiology :The biological principles Of Disease, Philadelphia :WB Saunders ;1981
102. Lamberts SWJ, Zuyderwijk J, den Holder, F, van Koetsveld P, Hofland L, et al. Studies on the conditions determining the inhibitory effect of somatostatin on adrenocorticotropin, prolactin, and thyrotropin release by cultured rat pituitary cells. Neuroendocrinology 1989; 50: 44.
103. Weightman MF, Shale DJ, et al. Dopamine is a physiological regulator of thyrotropin (TSH) secretion in man. Clin Endocrinol. 1979; 10: 7.
104. Larsen PR. Thyroid - pituitary interaction : feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones N Engl J Med. 1982; 306: 23-32.
105. Pittman Jr . Thyrotropin -releasing hormone . Adv Intern Med 1974; 19: 303-25.

106. Wilber JF. Thyrotropin releasing hormone :secretion and actions .Annu Rev Med 1973; 24: 352-64.
107. Wynsberghe R, Charles R. Noback, Robert Carola Human Anatomy and Physiology. 4 nd ed. California: Lipiincott Williams &Wilkins; 2003.p.162-178.
108. Frank K, Ranft U, et al: Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman, J Clin Endocrin Metab 1990; 70: 403.
109. Malender, A, Ericsson LE, Sundler F, et al. Sympathetic regulatin of thyroid hormone secretion. Life Sci 1974; 14: 237.
110. Van Sande J, Dumont JE., Melander A., Sundler F, et al. Presence and influence of cholinergic nerves in the human thyroid. J. Clin Endoc Metab 1980; 51: 500.
111. Hakanson R., Bottcher G, Ekbal E, Grunditz T, Sundler F, et al. Functional implications of messenger coexpression in neurons and endocrine cells. In: Schwartz TW, Hilsted LH, Rehfler, JF, eds. Neuropeptides and their receptors. Copenhagen, Munksgaard 1998; 1190: 211.
112. Maes, A., Verschaeve, L., Aroyo, A., De Wagter, C., and Vercnuyssen, L., In vitro Cytogenetic effects of 2450 MHz waves on Human Peripheral Blood Lymphocytes. Bioelectromagnetics, 14: 1495-501, 1993

113. Garaj Vrhovac, V., Horvat, D., and Karen, Z., The relationship between colony forming ability, chromosome aberrations and incidence of micronuclei in V79 chinese hamster cell exposed to microwave radiation. *Mutat. Res.*, 263: 143-149, 1991
114. Garaj-Vrhovac, V., Fucic, A., and Horvat, D., Comparison of chromosome aberration and micronucleus induction in human lymphocytes after occupational exposure to Vinyl Chloride and microwave radiation. *Period. Biol.*, 92: 411-416, 1990.
115. Garaj-Vrhovac, V., Fucic, A., and Horvat, D., The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutat. Res.*, 281: 181-186, 1992.
116. Garaj-Vrhovac, V., Horvat, D., and Koren, Z., The effect of microwave radiation on the cell genome. *Mutat. Res.*, 243: 87-93, 1990.
117. Manikowska-Czerska, E., Czerski, P., and Leach, W.M., Effects of 2.45 GHz microwaves on meiotic chromosomes of male CBA/CAY mice. *J. Heredit.*, 76: 71-73, 1985.
118. Yao, K, T, S., Cytogenetic consequences of microwave irradiation on mammalian cells incubated in vitro. *J. Heredit.*, 73: 133-138, 1982.
119. Garaj-Vrhovac, V., Horvat, D., Brumen Mohovic, V., and Racic, J., Somatic mutation in persons occupationally exposed to microwave radiation. *Mutat. Res.*, 181: 321, 1987.

120. Manikowska, E., Luciani, J.M., Servantie, B., Czerski, P., Obrenovitch, J., and Stahl, A., Effects of 9.45 GHz microwave exposure on meiosis in mice. *Experientia*, 35: 388-390, 1979.
121. Yao, K, T, S., Microwave radiation-induced chromosomal aberrations in corneal epithelium of chinese hamsters J. *Heredity*, 69: 409-412, 1978.
122. Lai H, Singh NP. Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 1997;18:446-54
123. Maes A, Verschave L, Arroyo A, DeWagter C, Vercruyssen L. In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 1993;14:495-501
124. Garaj-Vrhovac V, Fucic A, Horvat D. The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutation Res* 1992;281(3):181-6
125. Çalışkan M. Apoptosis: Programlanmış hücre ölümleri J Zool 2000; Ek Sayı 24: 31-35.
126. Zuying C, Russ H, Alexander M, Trbovich Jan, et al. The relationship between human sperm characteristics and sperm apoptosis: A pilot Study. *Journal of Andrology* 2006; 27(1): 112-20.
127. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR, et al. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980; 68: 251 -306.

128. Alles A, Alley K, Barrett JC, et al. Apoptosis: a general comment. FASEB J. 1991; 5: 2127-8.
129. Talat Y, Selçuk G, et al. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and apoptosis. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006; 59: 132-136.
130. Searle J, Kerr JFR, Bishop CJ, et al. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. Pathol Ann 1982; 17: 229-59.
131. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA, et al. Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. Am J Med. 1999 ; 107 : 489-506.
132. Hikim APS, Wang C, Leung AR, Swerdloff S, et al. Involvement of apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. Endocrinology 1995; 136(6): 2770-2775.
133. Nagata S. Apoptosis by death factor. Cell 1997; 88: 355-365.
134. Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, Parvinen M, Hsueh AJW et al. Apoptosis in testis germ cells; developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. Endocrinology 1995; 136(1): 5-12.
135. Essmann F. Mechanisms of apoptosis in cancer; regulatory role of caspases. Doctoral Thesis. Tecnical University of Berlin; 2000.

136. Gürbilek M, Dağlar C, Aköz M, Topçu C, ve ark. Diabetes mellituslu hastalarda hastalık süresinin eritrosit membranı Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve DHEA(S), glukoz, lipid düzeyleri üzerine etkisi. Turkish Journal of Biochemistry 2004; 29 (3): 237-242.
137. Mcphie DL, Coopersmith R, Peralta AH, Chen Y, Ivins KJ, Manly SP, Kozlowski MR, Neve KA, Neve RL, et al. DNA synthesis and neuronal apoptosis caused by familial alzheimer disease mutants of the amyloid precursor protein are mediated by the p21 activated kinase PAK3. The Journal of Neuroscience 2003; 23 (17): 6914–6927.
138. Ozeki N, Mogi M, Nakamura H, Togari A, et al. Differential expression of the Fas-Fas ligand system on cytokine-induced apoptotic cell death in mouse osteoblastic cells. Archives of Oral Biology 2002; 47: 511-517.
139. Sjöström J, Bergh J, et al. How apoptosis regulated, and what goes wrong in cancer? BMJ 2001; 322: 1538-9.
140. Barinaga M. Is apoptosis key in Alzheimer' disease? Science 1998; 281: 1303-4.
141. Hirose Y, Yoshimi N, Suzui M, et al. Expression of bcl-2, bax, and bcl-XL proteins in azoxymethane-induced rat colonic adenocarcinomas. Mol Carcinog. 1997; 19: 25-30.
142. Parton M, Dowsett M, Smith I, et al. Studies of apoptosis in breast cancer. BMJ 2001; 322: 1528-32.

143. Öztürk F. Apoptoz İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9(2): 143-48.
144. Staley K, Blaschke AJ, Chun J, et al. Apoptotic DNA fragmentation is detected by a semiquantitative ligation-mediated PCR of blunt DNA ends. Cell Death and Differentiation 1997; 4: 66.
145. Linda S.Costanzo Physiology 3 nd ed. New York: Lipiincott Williams &Wilkins;1998.p.148-151.
146. Fox CK, Furtwaengler A, et al. Nepomuceno RR, et al. Apoptotic pathways in primary biliary cirrhosis and autoimmun hepatitis. Liver 2001; 21(4): 272-279.
147. Jersak M, Bischof P, et al. Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immun privilege at the maternal-foetal interface and in the trophoblast remodelling. Eur. J. Obs. Rep Biol. 2002; 100(2): 138-42.
148. Aral H. Apoptozis. Sendrom 1996; 33: 7.
149. Jones BA, Gores GJ, et al. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. Am J Physiol 1997; 273: 36.
150. Budd RC. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. J Clin Invest 2002; 109: 437-42.
151. Afford S, Randhawa S, et al. Demystified...Apoptosis. Mol Pathol 2000; 53(2): 55-63.

152. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 1992; 52: 6940-6944.
153. Tahmatzopoulos A, Kyprianou N, et al. Apoptotic impact of alpha-1 blockers on prostate cancer growth: a myth or an inviting reality? *The prostate.* 2000; 59: 91-100.
154. Tomatır AG. Apoptoz; programlı hücre ölümü. *T. Klin. J. Med. Sci* 2003; 23: 499-508.
155. Gobe G, Zhang XJ, Cuttle L et al. Bcl-2 genes and growth factors in the pathology of ischemic acute renal failure. *Immunol Cell Biol* 1999; 77(3): 279-86.
156. Roshal M, Zhu Y, Planelles V, et al. Apoptosis in AIDS. *Apoptosis* 2001; 6: 103–116.
157. Galle P. Apoptosis in liver disease. *Journal of Hepatology* 1997; 27: 405-412.
158. Dayan YB, Kaveri SV, et al. Kazatchkine M D, Shoenfeld Y Is cancer an autoimmune process dependent on anti-apoptotic autoantibodies? *Medical Hypotheses* 2000; 55 (2): 103–108.
159. Öktem S, Özhan MH, Özol D, ve ark. Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi* 2001; 2 (1): 91-95.

160. Pacini S, Ruggiero M, Sardi I, Aterini S, Gulisano F, Gulisano M. Exposure to global system for mobile communication (GSM) cellular phone radiofrequency alters gene expression, proliferation, and morphology of human skin fibroblasts. *Oncol Res.* 2002;13(1):19-24.
161. Lai, H. and Sigh, N.P. DNA single- and double- strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to low-level radiofrequency electromagnetic radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 1996;69:513–521
162. Oral B, Guney M, Ozguner F, Karahan N, Mungan T, Comlekci S, Cesur G. Endometrial apoptosis induced by a 900-MHz mobile phone: preventive effects of vitamins E and C. *Adv Ther.* 2006;23(6):957-973
- 163 Branka Susic-Jurjevic , Branko Filipovic, Natasa Nestorovic , Mirjana Lovren, Milka Sekulic Effect of calcium on structural and morphometric features of thyroid gland tissue in middle-aged rat females *Jugoslov. Med. Biochem.* 2002; 21: 261– 267
164. Castillo, V. A., Rodriguez, M. S., Lalia, J. C., Pisarev, M. A. Morphologic changes in the thyroid glands of puppies fed a high-iodine commercial diet. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine.*
165. Wollman SH, Herverg JD, Tachiwaki D: Histologic changes in tissue components of the hyperplastic thyroid gland during its involution in the rat. *Am J Anat* 1990;198:35–44
166. Denef J, Ovaert C, Many M-C: Experimental goitrogenesis. *Ann End (Paris)* 50:1–15, 1989.

167. M. L. Hartoft-Nielsen , Å. K. Rasmussen , U. Feldt-Rasmussen , K. Buschard and T. Bock. Estimation of number of follicles, volume of colloid and inner follicular surface area in the thyroid gland of rats. *J Anat.* 2005; 207(2): 117–124.
168. Ingbar SH The thyroid gland. *Textbook of Endocrinology*, ed. Wilson JD and Foster DW, 7th ed., pp. 682–815. WB Saunders, London, England, 1985.
169. Inaba R, Watanabe S, Okada A, Moroji T. Effects of whole-body microwave exposure on the plasma adrenocorticotrophic hormone, thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 1991;46(2):639-45
170. Koyu A, Cesur G, Ozguner F, Akdogan M, Mollaoglu H, Ozen S. Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats. *Toxicol Lett.* 2005; 157(3):257-62.
171. Höytö A, Luukkonen J, Juutilainen J, Naarala J. Proliferation, oxidative stress and cell death in cells exposed to 872 MHz radiofrequency radiation and oxidants. *Radiat Res.* 2008 ;170(2):235-43
172. Caraglia M, Marra M, Mancinelli F, D'Ambrosio G, Massa R, Giordano A, Budillon A, Abbruzzese A, Bismuto E. Electromagnetic fields at mobile phone frequency induce apoptosis and inactivation of the multi-chaperone complex in human epidermoid cancer cells. *Journal of Cellular Physiology* 2005;204:539–548.

173. Joubert V, Bourthoumieu S, Leveque P, Yardin C. Apoptosis is induced by radiofrequency fields through the caspase- independent mitochondrial pathway in cortical neurons. *Radiat Res.* 2008;169(1):38-45.
174. Peinnequin A, Piriou A, Mathieu J, Dabouis V, Sebbah C, Malabiau R, Debouzy JC. Non-thermal effects of continuous 2.45 GHz microwaves on Fas-induced apoptosis in human Jurkat T-cell line. *Bioelectrochemistry* 2000;51(2):157-61.
175. Hashimoto Y. A brief overview of apoptosis *Hum Cell.* 1996;9(3):194-6.
176. Lin JD. The role of apoptosis in autoimmune thyroid disorders and thyroid cancer. *BMJ.* 2001;322(7301):1525-7
177. James D. Bretz, Patricia L. Arscott, Andrzej Myc, and James R. Baker, Jr. 1999 Inflammatory Cytokine Regulation of Fas-mediated Apoptosis in Thyroid Follicular Cells *The Journal Of Biological Chemistry*
178. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997;275 960–963.
179. Moustafa YM, Moustafa RM, Belacy A, Abou-El-Ela SH, Ali FM. Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidase activities in human erythrocytes. *J Pharm Biomed Anal.* 2001;26(4):605-8.

180. Yariktas M, Doner F, Ozguner F, Gokalp O, Dogru H, Delibas N. Nitric oxide level in the nasal and sinus mucosa after exposure to electromagnetic field. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(5):713-6.
181. Yurekli AI, Ozkan M, Kalkan T, Saybasili H, Tuncel H, Atukeren P, Gumustas K, Seker S. GSM base station electromagnetic radiation and oxidative stress in rats. *Electromagn Biol Med.* 2006;25(3):177-88.
182. Masahiro Sugawara, Yoshinobu Sugawara, Katherine Wen and Cecilia Giulivi Generation of Oxygen Free Radicals in Thyroid Cells and Inhibition of Thyroid Peroxidase *Experimental Biology and Medicine* 2002;227:141-146
183. Marinelli F, La Sala D, Ciccio G, Cattini L, Trimarchi C, Putti S, Zamparelli A, Giuliani L, Tomassetti G, Cinti C. Exposure to 900 MHz Electromagnetic field induces an unbalance between pro-apoptotic and pro-survival signals in T-lymphoblastoid leukemia CCRF-CEM cells. *Journal of Cellular Physiology* 2004;198:324–332.
184. Zhou X-R, Yuan H-P, Qu W, Ma C-Y, Li H-Y, Wang Y The Study of Retinal Ganglion Cell Apoptosis Induced by Different Intensities of Microwave Irradiation. *Ophthalmologica* 2008;222:6-10
185. Balci M, Devrim E, Durak I. Effects of mobile phones on oxidant/antioxidant balance in cornea and lens of rats. *Curr Eye Res.* 2007 32(1):21-5.
186. Irmak MK, Fadillioğlu E, Güleç M, Erdoğan H, Yağmurca M, Akyol O. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the

oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochem Funct.* 2002;20(4):279-83.

187. Lu ST, Lebda N, Michaelson SM, Pettit S. Serum-thyroxine levels in microwave-exposed rats. *Radiat Res.* 1985;101(3):413-23.

188. Sinha R Chronic non-thermal exposure of modulated 2450 MHz microwave radiation alters thyroid hormones and behavior of male rats. *Int J Radiat Biol* 2008; 84 (6): 505 - 513

189. Wright, N. A., Borland, R. G., Cookson, J. H., Coward, R. F., Davies, J. A., Nicholson, A. N., Christie, J. L., Flanagan, N. G. and Goodridge, V. D. Biological studies with continuous-wave radiofrequency (28 MHz) radiation. *Radiat. Res.* 1984;97: 468-477.



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

13.06/2008

SAYI : B.30.2.GÜN.0.EU.00.00/ 62-3619
KONU:

Sayın

Prof.Dr.Nesrin SEYHAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-08.027 kod numaralı ve "*Radyo Frekans Radyasyonunun Tiroid Bezi Fonksiyonlarına Etkileri*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-08.027 and entitled "*Effects of Radio Frequency Radiation On Thyroid Gland Functions*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards,

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkan V.
Chairman (Ed Hoc)
Gazi University Animal Experiments Ethics Committee

Prof.Dr.Engin ÇALGÜNER

Prof.Dr.Nedret KILIÇ

Prof.Dr.Sevil PEHLİVAN

Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN

Prof.Dr.Deniz ERBAŞ

Prof.Dr.Fatma AKAR

Prof.Dr.Altan DOĞAN

Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU

Uzman Dr.Şeyda DİKER

Vet.Hek.Dr.Osman İÇ

Ayşen KAÇMAZ

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Meriç Arda Eşmekaya
Dogum tarihi ve yeri : 19.08.1982 ANKARA
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 5.
Kat : Biyofizik Anabilim Dalı 06500 Beşevler / ANKARA
Tel : 0312 2026941
e-posta : ardamerices@yahoo.com
İlköğretim : Yalçineskiyapan İlkokulu Ankara, 1993
Orta öğretim ve Lise : Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesi Ankara, 2000
Lisans : İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü İzmir, 2006

Katılınan Kurs ve Eğitim Programları:

“Mechanisms for Interaction Between RF Fields and Biological Tissue” (Prof. Dr. Lawrie Challis), NATO-RTA Semineri, Gazi Biyofizik Abd ve GNRK, 8-9 Mayıs 2008, Gazi Tıp 6. Kat Dekanlık Toplantı Salonu, Ankara

“Mechanisms for Interaction Between RF Fields and Biological Tissue” (Prof. Dr. James C. Lin), NATO-RTA Semineri, Gazi Biyofizik Abd ve GNRK, 5-7 Mayıs 2008, Gazi Tıp 6. Kat Dekanlık Toplantı Salonu, Ankara.

“Biophysical Mechanism of Interaction and Dosimetry: RF and ELF Fields” (Prof.Dr. Kenneth Foster), NATO-RTA Semineri, Gazi Biyofizik Abd ve GNRK, 10-12 Mart 2008, Gazi Tıp 6. Kat Dekanlık Toplantı Salonu, Ankara.

"Experimental Exposure Systems for in vivo, in vitro and Volunteer Studies" (*Dr.Andreas BITZ*), NATO-RTA Semineri, Gazi Biyofizik Abd ve GNRK, 01-05 Ekim 2007, Gazi Tıp 6. Kat Dekanlık Toplantı Salonu, Ankara.

"Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu": Gazi Üniversitesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM), Gazi Üniversitesi - Ankara