

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**GSM-EDGE MODÜLASYONLU RADYO FREKANS
ALANLARIN HEPATOSELLÜLER KARSİNOM
HÜCRELERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Nesrin SEYHAN

Yrd. Doç. Dr. Göknur GÜLER ÖZTÜRK

ANKARA
ARALIK 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**GSM-EDGE MODÜLASYONLU RADYO FREKANS
ALANLARIN HEPATOSELLÜLER KARSİNOM
HÜCRELERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Nesrin SEYHAN

Yrd. Doç. Dr. Göknur GÜLER ÖZTÜRK

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenen Temel Tıp Alanında Öğretim Üyesi Yetiştirme (ÖYP) Projesi ile alınan sistemde gerçekleştirilmiştir. Tezde yapılan elektromanyetik alan ölçümleri 31/2002-07 nolu “Elektromanyetik Kirlilik Ölçüm Merkezi” başlıklı proje ile alınmış olan ölçüm cihazları ile gerçekleştirilmiştir.

ANKARA
ARALIK 2011

KABUL VE ONAY

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

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

Tez Savunma Tarihi : 27/12/2011



**Prof. Dr. Nesrin Seyhan
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**Prof. Dr. Tevhide Sel
Ankara Üniversitesi**



**Prof. Dr. Çiğdem Altınsoat
Ankara Üniversitesi**



**Prof. Dr. Ferit Pehlivan
Ufuk Üniversitesi**



**Prof. Dr. Nilgün Altan
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
BİRİMLER	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Elektromanyetik Alan ve Elektromanyetik Spektrum	5
2.2. Radyo Frekans (RF) Alanlar	14
2.2.1. RF Alanların Fiziksel Özellikleri	14
2.2.2. RF Alan Kaynakları	18
2.2.2.1. Doğal RF Alan Kaynakları.....	18
2.2.2.2. Yapay RF Alan Kaynakları.....	19
2.2.3. Cep Telefonunun Tarihsel Gelişimi ve Mobil İletişimde Küresel Sistem (GSM) Teknolojileri	21
2.2.4. RF Alanların Dozimetrik Analizi ve Özgül Soğurma Oranı (SAR)	23
2.2.5. RF Alanların Dokuya Etki Mekanizmaları.....	26
2.3. Kanser Mekanizmaları, Hepatosellüler Karsinoma.....	30
2.4. RF Alanlar ve Kanser Arasındaki İlişki.....	35
2.4.1. Genetik Toksikoloji Çalışmaları.....	38
2.4.2. Gen Ekspresyonu üzerine Çalışmalar.....	40
2.4.3. Hücre Fonksiyonu, Canlılığı ve Apoptosis üzerine Çalışmalar	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Araştırmada Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	45
3.2. Yöntem	55
3.2.1. RF Alan Maruziyeti.....	55
3.2.2. Hücre Canlılığı Analiz Yöntemi	57
3.2.3. Laktat dehidrajenaz (LDH) Tayin Yöntemi	60
3.2.4. Glukoz Tayin Yöntemi.....	62
3.2.5. DAPI Floresan Maddesi ile Çekirdek Boyama Yöntemi	63
4. BULGULAR.....	66

4.1. Hücre Canlılığı Değişimi Bulguları	67
4.2. Laktat Dehidrajenaz Değişim Bulguları.....	71
4.3. Glukoz Değişim Bulguları	74
4.4. Floresan Mikroskopi ile Belirtilen Morfolojik Değişimler	77
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ.....	86
7.ÖZET	89
8. SUMMARY	90
9. KAYNAKLAR	91
11. SPSS ANALİZLERİ.....	101
12. ÖZGEÇMİŞ	115

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Elektromanyetik Dalganın Yayılımı	8
Şekil 2 : Elektromanyetik Spektrum	11
Şekil 3: İnsan Karaciğer kesiti ⁷⁹	34
Şekil 4: HepG2 hücreleri ⁷⁸	35
Şekil 5 : R&S®SMBV100A Vektör Sinyal Jeneratörü	46
Şekil 6: Horn Anten.....	47
Şekil 7: R&S®FSH3/6/18 spektrum analizör.....	48
Şekil 8: 96 kuyucuklu kırılabilir hücre kültürü plakları (Greiner One, 09100143)	51
Şekil 9: İki bölmeli hücre kültürü slaytı (Lab-Tek II Chamber Slide 154461)	52
Şekil 10: RF Alan Maruziyet Sistemi.....	57
Şekil 11: Tetrazolum tuzu WST-1 (4-[3-(4-Iodophenyl)- 2-(4- nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate) 'in formazana dönüşmesi. EC: Elektron bağlanma reaktifi; RS: mitokondriyel tetrazolum redüktase sistemi.....	58
Şekil 12: Quick Cell Proliferation Testi için Absorbans spektrumu, mitokondrial dehidrogenaz aktivitesi sonucunda WST-1 (.....) ve reaksiyon ürünü formazan (——) grafiği.....	60
Şekil 13: Hücre canlılığı optik densite değerleri kontrole göre yüzde değişim grafiği	68
Şekil 14: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan LDH (IU/L) Değerleri (* p<0,05).	71
Şekil 15: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan Glukoz (mg/dl) Değerleri.....	74
Şekil 16: DAPI boyaması ile floresan mikroskop altında izlenen HepG2 hücreleri	78

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: RF Alan Kaynakları ve Bu Kaynakların Frekans, Güç ve Belli Uzaklıkta Çevrelerine Yayıdıkları Radyasyon Değerleri ⁵⁰	20
Tablo 2: Vektör Sinyal jeneratörü teknik özellikleri.....	46
Tablo 3: Horn Antenin Teknik Özellikleri.....	47
Tablo 4: HepG2 hücre canlılık testi spektrofotometrik ölçüm sonucu optik densite değerleri.....	69
Tablo 5: Hücre canlılığı sonuçlarının gruplararası karşılaştırılması, p değerleri.....	70
Tablo 6: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan LDH (IU/L) Değerleri	72
Tablo 7: LDH sonuçlarının gruplararası karşılaştırılması, p değerleri	73
Tablo 8: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan Glukoz (mg/dl) Değerleri	75
Tablo 9: Glukoz sonuçlarının gruplararası karşılaştırılması, p değerleri ..	76

KISALTMALAR

AB		: Avrupa Birliği
AC	(Alternating Current)	: Alternatif Akım
ALP		: Alkelen fosfotaz
ALT		: Alanin aminotransferaz
AMPS	(Advanced Mobile Phone System)	: İleri Mobil Telefon Sistemi
B		: Manyetik Akı Yoğunluğu
CDMA	(Code Division Multiple Access)	: Kod Bölmeli Çoklu Erişim
CW	(Continuous wave)	: Sürekli Dalga
DAPI		: 4',6'-diaminidino-2-fenilindol
D		: Elektrik akı yoğunluğu
D	(Distance)	: Antenin maksimum uzunluğu
DC	(Direct Current)	: Doğru Akım
DNA	(Deoxyribonucleic acid)	: Deoksiribonükleik asit
dsDNA	(double-stranded DNA)	: çift zincirli DNA
E		: Elektrik Alan
EC		: Elektron bağlanma reaktifi
EDGE	"Enhanced Data rates for Global System for Mobile Communications Evolution"	: GSM Evrimi için Genişletilmiş Veri Aktarım Oranları
ELF	(Extremely Low Frequency)	: Oldukça Düşük Frekans Aralığı (0 < f < 300Hz)
EM	(Electromagnetic)	: Elektromanyetik
EMF	(Electromagnetic Field)	: Elektromanyetik Alan
f	(Frequency)	: Frekans
FBS		: Fetal Dana Serumu
FDTD	(Finite-difference,time-domain)	: Zamanda Sonlu Farklar Yöntemi
FOX	Ferrous oxidation in xylenol orange	: Ferröz iyon oksidasyonu
G	(Gain)	: Kazanç
G	(Generation)	: Jenerasyon
GGT		: Gama glutamil transferaz
GNRK		: Gazi Non-Iyonizan Radyasyondan Korunma Merkezi
GPRS	(General Packet Radio Service)	: Genel Paket Radyo Servisi
GSM	(Global System for Mobile Communications)	: Mobil İletişimde Küresel Sistem
H	(Magnetic Field)	: Manyetik Alan
HCC	(Hepatocellular carcinoma)	: Hepatosellüler Karsinom
HepG2	(Human liver hepatocellular carcinoma cell line)	: İnsan karaciğer Hepatosellüler Karsinom hücre hattı
HF	(High Frequency)	: Yüksek Frekans (3 < f < 30 MHz)
HSp	(Heat Shock protein)	: Isı Şoku proteini
IARC	(International Agency for Research on Cancer)	: Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu
IEG	(Immediate-Early Gene)	: İlk yanıt veren gen
IR	(Infrared)	: Kızılötesi
J	(Current Density)	: Akım Yoğunluğu
K		: Yayılım vektörü

LDH		: laktatdehidrogenaz
LF	(Low Frequency)	: Düşük Frekans Aralığı (300 Hz < f < 3 kHz)
ICNIRP	(International Commission on Non-Ionizing Radiation)	: Uluslar arası Non-İyonize Radyasyondan Korunma Komisyonu
MDA	(Malondialdehyde)	: Malondialdehit
MF	(Middle Frequency)	: Orta Frekans (0.3 < f < 3 MHz)
MRI	(Magnetic Resonance Imaging)	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MW	(Microwave)	: Mikrodalga
NK	(Natural Killer Cell)	: Doğal Öldürücü Hücre
NTM	(Nordic Mobile Tecnology)	: İskandinav Mobil Teknolojisi
P	(Power)	: Güç
PCS	(Personal Communication System)	: Kişisel Çağrı Sistemi
R	Rayleigh distance	
RF	(Radio Frequency)	: Radyofrekans (3 kHz < f < 300 GHz)
RFID	(Radio Frequency Identification)	: Radyo Frekanslı Kimlik Belirleme
RS		: Mitokondriyel tetrazolum redüktase sistemi
S		: Güç yoğunluğu
SAR	(Specific Absorption Rate)	: Özgül Soğurma Oranı
TACS	(Total Access Communication System)	: Toplu Erişim İletişim Sistemi
UHF	(Ultra High Frequency)	: Ultra Yüksek Frekans (300 < f < 3000 MHz)
UMTS	(Universal Mobile Telecommunications System)	: Evrensel Mobil İletişim Sistemi
UV	(Ultraviolet)	: Ultraviyole, morötesi
VHF	(Very High Frequency)	: Çok Yüksek Frekans (30 < f < 300 MHz)
W-CDMA	Wide- Code Division Multiple Access	: Geniş Kod Bölmeli Çoklu Erişim
WHO	(World Health Organization)	: Dünya Sağlık Örgütü
Z		: Empedans
8OHdG	(8-hydroxy deoxyguanosine)	: 8 hidroksi deoksiguanozin
λ		: Dalga Boyu
σ		: İletkenlik
μ		: Manyetik Geçirgenlik
ϵ		: Elektriksel Geçirgenlik

BİRİMLER

NİCELİK	BİRİM	BOYUT
Manyetik Alan Şiddeti (H)	Amper/metre	A/m
Manyetik Akı Yoğunluğu (B)	Tesla Gauss	T G
Elektrik Alan (E)	Volt/metre Newton/Coulomb	V/m N/C
Elektrik Akım Şiddeti (I)	Amper	A
Elektrik Akı Yoğunluğu (D)	Coulomb/metrekare	C/m ²
Elektriksel İletkenlik (σ)	Siemens/metre	S/m
Elektrik Yükü	Coulomb	C
Frekans	Hertz	Hz
Dalga Boyu (λ)	Metre	m
Güç (P)	Watt	W
Güç Yoğunluğu (S)	Watt/metrekare	W/m ²
Özgül Soğurma Oranı (SAR)	Watt/kilogram	W/kg
Akım Yoğunluğu (J)	Amper/metrekare	A/m ²
Enerji (E)	Joule Kilokalori Elektronvolt	J Kcal eV
Uzaklık	Metre	m
Kütle Yoğunluğu (ρ)	Kilogram/metreküp	Kg/m ³
Manyetik Geçirgenlik (μ)	Henry/metrekare	H/m ²
Dielektrik Sabiti	Farad/ metre	F/m
Dielektrik Geçirgenlik (ϵ)	Farad/metrekare	F/m ²
Sıcaklık (T)	Kelvin	K
Isı Kapasitesi (c_i)	Joule/kilogram Kelvin	J/kg K
Potansiyel Fark	Volt	V

BAZI TEMEL FİZİKSEL SABİTLER	
Fiziksel Sabit	Değeri
Işık Hızı (c)	3×10^8 m/s
Planck Sabiti (h)	6.62×10^{-34} j.s
Boşluğun Empedansı (Z)	377 Ω
1 elektron Volt (1 eV)	1.602×10^{-19} joule
Boşluğun Elektriksel Geçirgenliği (ϵ_0)	8.85×10^{-12} F/m
Boşluğun Manyetik Geçirgenliği (μ_0)	$4\pi \times 10^{-7}$ N/A ²

1. GİRİŞ

Elektromanyetik kirlenmenin, teknolojik ilerlemelere paralel olarak giderek arttığı şu günlerde, gözle görülmeyen, hatta kısa sürede fark edilmeyen birçok etkiye maruz kalmaktayız. Geçmişte sadece tedavi amacıyla kullanılan elektromanyetik alanlar, günümüzde günlük hayatta kullanılan kablosuz teknolojiler nedeniyle kontrolsüz bir şekilde artmaktadır. İnsanlar günlük yaşamlarında farklı süre ve farklı seviyelerde elektromanyetik alana maruz kalmaktadır. Elektromanyetik kirlenmenin hızlı bir şekilde artmasının sağlık açısından hangi risklere neden olabileceği ve hangi miktarda elektromanyetik alanın hangi hastalığı tetikleyebileceği henüz net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO- World Health Organization) artan elektromanyetik alan kaynakları ve bu kaynaklardan yayılan alanların insan sağlığı üzerine etkileri hakkındaki bilimsel belirsizliği ortadan kaldırmak için örgüt bünyesinde 1996 yılında WHO Elektromanyetik Alan Projesi (EMF - ElectroMagnetic Field Project)'ni başlatmıştır. Gazi Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı'nın 2001 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü-Elektromanyetik Alanlar Uluslararası Danışma Komitesi üyeliğini yürüttüğü bu proje kapsamında her yıl Elektromanyetik (EM) Alanların sağlığa etkilerine ilişkin yapılan bilimsel çalışmalar ve sonuçları incelenmekte, yeni araştırmalar desteklenmekte ve halkın EM alanlara maruziyetini sınırlayan standartların oluşturulmasına yönelik çalışmalara katkı sağlanmaktadır¹.

EM kirlenmenin en önemli sebeplerinden birisi kablosuz iletişim ve kablosuz veri iletim teknolojileridir. Günlük yaşantımızda vazgeçilmez hale gelen cep telefonları, kablosuz teknolojiler ile artan ölçüde maruz kalınan Radyo Frekans (RF) alanların insan sağlığı üzerine etkileri bilim insanları kadar halk tarafından da merak konusudur. RF alanlar; elektromanyetik spektrumun 3 kHz - 300 GHz frekans aralığını

kapsayan iyonize olmayan radyasyon olarak tanımlanmaktadırlar. Cep telefonları, kablosuz internet ağları gibi teknolojiler, bir verici kaynaktan yayılan RF alanların alıcı cihazlarla iletişimi prensibi ile çalışırlar. Cep telefonları söz konusu olduğunda verici baz istasyonları, alıcı ise cep telefonu antenidir. Bir baz istasyonunun kapsama alanında bulunan bir cep telefonu devamlı olarak baz istasyonundan sinyal alır. Bu sinyaller belli frekans bantlarında özelleşmiş sinyallerdir. Örneğin, şimdiye kadar kullandığımız cep telefonları 900 MHz ve 1800 MHz frekans bandında çalışmaktayken, yeni üçüncü nesil (3G) teknolojisiyle başlayan görüntülü konuşmanın sağlanabilmesi için 2100 MHz frekans bandında iletişim sağlanmaktadır. Yakın gelecekte dördüncü nesil teknolojilerinin de uygulamaya geçmesiyle gerek günlük gerekse iş hayatında vazgeçilmez hale gelen “akıllı telefonlar” çok sayıda insanın kullanımına sunulacaktır. İnsan vücudunda çok düşük seviyelerde dahi bazı sağlık etkilerine neden olabilecek bu alanların, gelecekte insanların sağlığını nasıl etkileyebileceği tam olarak bilinmese de; günümüzde yeni teknolojilerin hızla uygulamaya geçilmesiyle, olası sağlık etkilerinin dahada artabileceği bilim insanlarını endişelendirmektedir. Toplumdaki sağlıklı yetişkinlerde tetiklenebilecek toksik etkilerin yanısıra; bebekler, çocuklar, hamile ve yaşlı bireyler ile bağışıklık sistemi zayıflamış olan kanser hastalarında kablosuz teknolojilerden kaynaklı oluşabilecek olumsuz sağlık etkileri merak edilen konular arasındadır. Bu amaçla, Gazi Biyofizik de yirmi yılı aşkın süredir EM alanların etkileri çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda statik ve ELF elektrik (E) alanların; beyin, akciğer, karaciğer, böbrek, dalak, testis ve deri dokularında oksidan seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkileri incelenmiştir. Farklı şiddetlerde ve uygulama sürelerinde uygulanan statik ve ELF elektrik alanların etkisiyle doku oksidan seviyelerinde artma, antioksidan enzim aktivitelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir²⁻⁸. E alanların organ fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla kan lipidleri, bazı kan proteinleri (total protein ve albümin) ve bazı enzimlerin aktiviteleri (gama glutamil transferaz (GGT), alkelen fosfotaz (ALP), laktaz

dehidrogenaz (LDH), alanin aminotransferaz (ALT)) ve bazı serum biyokimyasal parametreleri (üre, ürik asit, glukoz, kreatin, kan üre-nitrojen) analiz edilmiştir⁹. ELF manyetik alanların (50 Hz) ise dalak hücrelerinde Doğal Öldürücü Hücre (NK – Natural Killer Cell) sitotoksik aktivitesinde azalmaya, kanda plazma elektrolitlerinden Ca^{++} , Na^{+} ve Mg^{++} konsantrasyonlarında artışa, Zn^{++} ve K^{+} konsantrasyonlarında azalmaya; beyinde Zn^{++} , Cu^{++} , Ca^{++} ve Mg^{++} seviyelerinde artışa neden olduğu, epileptik ataklara etkili olmadığı, alan şiddeti ve uygulama süresine bağlı olarak deride collagen sentezine etkili olduğu saptanmıştır^{8,9-15}. RF alanların kan beyin bariyeri geçirgenliğini etkilediği^{16,17}, karaciğer dokusunda oksidatif stres parametrelerini değiştirdiği¹⁸⁻²⁰; tiroit bezinde ise hipotiroidi ve apoptosize neden olduğu²¹ saptanmıştır. Cep telefonu en yakın baz istasyonu ile iletişim halinde iken konuşma modunda radyasyon ölçümleri²², zamanda sonlu farklar yöntemi (FDTD - Finite Difference Time Domain) ile modelleme çalışmaları¹⁷, Radyo ve TV vericilerinde²³, dielektrik ısıtıcılar²⁴ etrafında RF alan hesaplama ve ölçüm çalışmaları yapılmıştır. Son yıllarda RF alanların yetişkin, hamile ve yeni doğan beyin ve karaciğer dokularında DNA baz modifikasyonuna (8OHdG/dG), göz ve beyin dokusunda apoptozise etkisi olduğu saptanmıştır²⁵⁻²⁷. Dişi ve erkek yavruların karaciğer dokularında 8OHdG/dG, malondialdehit (MDA) ve ferröz iyon oksidasyonu (FOX) seviyeleri incelenmiş, erkek yavrularda değişim gözlenmezken, dişi yavrularda RF alan maruziyeti sonucunda 8OHdG/dG seviyesinde artış saptanmıştır²⁸. Aynı koşullarda maruz bırakılan hamile, yetişkin ve dişi ve erkek yavru tavşanlarda yapılan işitme testlerinde RF alanların etkili olduğu gözlenmiştir²⁹⁻³³. RF alanların invitro etkilerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise, cep telefonu düzeyindeki alanların insan lenfositlerinde kardeş kromatid değişimlerine yol açtığı, hücre canlılığında azalmaya neden olduğu saptanmıştır³⁴.

RF alanların kanser hücrelerinde oluşturduğu etkilere yönelik çalışmalar incelendiğinde, farklı hücre tipleriyle yapılan çalışmalarının

sonuçlarının farklı olduğu görölmüştür^{35,36}. Yapılan çalışmalar arasında karaciğer kanser hücreleri ve RF alan maruziyeti arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma henüz bulunmamaktadır.

Kanser yani malign hastalıklar; kontrolsüz aşırı hücre çoğalmasının ve farklılaşmasının olduğu hastalıklar olarak tanımlanır. Ancak aşırı çoğalmanın yanında azalmış apoptotik hücre ölüm hızının da malignite gelişiminde rol oynadığı görölmüştür. Fizyolojik ömrünü tamamladığı halde çeşitli nedenlerle apoptozise gidemeyen hücreler malign hücrelere dönüşme potansiyeline sahiptir³⁷. Bu nedenle, kanser hücrelerinde RF alanların apoptosis mekanizmasının araştırılması; kanserin gidişatında oluşturduğu etkiyi araştırmak açısından önemlidir.

Bu çalışmada, cep telefonu düzeyindeki [900 MHz ve 1800 MHz frekanslı GSM-EDGE (Global System for Mobile Communication-Enhanced Data rates for Global System for Mobile Communications Evolution- Mobil İletişimde Küresel Sistem Evrimi için Genişletilmiş Veri Aktarım Oranları modülasyonlu RF alanların, karaciğer primer kanseri olan Hepatosellüler karsinom hücrelerine etkileri araştırılmıştır. Bu modülasyon tipinin etkilerinin araştırılmasındaki amaç, EDGE teknolojisinin mobil haberleşmede üçüncü neslin başlangıcı olarak sayılabilecek hızlı veri iletişimi teknolojisi olmasıdır. Üçüncü nesile geçiş aşamasında bu teknoloji kullanıldığı için, cep telefonu kullanıcıları ve baz istasyonu etrafında yaşayanlar bu alanlara maruz kalmışlardır. Hepatosellüler karsinom hücrelerindeki hücre canlılığı hem hücre çoğalma testi ile incelenmiş, hem de metabolik aktivite göstergesi olan LDH ve glikoz seviyelerindeki değişimler ile takip edilmiştir. Hücre çekirdek yapısındaki değişimler ise 4',6'-diaminidino-2-fenilindol (DAPI) boyama yöntemi ile incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Elektromanyetik Alan ve Elektromanyetik Spektrum

Fizikte EM alan; elektrik yükü olan parçacıkların çevrelerinde yarattıkları ve diğer yüklü parçacıklar üzerinde kuvvet uygulayan bir etki olarak tanımlanır. EM alan dört ayrı nicelikle tanımlanır³⁸. Bunlar;

E: Elektrik alan

D: Elektrik akı yoğunluğu

H: Manyetik alan

B: Manyetik akı yoğunluğu³⁸.

Elektrik alan (E) bir noktadaki pozitif birim yüke etkiyen kuvvettir ve vektörel bir büyüklüktür. Herhangi bir bölgeye konmuş elektrik yüklü bir cisim üzerine, elektriksel kökenli bir kuvvet etkiyorsa bu noktada bir elektrik alan vardır denir.

$$E = \frac{F}{q} = k \frac{q}{d^2} \quad (1)^1$$

Boşlukta q yükünden d uzaklıktaki E alan; yük miktarı (q) ile artmakta, uzaklığın (d) karesi ile azalmaktadır³⁸.

Elektrik akı yoğunluğu (D); bir bölgede bulunan elektrik alan çizgileri ile doğru orantılıdır. B manyetik indüksiyon (veya manyetik akı

* : k sabiti (boşluk veya hava için) = $1/4\pi\epsilon_0 = 9 \times 10^9 \text{ Nm}^2/\text{C}^2$,
 ϵ_0 : Boşluğun dielektrik sabiti ($8.85 \times 10^{-12} \text{ C}^2/\text{N.m}^2$)

yoğunluğu); H ise manyetik alan şiddeti olarak adlandırılır. Günümüzde her ikisi için manyetik alan ifadesi kullanılabilir. Bu dört nicelik birer katsayı ile ikiye indirilebilir:

$$\mathbf{D} = \varepsilon \cdot \mathbf{E} \quad (2)$$

$$\mathbf{B} = \mu \cdot \mathbf{H} \quad (3)$$

Burada ε elektrik geçirgenlik (dielektrik sabit, permittivity) ve μ de manyetik geçirgenliktir (permeability)³⁸.

Elektrik alanın birimi; SI birimi sisteminde V/m ' iken, Elektrik akı yoğunluğunun birimi C/ m² 'dir. Manyetik alanın birimi ise A/m iken, manyetik akı yoğunluğunun birimi ise Tesla (T)'dır. Elektrik ve manyetik alan şiddeti, ortamın manyetik geçirgenliğine bağlı olarak artar veya azalır. Elektrik geçirgenlik değeri boşlukta ε_0 ile gösterilir. Birimi Farad/m olan elektrik geçirgenlik 8,85 x10⁻¹² F/m' dir. Boşluğun manyetik geçirgenliği (μ_0) 4 π x10⁻⁷ Henry/m 'e eşittir^{38,39}.

18. ve 19. yüzyılda elektrik ve manyetizma alanında pek çok buluş yapılmıştır. Bu buluşlar İskoçyalı bilim adamı James Clerk Maxwell (1831-1879) tarafından derlenmiştir. Maxwell yasaları dört tanedir. Bu dört denklem sırasıyla, elektrik alanın elektrik yükler tarafından oluşturulduğunu (Gauss Yasası; Denklem 4 ve 5), hareketli yüklerin ve değişken elektrik alanların manyetik alan ürettiğini (Ampere-Maxwell Yasası; Denklem 7) ve değişken manyetik alanın elektrik alan ürettiğini (Faraday' ın İndüksiyon Yasası; Denklem 6) gösterir.

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho \quad (4)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (5)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (6)$$

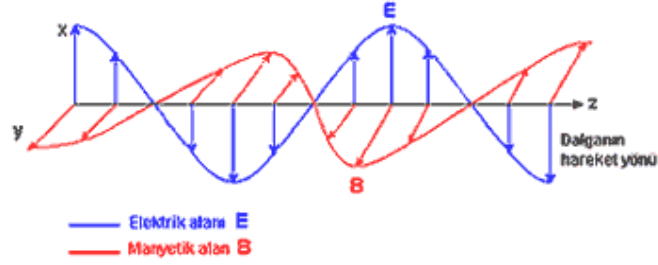
$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \quad (7)$$

Boşlukta, yani elektrik yük ve akımlarının uzağında, Maxwell denklemlerindeki iki nicelik yani ρ ile gösterilen yük yoğunluğu ve $\mathbf{J}$ ile gösterilen akım yoğunluğu 0 a eşit olur. Bu durumda denklemler aşağıdaki gibi olur:

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} = -\mu_0 \cdot \frac{\partial \mathbf{H}}{\partial t} \quad (8)$$

$$\nabla \times \mathbf{H} = -\frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} = -\epsilon_0 \cdot \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \quad (9)$$

Bu denklemler, elektromanyetik dalga teorisinin temelini oluştururlar³⁹. Elektromanyetik dalga; ışımanın dalga teorisine göre, uzayda ya da maddesel bir ortamda yayılan ve salınım yapan bir elektrik alan ve manyetik alanın birlikte oluşturduğu kabul edilen dalgalara verilen addır. Elektromanyetik dalgada elektrik ve manyetik alanlar birbirlerine ve ışığın gidiş yönüne diktirler.



Şekil 1: Elektromanyetik Dalganın Yayılımı

Elektrik ve manyetik geçirgenlik ile ışık hızı (c) arasındaki ilişki;

$$c = \frac{1}{\sqrt{\mu_0 \epsilon_0}} \quad (10)$$

Işığın boşluktaki yayılma hızı yaklaşık 3×10^8 m/s'dir³⁸.

Elektromanyetik (EM) alanlar yeryüzünün doğal bileşenleridir. Jeomanyetik alanlar, yeryüzündeki konuma bağlı olarak 25 μT ile 65 μT arasında değişim göstermektedir. Dünyada yaşayan tüm canlı organizmalar bu mevcut alan içindedirler. Kuşlar ve balinalar göç sırasında yön bulmak amacıyla yerin jeomanyetik alanından faydalanırlar. Pozitif yüklü iyonosferden ve negatif yüklü yer yüzeyinden kaynaklı jeomanyetik alan gezegenin tarihi boyunca mevcuttur. İyi havalarda bu alan 200 V/m civarında iken, kasırgalar esnasında 20000 V/m ya da daha büyük değerlere ulaşabilmektedir⁴⁰.

Elektromanyetik spektrum, evrenin herhangi bir yerinde fizik kurallarınca mümkün kılınan tüm elektromanyetik radyasyonu ve farklı ışıınım türevlerinin dalga boyları veya frekanslarına göre bu spektrumdaki göreceli yerlerini ifade eden kavramdır. Herhangi bir cismin

elektromanyetik spektrumu, o cisim tarafından çevresine yayılan karakteristik net elektromanyetik radyasyonu temsil eder.

Elektromanyetik spektrum, dalgalıboylarına göre gama ışını veya X- ışını gibi atomaltı değlerlerden başlayıp, dalga boyu yüz kilometreye varan radyo dalgalarına kadar birçok farklı radyasyon tipini içerir. Boşlukta, belirli bir dalgalıboyundaki (λ) elektromanyetik enerjinin bu dalgalıboyu ile orantılı bir frekansı (f) ve proton enerjisi (E) bulunmaktadır. Bu yüzden elektromanyetik spektrum bu üç değlerden herhangi biri kullanılarak ifade edilebilir. Değerler birbirine aşağıdaki formüller ile bağılıdır:

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (11)$$

veya

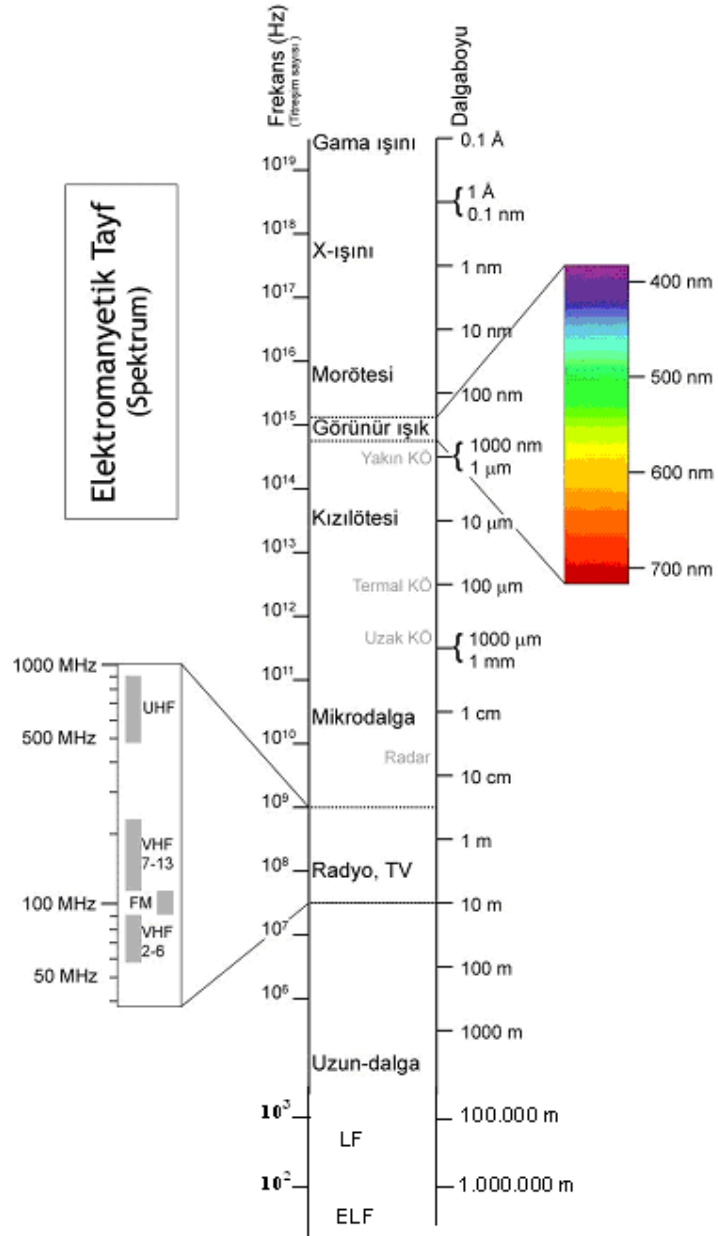
$$E = hf \quad (12)$$

Buradaki h Planck sabiti olup değeri $h = 6.626 \times 10^{-34}$ J·s ya da $h = 4.136$ $\mu\text{eV/Hz}$ 'dır. Bu denklem, yüksek frekanslı elektromanyetik dalgaların yüksek enerjiye ancak kısa dalgalıboyuna, düşük frekanslı elektromanyetik dalgalar ise düşük enerjiye ancak uzun dalgalıboyuna sahip olduklarını belirtmektedir³⁸.

Elektromanyetik radyasyon başlıca dokuz kategoride incelenir. Bunlar düşük frekanstan yüksek frekansa doğru oldukça düşük frekans (ELF), düşük frekans (LF), radyo dalgaları (RF), mikrodalga (MW), kızılötesi, görünür ışık, morötesi (UV), X-ışınları ve Gama ışınlarıdır. Mor ötesi radyasyonun bir kısmı ile X-ışınları ve Gama ışınları iyonize radyasyon olarak tanımlanır. İyonize radyasyon elektron koparabilecek

kadar yüksek enerjilidir, vücutta kimyasal reaksiyonlara neden olur ve kanser gibi hastalıklara neden olabilir. Biyolojik sistemlerde, minimum 10 eV iyonizan radyasyon olarak tanımlanır. Elektromanyetik Spektrumun iyonize olmayan radyasyon bandı ise; görünür ışık, kızıl ötesi ışınlar, Mikrodalga, Radyo dalgaları, Düşük Frekans ve Çok Düşük Frekans olarak tanımlanır³⁸ (Şekil 2).

Gama ışınları 1900 yılında Villiard tarafından bulunmuştur. Bilinen en enerjik elektromanyetik radyasyon türü olan gama ışınları nükleer aktivite ve çeşitli kozmik kaynaklar tarafından üretilirler. Gama ışınları 3×10^{18} Hz ve 3×10^{20} Hz aralığında frekansa sahip dalgalardır. Tıpta kanser tedavisinde kullanılırlar. Fizikte, astronomide ise yüksek enerjili objelerin yerleri gama ışın teleskopları yardımıyla saptanmaktadır⁴¹⁻⁴³.



Şekil 2 : Elektromanyetik Spektrum

X ışınları; frekansları 10^{16} Hz – 3×10^{18} Hz olan fotonlardır. Çeşitli materyallerin içinden geçebildikleri için tıpta organ ve kemiklerin

görüntülenmesinde sıkça kullanıldığı gibi, ayrıca yüksek-enerji fiziği ve gökbilim uygulamalarında da kullanım alanı bulmuştur. X-ışınlarının bir başka adı Röntgen ışınlarıdır⁴¹⁻⁴³.

Oldukça enerjik olduğu için morötesi (UV) ışınım kimyasal bağları bozup çeşitli molekülleri iyonize edebilir veya katalizör etkisi gösterebilir. UV radyasyon; frekansı 7.5×10^{14} Hz ile 10^{16} Hz arasında değişirken, enerjisi de 3,1 eV–40 eV aralığında değişir. UV radyasyon; UVA, UVB, UVC olarak 3 gruba ayrılır. UV radyasyonun UVC kısmının enerjisi 10 eV den büyüktür ve iyonizan olarak adlandırılır. UVA ve UVB kısımlarının enerjisi 10 eV’ dan düşük olduğu için non-iyonizan radyasyon sınıfına dâhildir Güneş yanıkları morötesi radyasyonun insan derisi üzerindeki etkisine örnek olarak verilebilir. Bazı durumlarda kansinojen etki yapabilir. UV ışınım ayrıca etkin bir mutajendir ve hücrelerin DNA yapısını bozarak kontrolsüz mutasyona sebep olabilir. Dünya'ya güneşten gelen UV radyasyonun büyük bir kısmı yüzeye ulaşmadan önce atmosferdeki ozon tabakası tarafından emilir⁴¹⁻⁴³.

Görünür Işık; insan gözünün ışık veya renk olarak algıladığı aralığa denk gelen elektromanyetik enerjidir. Dalga boyu 400 nm ile 700 nm aralığında ve frekansı $4,3 \times 10^{14}$ Hz- $7,5 \times 10^{14}$ Hz ; enerjisi ise 1,8 eV ve 3,1 eV aralığında değişen enerjiye sahip olan fotonlardır. Beyaz ışık bir prizmadan geçirildiğinde bileşenleri olan diğer dalgaboylarına ayrılabilir. Her dalgaboyu farklı bir frekansa sahiptir ve göz tarafından farklı bir renk olarak algılanır. Güneş ve yıldızlar bu mertebede radyasyon yayarlar. Görünür ışığın yaşamsal özelliği ise canlılar için gerekli oluşudur. Bir diğer değişle, ışık etkisiyle başlayan ya da hızlanan kimyasal dönüşümleri işleyen, fotokimyasal ve fotobiyolojik reaksiyonların temel taşıdır⁴¹⁻⁴³.

Kızıl ötesi (IR- İnfrared) radyasyon; dalga boyu 700 nm ile 3 mm aralığında, frekansı 10^{12} Hz- $4,3 \times 10^{14}$ Hz, enerjisi ise 4.10^{-3} ile 1,8 eV aralığında değişir. İnfrared radyasyon; 0,3 mm-1000 nm dalga boyu Uzak (Far), 1000 nm ile 2500 nm Ara (Mid), 2500 nm ile 700 nm aralığı ise Yakın (Near) İnfrared olarak adlandırılır. Far-İnfrared radyasyon; gaz fazlı moleküllerinin rotasyonel hareketlerinde, sıvılarda moleküler hareketlerde ve katılarda fononlar tarafından absorbe edilir. Atmosferin opak olmasını sağlayan; bu mertebedeki ışığın Dünya atmosferinde emilimidir. Mid-İnfrared ise; sıcak objeler (Blackbody radiators) tarafından yayılan radyasyondur. İnsanlar ve diğer tüm canlılar da Mid-İnfrared bandında radyasyon yayarlar. Near İnfrared ise görünür ışık ile aynı özellikleri göstermektedir⁴¹⁻⁴³.

Çeşitli frekanslardaki mikrodalga enerjisi bazı materyaller tarafından emilebilir ve bu süreç sonucunda ısı açığa çıkar. Mikrodalga fırınlarda, su moleküllerinin bu özelliğinden yararlanılır. Wi-Fi gibi kablosuz sinyal aktarımında da düşük yoğunluklu mikrodalga kullanılır. Radyo dalgaları ise; sahip oldukları rezonansa uygun antenler ve modülasyon teknikleri kullanarak analog veya sayısal veri aktarımı kanalları olarak değerlendirilebilirler. Televizyon, cep telefonu, MRI, kablosuz bilgisayar ağları ve benzeri uygulamalar radyo dalgalarını kullanır. Bazı kaynaklar RF ve MW radyasyonu ayırmazken, bazıları kesin bir şekilde bu alanları birbirinden ayırmaktadır. Bu çalışmada, 3 kHz ve 300 GHz bandındaki dalgalar RF alanlar olarak ifade edilmektedir⁴¹⁻⁴⁴.

Frekansı 3 kHz'in altında yüksek dalga boylu dalgalara düşük frekanslı (LF), 0-300 Hz frekans aralığına ise oldukça düşük frekanslı (ELF) dalgalar adı verilir. Evde kullandığımız elektrikli cihazlar, yüksek gerilim hatları, trafolar ELF radyasyon yayarlar. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'na ait Biyoelektromanyetik Laboratuvarları'nda 20 yılı aşkın bir süredir, ELF Elektrik ve Manyetik

alanların canlı sistemlerle etkileşimleri ve bu etkileşimler neticesinde oluşan biyolojik cevaplar incelenmektedir^{2-15,17}. Son 10 yıldır yapılan çalışmalar ile RF alanların etkileri gerek deney hayvanları üzerinde gerekse RF alan hesaplama ve simülasyon çalışmaları ile araştırılmaktadır^{17-23,25-34}. Ayrıca, Biyofizik Anabilim Dalı bünyesinde Türkiye’de ilk defa kurulan (22 Temmuz 2005 tarihli resmi gazete) Gazi Non-iyonizan Radyasyondan Korunma (GNRK) Merkezi’nde ELF ve RF bandında ve 0-60 GHz frekans aralığında olmak üzere evlerde ve işyerlerinde, hastanelerde, havaalanlarında, radarlar, trafolar, yüksek gerilim hatları yakınlarında, baz istasyonları ve cep telefonları bulunan ortamlarda ölçümler yapılmakta, ölçümler uluslararası standartlarla karşılaştırılarak sonuçlar sağlık etkileri bakımından değerlendirilmektedir⁴⁵.

Bu çalışmada ise; 900 ve 1800 MHz frekanslı cep telefonu radyasyonunun etkileri in vitro incelenmiştir.

2.2. Radyo Frekans (RF) Alanlar

2.2.1. RF Alanların Fiziksel Özellikleri

RF alanlar, 3 kHz - 300 GHz frekans aralığında, 100 m ile 1 mm dalga boylu EM alanlardır⁴⁶⁻⁴⁷. RF ve MW alanların enerjileri biyolojik yapılarda iyonlaşmaya neden olan 1 eV enerji değerinden oldukça düşük olduğu için, elektromanyetik spektrumun non-iyonizan bölümünde yer almaktadırlar⁴⁸.

Dalgalar; boşluk ya da havada ışık hızı ile hareket ederler. Dalga hızını (v); frekansı (f) ve dalga boyu (λ) belirler ($v_{dalga} = f\lambda$). Fakat dalga hızı yayılma hızı ortama göre değişir. Yüksek miktarda su

içeren biyolojik ortamda, ortamın yoğunluğundan dolayı, EM dalgaları ışık hızıyla hareket edemezler. Dalganın hızı azaldığı için, hem frekansı hem de dalga boyu azalır, başka bir dalgaya dönüşür^{49,50}.

Alan ve dalga yapıları kaynaktan uzaklığa ve ortamdaki objelere bağlıdır. Kaynaktan belli bir mesafe uzakta (uzak alan), EM dalgaların yayılımı genellikle birbirine diktir ve elektrik alan E, manyetik alan H ve yayılım K vektörü birbirine dik olarak ilerler. Uzak alan bölgesinde RF alanlar düzlem dalga (plane wave) olarak yayılırlar. EM dalgaların yayılımının karmaşık olduğu, dalganın düzlem dalga olarak yayılmadığı bölgeye yakın alan adı verilir. Düzlem dalga modelinin geçerli olduğu minimum uzaklık, kaynağa bağlı olarak değişim gösterir. Bu uzaklık, Rayleigh yaklaşımıyla hesaplanabilir⁵⁰:

$$R = \frac{2D^2}{\lambda} \quad (13)$$

λ : kaynağın oluşturduğu EM alanın dalga boyu,

D : antenin maksimum uzunluğu,

R: Kaynağa olan uzaklık olmak üzere,

Eğer $R > 2D^2/\lambda$ ise, bu mesafe uzak alan olarak tanımlanır.

Kaynak ile uzak alan arasında kalan bölge ($R < 2D^2/\lambda$) yakın alan olarak tanımlanır. Bu bölge reaktif ve frensel yakın alan bölgeleri olarak ikiye ayrılırlar. Yakın alana; kaynakla birebir ilgilenen kişiler ve genellikle çalışanlar maruz kalırlar. Bu bölgede E ve H alan arasındaki

ilişkiyi tahmin etmek oldukça güç olduğundan, her ikisini de ayrı ayrı ölçmek gerekir.

Uluslararası Non-iyonizan Radyasyondan Korunma Komisyonu – ICNIRP(International Comission of Non- Ionizing Radiation Protection) biyolojik etkiler söz konusu olduğunda Rayleigh uzaklığını (R), dalga boyu (λ) olarak belirlemiştir. Standartlarının olduğu kılavuzlarda kaynaktan dalga boyu kadar uzaklığın içindeki bölgeyi yakın alan, bu alanın dışındaki bölgeye de uzak alan olarak tanımlamıştır^{46,47,51}.

Düzlem dalgalarda elektrik alan ve manyetik alan arasında matematiksel bir bağıntı bulunur. RF ve Mikrodalga cihazlarının en önemli elektriksel özelliklerinden biri olan empedans (Z), gerilimin akıma oranı veya elektrik alanın manyetik alana oranıdır.

$$Z = \frac{E}{H} \quad (14)$$

Empedansın birimi için boyut analizi yapılacak olursa, (volt/m) / (amper/m) = volt/amper = ohm olarak bulunur. Bu oran elektrik ve manyetik geçirgenlik kullanarak da hesaplanabilir:

$$Z = \sqrt{\frac{\mu_0}{\epsilon_0}} = \sqrt{\frac{1.256637061 \cdot 10^{-6}}{8.854187817 \cdot 10^{-12}}} \cong 376.73 \quad (15)$$

Dalga empedansı boşlukta yaklaşık 377 Ω yada 120π olarak kabul edilir. Başka bir deyişle, uzak alanda yayılan EM dalganın, E alan bileşeninin değeri biliniyor ise H alan değeri hesaplanabilir.

EM dalganın güç yoğunluğu (S) birim alandan, birim zamanda geçen enerji miktarı olarak tanımlanır ve E ve H vektörlerin vektörel çarpımı ile bulunur ($E \times H = S$). S, enerji transfer vektörü olarak da tanımlanır. S, güç yoğunluğunun birimi, W/m^2 'dir. EM alan değerleri kaynağa olan uzaklıkla ters orantılı olarak azalırken, güç yoğunluğu, uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır^{50,52}.

Güç yoğunluğu, E alan ya da H alan değeri bilindiği takdirde, aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir^{50,52}.

$$\mathbf{S} = \mathbf{E} \times \mathbf{H} \quad (16)$$

$$S = EH \sin \theta \quad (17)$$

E ve H alanların birbirine dik ilerlediğine göre, aralarındaki açı $\theta = 90^\circ$ derecedir ($\sin 90^\circ = 1$). Boşlukta güç yoğunluğu değeri:

$$S = EH = E^2 / 377 = H^2 377 \quad (18)$$

olarak da ifade edilir.

Yüksek frekanslı EM radyasyon; bilgi taşımak için değişik metotlarla modüle edilir: Genlik modülasyonu (AM- Amplitude Modulation) dalganın genliğinin, frekans modülasyonu (FM- Frequency Modulation) ise taşıyıcı sinyalin frekansının değiştirilmesi ile sağlanır.

Sürekli Dalga (CW- Continuous Wave) modülasyon içermeyen, kaynaktan devamlı olarak yayılan sinyalle oluşur. Puls modülasyonu (PW- Pulsed Wave), genlik modülasyonun özel bir tipi olup,

kaynağın açılıp kapatılarak kesikli sinyal oluşturulmasıdır. Mobil telefonlar, radar gibi RF kaynakları puls modülasyonlu dalga üretirler.

2.2.2. RF Alan Kaynakları

Radyo Frekans alan kaynakları, doğal kaynaklar ve yapay kaynaklar olmak üzere iki grupta toplanabilir. RF alan kaynaklarının biyolojik etkileri; maruziyet süresi, maruz kalınan alanın güç yoğunluğu, frekansı, polarizasyonu, maruz bırakılan bölgenin yakın alan ya da uzak alan oluşu, maruz kalan canlının vücut boyutları gibi faktörlere bağlıdır. Radyasyondan korunmak için; radyasyon kaynağının fiziksel özellikleri, alan özellikleri ve bu alanların biyolojik sistemlerle etkileşiminin bilinmesi gerekmektedir⁵⁰.

2.2.2.1. Doğal RF Alan Kaynakları

Dünyanın özelliklerinden, güneşten, atmosferden ve uzayın derinliklerinden kaynaklı elektromanyetik alanlar mevcuttur. Dünyanın etrafındaki atmosfer, iyonosfer ve magnetosfer, derin uzaydan kaynaklı radyasyona karşı dünyayı korur. Bu korumayı delerek geçen elektromanyetik alan frekans aralığı 10 MHz - 37.5 GHz' dir. 300 GHz frekansa kadar dünyanın yaydığı radyasyonun güç yoğunluğu (S) 0.003 W/m² 'dir^{11,12,38}. Dünyanın DC (Direct Current- Doğru Akım) jeomanyetik alanı 0.5 G iken; AC (Alternating Current- Alternatif Akım) jeomanyetik alanı 3-10x10⁻⁵ 'dir. İnsan vücudunun jeomanyetik alanları ise aşağıdaki gibidir⁵³ :

DC Alanlar:

- Zedeli kalp kası: 3x10⁻⁷ G
- Abdominal bölge: 10⁻⁶ G
- Ciğerlerimizde magnetit / asbestos kaynaklı: 3x10⁻⁵ G

AC Alanlar:

- Beyin dalgaları (0.1 – 20 Hz) spontan aktivitede: 10^{-8} G
- Beyin dalgaları (0 – 100 Hz) uyarılmış: 10^{-9} G
- Göz (1 – 10 Hz): 10^{-7} G
- Kalp kası (0.1 – 40 Hz) : 2×10^{-6} G
- İskelet kası (1 – 100 Hz) : 10^{-7} G

2.2.2.2. Yapay RF Alan Kaynakları

Yapay RF alan kaynakları, insan eliyle üretilmiş kaynaklardır. Bu radyasyon kaynaklarının başlıcaları evlerde kullanılan mikrodalga fırın, cep telefonu, kablosuz ve telsiz telefonlar, kablosuz internet, iletişim için ya da farklı amaçlarla kullanılan askeri radarlar, trafik radarları, baz istasyonları, TV ve Radyo vericileri, uzaktan kumanda cihazları, Radyo Frekanslı Kimlik Belirleme (RFID- Radyo Frequency Identification), güvenlik sistemleri, medikal alanda kullanılan diatermi üniteleri ve MRI cihazları; sanayide kullanılan eritme fırınlarıdır⁵⁰.

Günümüzde en yaygın kullanıma sahip yapay RF alan kaynağı cep telefonları ve baz istasyonlarıdır. Cep telefonları hem beyin gibi önemli ve hassas bir organa çok yakın mesafede kullanılmaktadır hem de gelişme sürecinde bulunan çocuklar da dahil olmak üzere her yaştan bireyler tarafından çok yaygın bir şekilde kabul görmektedir. Başlıca RF alan kaynaklarının frekans, güç ve belli uzaklıkta çevrelerine yaydıkları radyasyon değerleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: RF Alan Kaynakları ve Bu Kaynakların Frekans, Güç ve Belli Uzaklıkta Çevrelerine Yayıdıkları Radyasyon Değerleri⁵⁰

Kaynak	Frekansı	Gücü	Uzaklık	Maruziyet Miktarı (E veya S)
LF Radyo	130–285 kHz	1.8 MW	300 m	90 V/m
MF Radyo	415–1606.5 kHz	1.8 MW	50 m	450 V/m
HF Radyo	3.95–26.1 MHz	750 kW	50 m	121 V/m (40 W/m ²)
			220 m	27.5 V/m (2 W/m ²)
Walki-Talkie	27 MHz	Birkaç watt	5 cm	<1000 V/m, < 0,2 A/m
			12 cm	<200 V/m, < 0,1 A/m
Cep Telefonları	20 MHz–2 GHz	2.5 W	10 cm	145 V/m
			60 cm	24.2 V/m
UHF TV	470–890 MHz	< 5 MW	1.5 km	<5 mW/m ²
VHF TV	47–68 MHz	100–300 kW	1.5 km	<20 mW/m ²
	174–230 MHz			
FM İstasyonları	87.5–108 MHz	<100 kW	1.5 km	<50 mW/m ²
Şehirlerde HF - maruziyeti	1–1000 MHz	-	-	-
Mikrodalga Fırın	2.45 GHz	600–1000 W	5 cm	<50 W/m ²
			1 cm	<10 W/m ²
Güvenlik Sistemleri	0.9–10 GHz		Sistem içinde	<2 mW/m ²
Radarlar	1–10 GHz	0.2–20 kW	0.1–1 km	0.1–10 W/m ²
			<1 km	<0.5 W/m ²
Trafik Radarları	9–35 GHz	0.5–100 mW	3 m	<250 mW/m ²
			10 m	<10 mW/m ²

2.2.3. Cep Telefonunun Tarihsel Gelişimi ve Mobil İletişimde Küresel Sistem (GSM) Teknolojileri

Günümüzde cep telefonları ya da diğer adıyla mobil telefonlar, radyo frekans spektrumun 800–2200 MHz frekans aralığında belirli protokollere uygun olarak çalışmaktadırlar. Ancak, 1980'li yılların başlarında, Avrupa ülkelerinde birbirinden farklı ve uyumsuz sistemler bulunmaktaydı. Avrupa Birliği fikrinin yaygınlaşmasıyla kullanışlı bir sistemin standartlaştırılması gerekliliği doğdu. Bu doğrultuda Conference Europeenne des Postes et Telecommunications adlı bir grup kurarak, Batı Avrupa için ortak bir mobil sistem ortaya konulmasına ön ayak olundu. Bu grup Groupe Spéciale Mobile adını aldı ve bu sisteme de GSM (Global System for Mobile Communication- Mobil İletişimde Küresel Sistem) dendi. 1990'lı yılların başında GSM, Doğu Avrupa ve Avustralya'ya yayıldı. Ardından ABD ve Güney Amerika'da GSM sistemini kullanmaya başladı. GSM sisteminin tüm dünya çapında yayılmasıyla birlikte ulusal iletişim tükelleri dağılmaya başladı. Japonya ise bu sisteme katılmayarak GSM ile uyumlu olmayan kendi mobil sistemlerini kurdu^{54,55}.

GSM teknolojisi öncesindeki ilk mobil telefonlar, analog teknoloji temelliydi ve çıkış gücü genellikle 600 mW'dı. Avrupa, NTM (Nordic Mobile Technology- İskandinav Mobil Teknolojisi) ve - TACS (Total Access Communication System- Toplu Erişim İletişim Sistemi), Amerika Birleşik Devletleri'nde AMPS (Advanced Mobile Phone System- İleri Mobil Telefon Sistemi) gibi ilk cep telefonu sistemleri analog teknolojiyi kullandılar. Analog telefonlardan gelen radyo sinyalleri sürekli dir. Yani, telefon aramayı iletirken kesintisiz olarak sinyal gönderir. Son yıllarda, dijital iletişim servisleri hızlı bir şekilde artışa geçmiştir. GSM gibi dijital telefon sistemlerinde birkaç kişi tek ve aynı frekansı paylaşır. Bu sistemde her aboneye tekrarlanan zaman dilimleri ayrılır. GSM' de aynı frekansı

sekiz arama kullanabilir. En yaygın olan cep telefonu standardı olarak 212 ülkede 2 milyardan fazla insan tarafından kullanılmaktadır.

Mobil Telefon Sistemlerinin aşağıdaki nesilleri bulunmaktadır:

- * 0G ve 1G olarak adlandırılan ilk nesil sistemlerde, analog veri akışı kullanılır.

- * 2G olarak adlandırılan ikinci nesil sistemlerde sayısal veri akışı kullanılır.

- * 2.5G olarak adlandırılan ikinci nesil sistemlerde devre anahtarlama sistemlerine ilave olarak paket bazlı veri iletişimin eklenmesini (GPRS, EDGE) içeren şebekeleri ifade eder. GSM [[2G] ve [2.5G]] kategorisine giren ikinci nesil bir sistemdir

- * 3G olarak adlandırılan üçüncü nesil sistem ile daha hızlı veri transferi ve bant genişliğinin daha verimli kullanımı mümkün olmuştur.

- * 4G olarak adlandırılan dördüncü nesil sistem ile kapsama alanı başta olmak üzere 3G ile çözölememiş olan sorunların çözölməsi beklenmektedir^{55,56}.

Üçüncü nesil UMTS (3G) mobil iletişimden önce; CSD (*Circuit Switched Data* - Şebeke Anahtarlama Veri) GSM'e göre hızlı bağlantı imkânı tanıdığı için mobil teknolojilerde 2.5G ve 2.75G isimli ara nesiller oluşturulmuştur. Pratikte saniyede 30-50 Kbit'e kadar veri akışı sağlayabilir. “**General Packet Radio Service**” sözünün baş harfleri ile ifade edilen GPRS teknolojisi, mevcut 2G cep telefonu şebekesi üzerinden

paket anahtarlamalı olarak veri iletimi sağlayan teknolojidir. Genellikle cep telefonları ve internet arasında, küçük veri paketlerinin alışverişi amacıyla kullanılır. Türkiye'de, GPRS'e ek olarak bu standardın daha da hızlandırıldığı Mobil İletişimde Küresel Sistem Evrimi için Genişletilmiş Veri Aktarım Oranları (EDGE) teknolojisi kullanılmaktadır. Açılımı **Enhanced Data rates for GSM (Global System for Mobile Communications) Evolution** olan EDGE teknolojisi mobil haberleşmede üçüncü neslin başlangıcı olarak sayılabilecek hızlı veri iletişimi teknolojisidir. Varolan 2. nesil GSM teknolojisinin geliştirilmesi ile yüksek hızlı veri transferi sağlanmaktadır^{55,56}.

2.2.4. RF Alanların Dozimetrik Analizi ve Özgül Soğurma Oranı (SAR)

RF alanların, moleküllerin vibrasyonel durumlarını etkileyerek çeşitli biyolojik etkilere neden olabileceği düşünülmektedir⁵². Ayrıca RF alanların biyolojik sistemlerde en iyi bilinen etkisi dokulardaki EM alan soğurulmasından kaynaklı sıcaklık artışıdır⁵⁷.

Dozimetri biyolojik dokunun maruz kaldığı elektromanyetik alan miktarı olarak tanımlanır. RF alanların dozimetrik analizi; biyolojik etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan birim Özgül Soğurma Oranı (Specific Absorption Rate – SAR)'dır^{46,47,51,52}. SAR vücudun soğurduğu elektromanyetik enerji olarak ya da vücudun enerji soğurma hızı olarak tanımlanabilir⁴⁶. Birimi W/kg 'dır, ancak mW/kg'da kullanılabilir. RF enerjisi soğuran vücudun 1 kg' nın sıcaklığını 1 °C arttıran elektromanyetik enerji miktarı 4W olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle standartların oluşturulmasında 4W/kg 'lık SAR değeri biyolojik etki görülebilecek doz olarak kullanılmaktadır. Formülü,

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} E_{RMS}^2 = \frac{\sigma}{2\rho} E^2 \quad (19)$$

Bu eşitlikte E_{RMS} ($E/\sqrt{2}$), doku içinde indüklenen rms elektrik alan (V/m), ρ (kg/m^3) cinsinden doku yoğunluğu, σ dokunun Siemens/metre cinsinden iletkenliğidir. SAR'ın birimi W/kg 'dir⁴⁶.

SAR ifadesi fizyolojik dokular için de geçerli olmakla birlikte, doku içerisinde elektrik alan şiddetinin ölçülmesinin zorluğu aşıkardır. Canlı sistemlerde SAR ölçümü pratikte imkansız olduğundan, SAR değerlerinin belirlenmesi için genelde iki yönteme başvurulmaktadır: SAR değerleri, ya insanın elektromagnetik özelliklerine benzeyen fantomlar üzerinde alan sondaları vasıtasıyla ölçmeler yapılarak⁵⁸, ya da organizma içinde indüklenen elektrik alan şiddeti bilgisayar simülasyonları ile hesaplanarak belirlenir^{59,60}.

SAR hesaplamalarında güvenilir sonuçlar elde etmek için temel koşulların başında, anatomik bakımdan doğru modellerin kullanılması gelmektedir. SAR hesaplamaları için günümüzde sıklıkla Zamanda sonlu farklar (FDTD) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem, diferansiyel formdaki Maxwell denklemlerinin doğrudan zamanda ve konumda, merkezi farklar yöntemine göre ayrıklaştırılıp iteratif olarak adım adım çözülmesine dayanır. İlk kez 1966 yılında ortaya atılmasından bu yana FDTD, hemen her türlü elektromanyetik problem çözümlerinde kullanılan bir yöntem olmuştur. Yöntemin öncelikli uygulamaları, farklı türdeki ortamlarda darbe iletimi, geniş bantlı analizler ile özellikle biyomedikal alanında doku analizleri üzerine olmuştur. Bu uygulamalarda FDTD yöntemi, önceleri ele alınan ortam içerisinde ilgilenilen cisimlerin yakın civarındaki alanların hesabında kullanılmıştır. Atmosferden biyolojik materyallere ve deniz altlarına kadar farklı özelliklere sahip her ortamda elektromanyetik saçılım ve yayılım karakteristiklerinin incelenmesinde ve gerekli çözümlerlerin yapılmasında yaygın olarak kullanılan bir nümerik çözüm metodu olmuştur⁶¹.

RF alana maruz kalan nesneye kısmi oranda enerji transfer edilerek, sıcaklığında bir artış oluşturabilmektedir. Dolayısıyla dokuda ya da in vitro kültür ortamında SAR'ı belirlemede yaygın olarak kullanılan tekniklerden biri de bu sıcaklık değişiminin ölçümüyledir. SAR ile sıcaklık artışı arasındaki ilişki;

$$SAR = \frac{c_H \Delta T}{\Delta t} \quad (20)$$

Burada c_H , J/kg °C cinsinden dokunun özgül ısı kapasitesi; ΔT , °C cinsinden dokudaki sıcaklık artışı; Δt , saniye cinsinden maruziyet süresini belirtmektedir.

SAR'ın sıcaklık farkından yola çıkarak hesaplanması, gözlenen biyolojik etkinin termal orijinli bir mekanizmadan kaynaklandığını göstermez. Ayrıca dielektrik özellikler sıcaklık ile değiştiği için, biyolojik dokular ve modeller maruziyet deneyleri sırasında mutlaka soğutulmalıdırlar. Bu nedenle RF alana maruz kalan in vivo ve in vitro nesnelerdeki biyolojik etki çalışmalarından önce, çalışma esnasında ve çalışma sonrasında mutlak sıcaklık değerleri ve dağılımının, kaydedilmesi gerekmektedir. In vitro çalışmalarda termal gradyan ve sıcaklık dağılımı özellikle kritiktir. Sıcaklık ancak sabit sıcaklıktaki banyolar yardımıyla kontrol edilebilir⁶².

SAR ölçümü için genellikle 3 temel prensipten yararlanılır⁶³:

- İç E alan değerinin ölçümü, bu amaçla E alan probu ile iç alan değerleri ölçülür ve 18 numaralı SAR denkleminde yerine konularak SAR değeri elde edilir.

- Alan maruziyetinden kaynaklı sıcaklık değişiminin ölçümü için, bu amaçla termal prob, kalorimetrik ve termografik yöntemler kullanılmaktadır.
- Diğer yöntem ise uygun bir ortamda gelen güç ile saçılan güç arasındaki farktan absorblanan gücün eldesine dayanır.

Temel dozimetri parametresi olarak hangi parametrelerin kullanıldığı önemli olmayıp asıl önemli olan maruziyetten kaynaklı dokudaki EM alanının belirlenmesidir. Bu parametreler arasında SAR, ölçüm birimi olarak EM alanların medikal uygulamaları ve biyolojik etkilerini çalışan araştırmacılar tarafından yaygın olarak kabul görmektedir. EM alana maruz kalmış bir nesnenin içerisindeki alanın veya enerjinin miktarı ölçülmeden çeşitli hayvan türlerinden ve farklı EM maruziyet parametrelerinden elde edilen araştırma sonuçlarının karşılaştırılması zordur. Ayrıca sadece dış alan değerlerini bilip, iç alan değeri bilinmeden RF maruziyet güvenlik standartlarını geliştirmek için biyolojik etki araştırma sonuçlarının insana ekstrapolasyonu da mümkün değildir⁶².

2.2.5. RF Alanların Dokuya Etki Mekanizmaları

RF ve mikrodalga radyasyonun insan vücuduna etkileri, geçtiğimiz çeyrek yüzyılda çalışılmaya başlanmıştır. Yeterince yüksek yoğunluktaki RF veya mikrodalga enerjinin bazı etkilere neden olabildiği bilinen bir gerçektir. Son dönemde araştırmalar, düşük seviyelerdeki hayat boyu süren veya uzun süreli maruziyetlerden doğabilecek sağlık etkilerini incelemek yönündedir.

Halen sürdürülmekte olan çalışmalar ile günlük yaşamlarında RF ve MW alanlara yoğun bir şekilde maruz kalan insanların biyolojik

fonksiyonlarının bu alanlara karşı geliştirdikleri cevapların belirlenmesi, olası mekanizmaların açıklanması hedeflenmektedir. Bu konuda yapılan deneysel çalışmaların bir kısmı, insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi mümkün olmayan çalışmalar olduğu için, bu araştırmalarda deney hayvanları (in vivo) ya da laboratuvar şartlarında oluşturulan hücre kültürleri (in vitro) kullanılmaktadır⁶⁴.

RF alan kaynaklarının biyolojik yapılarda oluşturdukları etkiler termal ve non-termal (termal olmayan) olarak sınıflandırılmaktadır:

- **Termal etkiler;** biyolojik dokularda ısı etkisi oluşturacak güçte RF alanların uygulanması sonucunda, ısı artışı nedeniyle oluşan etkilerdir⁶⁵.
- **Termal olmayan etkiler;** dokulara uygulanan RF alanlar ısı etkisi yaratmayacak seviyede olduğu halde, dokuda fizyolojik değişimlere neden oluyorsa, bu etkiler termal olmayan (non-termal) etkiler olarak tanımlanır⁶⁵.

Termal etki mekanizmaları çoğu biyolojik dokunun elektriksel iletkenliğine bağlı olarak RF enerjinin soğurulması nedeniyle meydana gelir. RF elektrik alanları akım oluşturur ve bu da moleküler hareket sonucunda bölgesel sıcaklık artışına neden olur. Ayrıca, su molekülü gibi moleküllerin rotasyonu da önemli bir mekanizmadır. Su, güçlü dipol momentli bir moleküldür. Elektrik alanlar, alanın yönüne göre dipol moment yönünü değiştirirler. Mikrodalga ısıtma etkisi; termal mekanizmalara örnek olarak verilebilir. Mikrodalga ısıtma etkisi, RF alan uygulaması nedeniyle oluşan hızlı sıcaklık değişimi ile termoelektik basınç oluşumuna neden olması şeklinde açıklanabilir. Basınç dalgası yayılımı ise, ses dalgasına neden olur. Diğer bir termal mekanizma da “inci zinciri

etkisi” olarak ifade edilir. Bu mekanizma çok yüksek elektrik alan şiddeti (500 V/m) uygulaması sonucunda kırmızı kan hücrelerinin sıralanması olarak açıklanır.

Diğer RF alan mekanizmaları ise şu şekilde sıralanabilir:

Moleküllerin iyonizasyonu ve uyarılması adı verilen mekanizma, bir molekülü iyonize etmek için gerekli enerjinin 1 eV olduğu esasına dayanır. Ancak, 1 GHz frekanslı RF dalganın enerjisinin 4 μ eV olması nedeniyle bu mekanizmanın RF alanlar için söz konusu olmadığı bazı bilim insanlarınca savunulmaktadır.

Moleküllerin titreşimsel modlarının uyarılması mekanizması ses dalgaları gibi moleküler titreşimlerin uyarılmasına dayanmaktadır. RF alanların biyolojik sistemlere enerji transferinin bir yolu da titreşimsel modlar ile meydana gelir.

Protein konformasyonunda değişim modeli sıcaklık artışına bağlı olarak protein konformasyonunun değişimi mantığına dayanır. Proteinler peptit bağlarıyla bağlı aminoasit zincirlerinden oluşmaktadır. Bohr ve Bohr’a göre proteinin biyolojik özellikleri onun konformasyonuna bağlıdır. Konformasyon sıcaklık artışına bağlı olarak değişir. Bu değişiklikler 1 GHz mertebesinde RF alandaki vibrasyonel modların uyarılması ile oluşur. Bu model RF enerji ile uyarılan modların konformasyonel değişimlere neden olduğunu savunur.

Proteinlere bağlanan ligandlarda değişim modeli şu şekilde açıklanabilir: Ca^{+2} gibi bir ligandın proteine bağlanması onun konformasyonunu ve reseptör fonksiyonunu değiştirir. Bu model; RF enerjinin ligandın bağlanma olasılığını değiştirdiğini savunmaktadır.

Magnetit partiküller ve manyetik alan etkileşimi, beyin gibi bazı dokuların ferromanyetik magnetitler içermesi mantığına dayanır. Bu ferromanyetik partiküller özellikle cep telefonu maruziyeti sırasında etkilenirler. 2 GHz modülasyonlu cep telefonu sinyalinin magnetitlerde torka neden olduğu ve bunun da hücre membranındaki iyon kanallarını aktive ettiği belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise, 900 MHz cep telefonu sinyalinin magnetit içeren bakteriye 8 dakika süreyle uygulanması sonucunda bakteri ölümleri gerçekleşmiştir.

Serbest radikal oluşumu modeli üzerine pek çok çalışma mevcuttur. Serbest radikaller çiftlenmemiş elektronu bulunan iyonlardır. Oldukça reaktif ve kısa ömürlüdürler. Elektromanyetik alan uygulaması ile hücredeki yüksek demir iyonun Fenton reaksiyonu ile tetiklenerek hücrede serbest radikallerin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, başka bir görüşe göre, serbest radikallerin spin tipleri arasındaki geçiş süresini azaltarak; ayrışma olasılıklarını artırır.

Başka bir mekanizma modeli ise; GSM modülasyon frekansı gibi 217 Hz düşük frekanslı elektrik alanların oluşturabileceği akımlara ilişkin modeldir. Pulsu alanların demodülasyonu olarak tanımlanan bu mekanizmada, demodülasyonun etkili olması için biyolojik komponentin dielektrik sabiti veya iletkenliğinin uygulanan E alan altında değişmesi beklenir.

Termoreseptörler, sıcaklığa duyarlı özelleşmiş hücrelerdir. Bu hücreler 0,003 °C'yi algılayabilirler. Deride, beyinde ve omurilikte bulunurlar. Birçok termoreseptör ise deri altında bulunur. Mikrodalgalar'ın; infrared radyasyondan daha derine penetre edebildikleri için, reseptörler üzerinde etkili oldukları bildirilmiştir⁶⁶⁻⁶⁸.

2.3. Kanser Mekanizmaları, Hepatosellüler Karsinoma

Vücudunuz milyarlarca hücreyi içeren canlı ve büyüyen bir sistemdir. Bu hücreler metabolizma, transportasyon (taşıma), salgı, üreme, ve lokomasyon (hareket edebilme gücü) gibi tüm vücut fonksiyonlarını yerine getirirler. Büyüme ve gelişme yeni hücrelerin sayısındaki artışın ve bunların değişik türden dokulara dönüşmesinin sonucu olarak ortaya çıkar. Yeni hücreler hücre bölünmesi (mitoz) süreci sırasında yaratılırlar. Değişik hücre çeşitleri, buna eşlik eden ve hücre farklılaşması denilen bir süreç ile meydana gelirler ve farklılaşma hücrelerin özel fonksiyonlar kazandığı bir süreçtir. Hücre bölünmesi insanların normal büyüme olayı ile ortaya çıkar; hücre farklılaşması normal gelişimin bir parçasıdır⁶⁹.

Ancak kanser ve kanser hücrelerinin biyolojisi farklıdır ve bu farklar kanserin anlaşılması açısından önemlidir⁷⁰. Temelde vücudumuzda üç değişik hücre çeşidi vardır: Statik hücreler (farklılaşmış hücreler), büyüyen hücreler (farklılaşmamış hücreler) ve yenileyen hücreler (bunlara stem=kaynak veya destek görevi gören hücreler de denir ve diğer türden hücreleri ortaya çıkarırlar). Örneğin sinir dokusu hücreleri statiktir (farklılaşmıştır), çünkü bunlar belli bir boyuta ulaştıktan sonra bölünme ve yeni hücreleri üretme yeteneklerini kaybederler. Bu hücreler oldukça farklılaşmıştır ve zarar görmesi veya kaybolması durumunda yerine yenisinin gelmesi mümkün olmaz. Çünkü yeniden üretilemezler⁶⁹.

Vücudun büyüyen (farklılaşmamış) hücreleri de, organ veya doku, normal yetişkin boyutuna ulaştığı zaman büyümeyi durdururlar. Ancak statik ve büyüyen hücreler arasında temel fark şudur: Eğer doku zarar görmüşse veya bir kısmı alınmışsa, büyüyen hücre yeniden harekete geçebilir ve büyüyebilir. Karaciğer, böbrek ve hormon salgılayan bezler bu

türden hücreleri içeren organlardır. Eğer herhangi bir hastalık nedeniyle bu organların herhangi bir parçası zarar görecektse olursa veya ameliyatla alınırsa, organ yeniden depolanmayı yapıp normal veya normale yakın fonksiyonuna kavuşana kadar geriye kalan hücreler bölünmeye ve büyümeye devam edebilirler⁶⁹.

Yenileyen (stem) hücreler ölür ve düzenli aralıklarla yenilenirler. Örneğin cilt, saç ve sindirim sistemi yolunun etrafını saran tabakayı yapan hücreler ile kan eskidikçe ve öldükçe yenilenen hücrelerdir. Bu eskime ve ölme normal süreç sırasında olabildiği gibi herhangi bir yaralanma veya hastalık ile de meydana gelebilir. Bu türde yenileyen hücreler ölen ve ölenlerin yerini almak için gelişen yeni hücreler arasında bir dengeyi korumak için dahili bir mekanizma tarafından kontrol edilirler. Yenileyen hücrelerin büyümenin durması sinyallerine uyma yetenekleri, bu hücrelerin ani büyümelerini, kanser hücrelerinin kontrol altına alınmamış büyümelerinden farklı kılar. Diğer hücre türlerinin aksine, kanser hücrelerinde normal hücrelerde görülen büyümeyi durdurucu kontrol mekanizması yoktur^{71,72}.

Kanser hücreleri bir ölçüde kontrol altına alınmamış stem (yenileyen) hücrelere benzer. Bunlar farklılaşmış veya farklılaşmamış olabilir - ancak herhangi bir sınırlama olmaksızın bölünmeye devam ederler. Çoğalarak komşu hücrelerin yerini alırlar. Kanser hücrelerinin büyümesi besin maddelerini alarak, normal hücrelerin fonksiyonlarını ve büyümesini de etkiler. Kanser hücreleri normal hücrelerden daha hızlı büyümeyizler. Ancak daha uzun süre yaşarlar ve daha hızlı bölünürler. Böylelikle büyüme sürecinde daha büyük kanser hücreleri oranını yaratırlar. Büyümelerini ve olgunlaşmalarını düzenleyemeyen hücrelerin hepsi kanser hücresi değildir. Bazı hücreler hızla bölünür ve tümör denilen kütleleri oluştururlar. Ancak bunlar iyi huyludur. Çünkü bunlar da kötü huylu tümöre dönüşme eğiliminin diğer özelliklerine sahip değildir⁷³.

İncelemelerden çıkan sonuçlara göre kanserlerin birçoğu hücredeki kromozomların yeniden düzenlenmesi ile birlikte görülür. Onkogenler hücrelerin anormal bir şekilde bölünmesine yol açarak kanser gelişiminin başlangıcında rol oynayan özel gen çeşitleridir. Proto-onkogenler ise tüm hücrelerimizde bulunan; hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen proteinleri kodlayan genlerdir. Proto-onkogenler mutasyonlar veya artmış gen ekspresyonu nedeniyle onkogene dönüşebilen, normal genlerdir. Normal hücrelerde proto-onkogenlerin hücre bölünmesi ve hücre farklılaşmasını düzenlemelerinden dolayı sıkı bir kontrol altında olduğu görünür. Bunların ayrıca ameliyat gibi bir olaydan sonra yaralı vücut dokusunu onarmak için gerekli olan hücre büyümesini kontrol ettiği de görülür. Buna ek olarak bunlar organ gelişiminde de rol oynarlar. Tümör supressör genler ise hücre bölünmesinin (siklusunun) baskılanmasından sorumlu genlerdir. Bozuklukları halinde organizma genetik olarak anormal hücreleri yok edemediği için kanser gelişir. Bu genler içinde en önemli gen p53 genidir. Bu genin ürünü olan p53 proteini birçok kompleks aktivitesi olan ve hücre siklusunu baskılayan bir proteindir. İn vitro çalışmalar, kemoterapi ve radyasyonun kanser hücrelerini DNA hasarı yaratarak ve böylece p53'le indüklenen apoptozise yol açarak öldürdüklerini göstermiştir^{74,75}.

Normal hücrelerde proto-onkogen fonksiyonunun sıkı bir kontrolü, kanseri ortaya çıkaran maddeler nedeniyle zayıflayabilir. Örneğin bir proto-onkogen, genetik uzmanlarının nokta değişimi (point mutation) dediği bir süreçle kansere neden olan bir onkogene dönüşebilir. Başka bir değişle; bazı kanserler gen parçacıklarından birinin değişim veya dönüşüm gösterdiği noktada gelişirler. Diğer kanser hücrelerinde, proto-onkogenler DNA daki normal yerlerinden bir başka alana geçiş yapmış ve böylelikle kanser oluşturan (onkogenik) genlere dönüşmüş olabilirler. Bunun yanı sıra bazı kanserleri harekete geçiren virüsler kendi onkogenlerini normal hücrelere enjekte edebilirler. Virüsler ile yerleşmiş

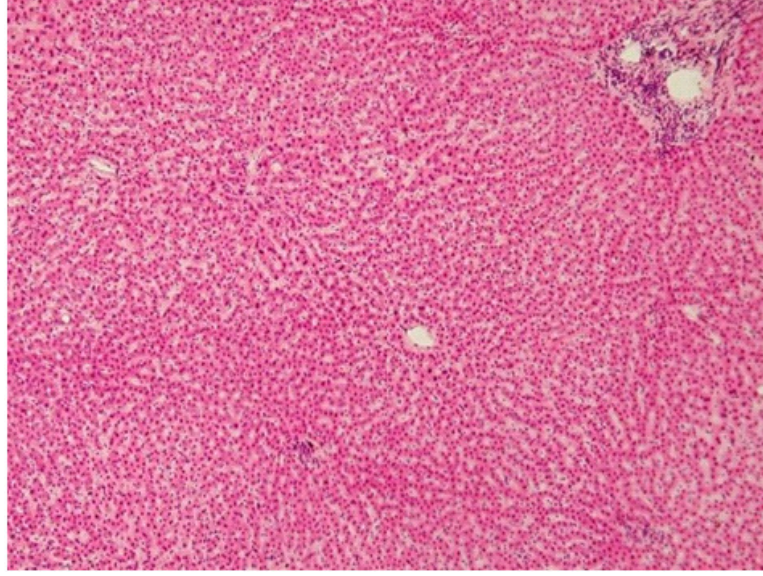
bulunan yeni onkojenler normal hücre işlemleri (süreçleri) tarafından kontrol edilemezler. Böylelikle hücreler kendi faaliyetlerini kontrol edebilme yeteneklerini kaybederler ve anormal bir şekilde bölünürler. Tüm olaylarda, onkojenlerin direktifi ile yapılan proteinler oldukça büyük miktarlarda üretilirler. Sonuçta bu proteinler hücrenin anormal olarak büyümesine ve kansere neden olurlar⁷⁶.

Ancak onkogenler ve bunların protein ürünleri yalnızca bir hücrenin kansere dönüşme eğilimi için meydana gelmesi gereken bir dizi anormallik içerir. Kanser hücrelerinin birçoğunun çalışmalarını anlayabilmemiz ve bunların üremesini durdurma olanaklarımız ilkel düzeydedir. Ancak araştırmalar bizim kanser hakkındaki bilgilerimizi ve kanserin işlemesi hakkındaki bilgilerimizi artırmakta ve aynı zamanda hem kanıtlanmış bulunan, hem de deneysel aşamada olan değişik ve çok sayıda yaklaşımlar, sayısız yaşamı kurtarmaktadır⁷⁶.

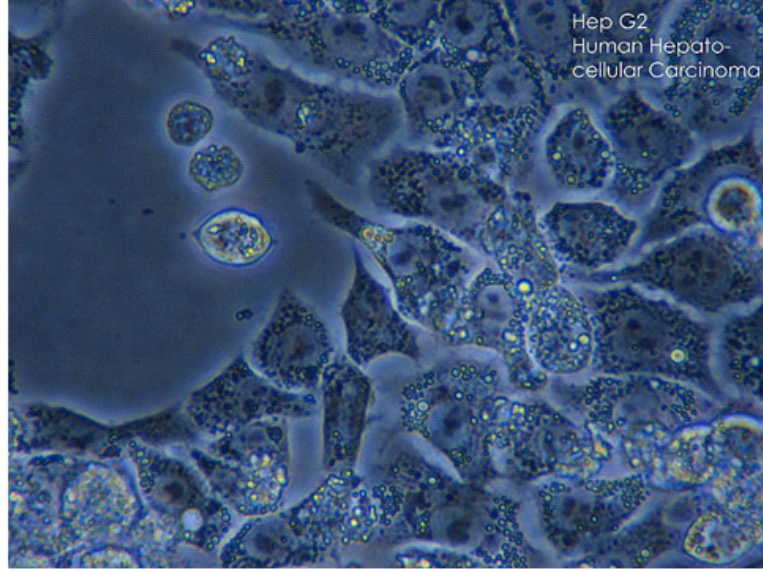
Hepatoma olarak da bilinen Hepatosellüler Karsinom (HCC), karaciğerin en sık görülen primer habis tümörü olup, dünyada en sık görülen kanserler sıralamasında altıncı sırada yer almaktadır. Tüm dünyada, kötü prognozu nedeniyle kansere bağlı ölümlerin üçüncü sırasında yer alan hepatosellüler karsinom için başlıca risk faktörü, etiyolojisine bakılmaksızın, karaciğer sirozu olup; siroz nedeni olarak olguların ortalama %80'inde hepatit B ve C virüsleri saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmaların verilerine göre de hepatit B ve C virüsleri, hepatosellüler karsinom için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır⁷⁷.

Bu çalışmada kullanılan insan karaciğer hepatosellüler karsinom hücre hattı (HepG2) ATCC No. HB-8065 Hep G2 kodlu immortal hücrelerinden türetilmiştir. HepG2 hücre hattı 15 yaşında Amerikalı beyaz

bir erkeğin hepatosellüler karsinom hücrelerinden çoğaltılan ölümsüz hücrelerdir⁷⁸.



Şekil 3: İnsan Karaciğer kesiti⁷⁹



Şekil 4: HepG2 hücreleri⁷⁸

2.4.RF Alanlar ve Kanser Arasındaki İlişki

Günlük yaşamımızın vazgeçilmez bir parçası haline gelen cep telefonlarının kulağa bastırılarak ve beyne çok yakın kullanılıyor olması cep telefonu kullanımı ve artan beyin kanseri vakaları arasında ilişki olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu konunun açığa kavuşturulması amacıyla çok sayıda araştırmacının yanında Avrupa'da farklı içeriklerde bazı büyük proje çalışmaları yapılmaktadır. Bu araştırmaların en kapsamlı olanlarından INTERPHONE çalışması, IARC (Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu) tarafından koordine edilen ve yönetilen bir projedir. Cep telefonu kullanımı ile beyin tümörleri arasındaki ilişkinin incelendiği, özellikle baş ve boyun bölgesindeki kanser oluşumları üzerine kapsamlı epidemiyolojik veri toplayarak, genellikle yüz yüze görüşmelerle yapılan halk temelli vaka-kontrol çalışmasıdır. Araştırmaya 16 merkezde, 9 AB üye devleti (İngiltere, İsveç, Norveç, İtalya, İsrail, Almanya, Fransa, Finlandiya, Danimarka) iştirak etmiş ve Avustralya, Kanada, Japonya ve Yeni Zelanda'da paralel araştırmalar yürütmüşlerdir. Bu çalışmada uzun

süredir cep telefonu kullanmakta olan kişiler ve bölgeler üzerine yoğunlaşmış ve veri toplamak için bilgisayar destekli sorgulamalar yapılmıştır⁸⁰.

Birbirlerinden bağımsız yürütülen bu çalışmalar; tükürük bezi (*parotid gland= Kulak yanındaki tükürük bezi*) tümörleri, menenjiyom (*meningioma=beyin zarı tümörü*), akustik nörom (*acoustic neuroma=işitme sinirinin içkulağa girdiği bölgede gelişen iyi huylu tümör*) veya gliyom (glioma: sinir sistemi kaynaklı beyin veya omurilik tümörü) ilişkileri için yapılmaktadır. Söz konusu çalışma yaklaşık olarak 2600 gliyom, 2300 menenjiyom, 1100 akustik nörom ve 400 tükürük bezi tümörleri ve onların bireysel kontrollerini içermektedir (*2,765 gliyom, 2,425 menenjiyom, 1,121 akustik nörom, 109 tehlikeli tükürük bezi tümör durumu ve 7,658 kontrol gönüllüsü*). Bu çalışmanın, tümörler üzerinde bugüne kadar yapılan, açık farkla en büyük epidemiyolojik çalışma olduğu söylenebilir⁸⁰.

Elde edilen sonuçlara göre, İngiltere'nin bir kısmında ve Kuzey ülkelerinde toplanan verilerin incelenmesiyle; 10 yıl veya daha fazla bir süre cep telefonu kullananlarda başın en çok kullanılan kulak tarafında gliyom tümörü gelişimi için önemli bir risk artışı olduğu kabul edilmiştir⁸¹. Japonya'da yapılan araştırmada kanserli hastalarda beyin tümörleri ve cep telefonu kullanımı arasındaki ilişki tümörün lokalizasyonu ve kafatası içinde soğurulan RF alan, yani tümör içi Özgül Soğurma Oranı (Specific Absorption Rate - SAR) değeri saptanmıştır. Bu çalışma tümör bölgesindeki maksimum RF alan soğurulma miktarının değerlendirilmesi olup 10 saat ve daha fazla cep telefonu kullanımının yüksek SAR değerine sebep olduğu belirtilmiştir⁸².

İngiltere ve Kuzey ülkelerindeki çalışmalarda toplanan veri analizleri, uzun süreli veya yoğun kullanıcıya ilişkin menenjiyom **risk artışı**

olmadığını⁸³, fakat 10 yıl veya daha fazla aralıklı kullanımda kafa bölgesinin yan tarafındaki tümörle ilgili akustik nörom'da önemli bir risk artışı tespit edilmiştir⁸⁴. İsrail'deki çalışma ise; yoğun cep telefonu kullanıcılarına yönelik güvenilir bir rapor sağlamak üzere deneklerle yapılan bir çalışma olup, yoğun cep telefonu kullanımı ve tükürük bezi tümörü riski arasında olası bir bağı belirten sonuçlardır. Çalışmanın sonucuna göre, **yoğun cep telefonu kullanıcılarında Tükürük bezi tümör riskinde artış olduğu rapor edilmiştir**⁸⁵.

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO) Uluslararası Kansere Araştırma Derneği'nin (International Agency for Research on Cancer - IARC) 2011 yılının Mayıs ayında yaptığı açıklama ile RF alanlar insanlarda olası kansinojen olarak sınıflandırılmıştır. Fransa'nın Lyon kentinde yapılan, 14 ülkeden 31 bilim insanının oluşturduğu çalışma grubunun yaptığı toplantıda RF alanlara maruziyetin olası kansinojenik hasarlara yol açabileceği sonucuna varılmıştır. IARC çalışma grubu özellikle çocuklar ve gençler arasında oldukça yaygınlaşan cep telefonu kullanımı sonucunda maruz kalınan RF alanların olası kanser riski artış başta olmak üzere uzun dönem sağlık risklerini arttırabileceği gerçeğine dikkat çekmişlerdir⁸⁶.

Olası sağlık riski değerlendirmelerinde epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra, in vitro ve in vivo çalışmalar özellikle şüpheli kansinojen araştırmalarında biyolojik bilgiye ulaşmakta büyük önem taşımaktadırlar. RF alanların hayvan deneyleri ile hücre kültürlerinde olası kanser etkisi hakkında yapılmış araştırmalar aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir:

2.4.1. Genetik Toksikoloji Çalışmaları

RF alan maruziyetinin kemirgenlerde primer DNA hasarına yol açıp açmadığı Lai ve Singh'in çalışmalarına kadar bilimsel belirsizlik taşıyan bir konuydu^{86,88}. Lai ve Singh (1997), sıçanları; 1.2 W/kg SAR değerindeki puls modülasyonlu (2µs puls, 500 pps) 2450 MHz RF EM alana tüm vücut olarak 2 saat süre ile maruz bırakmış ve bu alana maruz bırakılan sıçanların beyin dokularında DNA hasarı olup olmadığı araştırılmıştır. DNA tek ve çift ipliklerinde kırıkların olduğu tespit edilmiştir. Beyin hücrelerinde oluşan bu etkinin nörodejeneratif hastalıklara ve kansere neden olabileceği sonucuna varılmıştır⁸⁸.

Lai ve Singh 2005 yılında yaptıkları çalışmayla gürültü düzeyindeki manyetik alanların mikrodalga kaynaklı oluşan DNA hasarını baskıladığını göstermişlerdir⁸⁹. Paulraj ve Behari'de 2,45 GHz frekanslı RF alanların in vivo maruziyeti sonucunda, rat beyin hücrelerinde DNA hasarı olduğunu rapor etmişlerdir⁹⁰. Nikolova ve ark (2005), 1,71 GHz frekanslı RF alana 6 saat gibi kısa süreli maruziyetinin geçici de olsa DNA çift sarmalında kırılmaların arttığını saptamışlardır⁹¹. Lixia ve ark hücrelerinde GSM modüli 1800 MHz RF alanların 2 saat süresince uygulaması sonucunda insan lens epitel hücrelerinde DNA hasarı oluştuğunu belirtmişlerdir⁹². Benzer şekilde; düşük seviyeli 1800 MHz RF alanların farklı memeli hücre hatlarında DNA hasarına yol açtığı tespit edilmiştir⁹³.

Tomruk ve ark. ise hamile tavşanlar ve bunların yavrularında yaptıkları çalışmada; 1800 MHz GSM modülasyonlu RF alanların; anne karnında bu alanlara maruz kalan yenidoğan yavruların hem karaciğer DNA baz modifikasyonu (8 hidroksi deoksiguanozin - 8OHdG/dG) miktarlarında hemde malondialdehit (MDA) seviyelerinde, anne karnında bu alanlara maruz kalmayan yavrulara göre farklılık göstermediğini saptamışlardır²⁶. Fakat, aynı maruziyet koşullarının anne ve yetişkin

tavşanların beyin dokularında DNA hasarına ve oksidatif hasara yol açtığı tespit edilmiştir²⁵ Güler ve ark. bu konudaki son çalışmalarında aynı alan değerlerine hem anne karnında hem de 1 aylık oldukları zaman 1 hafta süreyle günde 15 dakika boyunca maruz kalan dişi ve erkek yavruların karaciğer dokularında 8OHdG/dG, MDA ve ferröz iyon oksidasyonu (FOX) seviyeleri incelenmiştir. Araştırma sonucunda, erkek yavrularda değişim gözlenmezken, dişi yavrularda RF alan maruziyeti sonucunda 8OHdG/dG seviyesinde artış saptanmıştır²⁸.

Markova ve ark. (2005), sağlıklı insanlardan alınan kan örneklerini; SAR değeri 37 mW/kg olan 905 MHz ve 915 MHz RF alanlara 1 saat boyunca maruz bırakmış ve farklı frekanslarda uygulanan RF alanların kromatin konformasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır⁹⁴. Ayrıca lenfositlerde tümör baskılayıcı protein olan p53 bağlayıcı protein 1 (53BP1) ve ısı şoku proteini özelliği taşıyan fosforlanmış histon H2AX (gama-H2AX) **DNA çift zincir kırıklarının** oluşum göstergesi olarak incelenmiştir. GSM mobil telefonların frekanslarına bağlı olarak kromatin oluşumunda ve ısı şoku proteinleri üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir⁹⁴.

DNA hasarının yanı sıra; hücrede veya dokuda mikroçekirdek tayini ve kromozomal değişimler genotoksisite testi için kullanılan yöntemlerden biridir. Zotti-Martelli ve ark. (2005) farklı periyod ve farklı güç yoğunluklarında maruz bıraktıkları lenfosit kültürlerinde mikroçekirdek frekansında artış saptamışlardır⁹⁵. Trosic ve ark. (2004) ise, 2.45 GHz RF alanların rat polikromatik normo-kromatik eritrositlerinde mikroçekirdek artışına yol açtığını belirlemişlerdir. Baohong ve ark. (2005) de komet tayin yöntemi ile mitomisin-C saptayarak; 1.8 GHz RF maruziyetin sinerjik etkisi olduğunu bildirmişlerdir⁹⁶.

2.4.2. Gen Ekspresyonu üzerine Çalışmalar

Genotoksisite veya hücrel stres göstergesi olarak RF alanların gen ekspresyonu üzerine etkileri pek çok biyolojik sistemde araştırılmıştır. Düşük seviyedeki RF alanların, özellikle kablosuz telekomünikasyon bandındaki alanların ısı şoku proteinleri (heat-shock proteins - HSP) ve proto-onkogen fos gibi ilk yanıt veren genlerin (Immediate-Early Gene, IEG) ekspresyonunda değişime neden olup olmadığı araştırılmıştır. HSP ve IEG'nin artan ekspresyonu hücrelerin stres altında olduğunun önemli bir göstergesidir⁹⁷. Özellikle merkezi sinir sisteminde IEG ekspresyonu önemlidir çünkü bu gruba giren genler hücre büyümesi (growth), çoğalması (proliferasyonu), farklılaşması (differansiasyon) ve hücrenin programlı ölümü (apoptosis) ile ilgili transkripsiyon faktörleridir⁹⁸.

Goswami ve ark. (1999) 835.62 MHz frekans modüleli sürekli dalga ile 847.74 MHz CDMA (Code Division Multiple Access- Kod Bölme Çoklu Erişim) modüleli RF dalgaların (0.6 W/kg SAR) değişik fazlardaki fare embriyo fibroblastlarında, proto-onkogen ekspresyonunda meydana gelen değişimler incelenmiştir. Çalışmada, hücre bölünmesinde transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerden olan Fos geni ekspresyonunda artış saptamışlardır. Sonuç olarak, RF alanların özel gen ekspresyonlarını etkileyebileceğini vurgulamışlardır⁹⁹. Buttiglione ve ark (2007) kısa süreli 900 MHz RF alan maruziyetinin Egr-1 genini ve hücre regülasyon fonksiyonunu etkilediğini göstermişlerdir¹⁰⁰.

Lee ve ark. (2005) insan promiyelositik lösemi hücrelerini (human HL-60) 2.45 GHz frekanslı 10 W/kg SAR değerindeki RF alanlara maruz bırakmış ve gen ekspresyonunda farklılık gözlemişlerdir¹⁰¹. Ayrıca yazarların 2006 yılında basılan çalışmalarında, insan T-lenfosit Jurkat hücreleri ve rat birincil astrosit hücrelerini; ortalama SAR değeri 2 ya da 20

W/kg olan 1763 MHz RF alanlara 30 dakika ya da 1 saat boyunca maruz bırakılmış ve uygulanan RF alanların ısı şoku proteinlerinin ekspresyonlarında değişime olup olmadığı araştırılmıştır¹⁰². HSp 90, HSp 70 ve HSp 27 ekspresyon seviyelerinde herhangi bir değişim olmadığı tespit edilmiştir¹⁰³.

Belyaev ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı çalışmada 915 MHz frekanslı RF alana maruz bırakılan ratların cerebellum hücrelerinde gen değişimlerine rastlandığı belirtilmiştir¹⁰⁴. Zhao ve ark. (2007) kültüre edilmiş rat nöronlarında RF alanların etkilerini araştırmışlar; 24 saat süresince kesikli (5 dakika açık/ 10 dakika kapalı) maruziyet sonucunda test edilen 1200 gen içinden; 24 tanesinde upregülasyona (Otonom sinir sisteminde nörotransmitter saliverilmesinin kontrolünde postsinaptik regülasyon sırasında fonksiyonel reseptör sayısında artma); 10 tanesinde de downregülasyon (Otonom sinir sisteminde nörotransmitter saliverilmesinin kontrolünde postsinaptik regülasyon sırasında fonksiyonel reseptör sayısında azalma) saptanmıştır¹⁰⁵. Zhadobov ve ark. (2007) ise düşük güç seviyesindeki 60 GHz frekanslı RF alanların insan beyin hücre hattında strese bağlı geni ve ısı şoku proteini ekspresyonunda değişime neden olduğunu tespit etmişlerdir¹⁰⁶.

Shallom ve ark. (2002), ortalama SAR değerleri sırasıyla 1.75 ve 2.5 W/kg olan 915 MHz mikrodalga radyasyona tavuk embriyolarını; 30 dakika süre ile 4 saat boyunca maruz bırakmışlar ve uygulanan alanın HSp 70 seviyesinde oluşturduğu değişimleri araştırmışlardır. HSp 70 seviyesinde maruziyetin 2. saatinde artış olduğu ve maksimum ekspresyonun maruziyetin 3. saatinde gerçekleştiği tespit edilmiştir¹⁰⁷.

Leszczynski ve ark. (2002), kültür ortamında insan endotel hücrelerini, ortalama SAR değeri 2 W/kg olan 900 MHz GSM sinyallerine 1 saat boyunca maruz bırakmış ve uygulanan RF alanın HSp27 ekspresyon seviyelerinde geçici değişimlere neden olduğu tespit edilmiştir¹⁰⁸.

2.4.3. Hücre Fonksiyonu, Canlılığı ve Apoptosis üzerine Çalışmalar

Hücre ölümü, özellikle apoptosis RF maruziyet sonrasında oluşabilir. Farklı hücre hatlarında RF alan kaynaklı apoptosise yönelik bazı in vitro çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar farklı sonuçlara sahiptir ve bu da farklı hücrelerin RF alanlara karşı farklı hassasiyeti olduğunu göstermektedir.

Capri ve ark. (2004) 900 MHz RF radyasyonun günde 1 saat süresince, 3 gün boyunca sağlıklı donörlerden alınan perifer kan mononükleer hücrelerine uygulanmasının hücre çoğalmasında azalmaya neden olduğunu saptamışlardır¹⁰⁹.

Markkenen ve ark. (2004) ise ultraviyole radyasyon ile birlikte uyguladıkları 900 veya 872 MHz frekanslı 0,4 veya 3 W/kg SAR değerindeki RF alanların maya mantarı hücrelerinin ölümüne yol açtığını tespit etmişlerdir¹¹⁰.

Marinelli ve ark. (2004), kültürü yapılmış insan T-lenfoblast lösemi hücre kültürünü; SAR değeri 3.5 mW/kg olan 900 MHz radyofrekans alana 2–48 saat süre ile maruz bırakmış ve uygulanan alan değerinin hücre gelişim oranı ve apoptozis üzerine etkileri araştırmıştır. Kısa süreli maruziyet (2–12 saat) sonrasında DNA kırıklarının meydana geldiği, p53-bağımlı ve bağımsız yollarının erken aktivasyonunun

indüklendiği tespit edilmiştir. Uzun süreli maruziyette (24–48 saat) ise pro-apoptotik sinyallerin, hücre içi (Bcl-2) ve hücre dışı (Ras ve Akt1) sinyallerin dâhil olduğu genlerde aktivasyonunun azaldığı tespit edilmiştir¹¹¹.

Caraglia ve ark. (2005), insan epidermoid kanser hücre kültürünü, SAR değeri 3.6 ± 0.2 mW/g aralığında değişen 1950 MHz MW EM alana 1 ila 3 saat arasında değişen sürelerde maruz bırakmış ve uygulanan MW EM alanın stres bağımlı yolağında HSp70 ve 27 ekspresyonlarındaki artış ile farklılaşmayı indüklediği ve bunun sonucunda apoptozisi engelleyebileceği tespit edilmiştir¹¹².

Merola ve ark. (2006), nöroblastoma hücre kültürlerini; SAR değeri 1W/kg olan GSM modülasyonlu 900 MHz radyofrekans alana 24, 48, 72 saatleri boyunca maruz bırakmış ve değişik sürelerde uygulanan RF EM alanların, nöroblastoma hücrelerinin gelişim ve farklılaşmalarında meydana getirebileceği olası değişimler ve apoptozis olayına etkileri araştırılmıştır. Yetmiş iki saatlik maruziyete kadar RF EM alanların nöroblastoma hücrelerinde meydana gelen bu 3 temel aktivite üzerinde herhangi bir etkiyi indüklediği tespit edilmiştir¹¹³.

Hirose ve ark. (2006), insan gliyoblastoma A172 hücrelerini; SAR değerleri 80, 250 ve 800 mW/kg olan W-CDMA ve SAR değeri 80 mW/kg olan CW 2142.5 MHz radyasyona 24 ve 48 saatlik sürelerle maruz bırakmıştır. Ayrıca, insan fetüs akciğerlerinden elde edilen insan IMR-90 fibroblastları da; SAR değeri 80 mW/kg olan W-CDMA ve CW 2142.5 MHz radyasyona 28 saat süresince maruz bırakılmıştır. Maruz bırakılan hücrelerde apoptozis ve stres faktörleri araştırılmıştır. SAR değeri 800 mW/kg'a kadar olan düşük seviyedeki RF sinyallerinin p53-bağımlı

apoptozisi, DNA hasarını ve diğer stres cevaplarını indüklediği tespit edilmiştir¹¹⁴.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, karaciğer kanseri olan insanların cep telefonu ile konuşmaları sonucunda varolan kanser hücrelerinde oluşabilecek etkileri simüle etmek amacıyla planlandı. Bu amaç doğrultusunda, hepatosellüler karsinom hücrelerine 1 saat, 2 saat, 3 saat ve 4 saat süresince 15 dakikalık sürelerle kesikli olarak 900 MHz ve 1800 MHz dijital GSM-EDGE sinyali uygulandı. Tüm maruziyetler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Biyoelektromanyetik Laboratuvarı RF alan uygulama sistemi ile gerçekleştirildi. Uygulanan RF alanların HepG2 hücre canlılığı ve apoptosiz üzerine etkileri incelendi. Hücre canlılığı ve çoğalması Quickcell hücre çoğalma testi ile incelendi. Maruziyet sonrasında alınan süpernatantda LDH ve glikoz seviyeleri incelendi. Ayrıca, varolan değişimler hücresel boyama teknikleri ile mikroskop altında fotoğraflanarak 4',6'-diaminidino-2-fenilindol (DAPI) boyama yöntemi ile canlı hücre çekirdekleri görüntülendi. Bu amaçla yapılan biyokimyasal deneyler ve mikroskopik görüntülemeler Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.1. Araştırmada Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Radyo Frekans Radyasyon Sistemi

Çalışmada, sinyal jeneratörü olarak R&S®SMBV100A Vektör Sinyal Jeneratörü (Şekil 5) kullanılmıştır. Sinyal jeneratörünün teknik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.



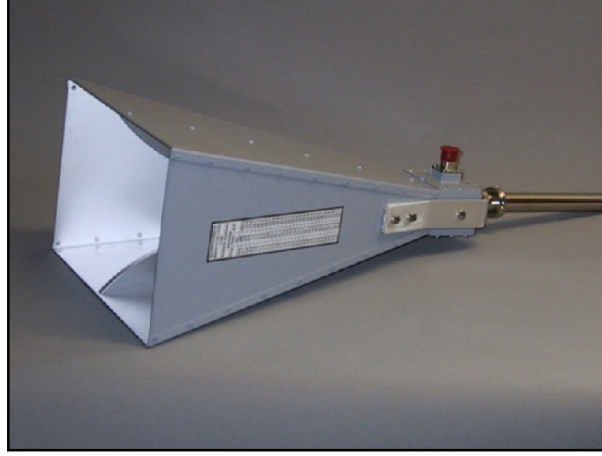
Şekil 5 : R&S®SMBV100A Vektör Sinyal Jeneratörü

Tablo 2: Vektör Sinyal jeneratörü teknik özellikleri

Frekans aralığı	9 kHz to 3.2 GHz
Frekans çözünürlüğü	0.001 Hz
Çıkış gücü	1 MHz $\leq$ f $\leq$ 6 GHz: (–145 dBm) – (+30 dBm) 300 kHz $\leq$ f < 1 MHz: (–145 dBm) – (+18 dBm) 100 kHz $\leq$ f < 300 kHz: (–145 dBm) – (+13 dBm) 9 kHz $\leq$ f < 100 kHz: (–145 dBm) – (+8 dBm)
Güç çözünürlüğü	0.01 dB
Çıkış doğruluğu	200 kHz $\leq$ f $\leq$ 3 GHz : < 0.5 dB f > 3 GHz : < 0.9 dB
Çıkış empedansı	50 Ohm
Modülasyon	AM, FM, Puls, Faz, I/Q

Sistemde alan yayılımı için Schwarzbeck BBHA 9120 L3F horn anten (Double ridged broadband horn antenna, DRHA) (D-96250 Schönaun, Germany) (Şekil 6) kullanılmıştır. Horn antenler, RF alan sinyallerinin doğrultusal olarak gönderilmesi ya da alınması için kullanılan anten tiplerindendir. Basit geometrilere sahip olmaları nedeniyle analizleri, tasarımları ve imal edilmeleri kolay olan bu antenler, diğer antenlere göre

yüksek kazanç verdiklerinden tercih edilmektedir. Horn antene ait teknik özellikler Tablo 3' de verilmiştir.



Şekil 6: Horn Anten

Tablo 3: Horn Antenin Teknik Özellikleri

Frekans aralığı	0.5-2.8 GHz
Anten kazancı	5-14 dBi
Anten faktörü	19-26dB/m
VSWR	<2
Boyutları (en x boy x derinlik)	416 x 240 x 550 mm

Maruziyet için 25 dBm çıkış gücünde, 900 MHz ve 1800 MHz GSM-EDGE dijital modülasyonlu cep telefonu sinyali tipinde RF alanlar kullanıldı. Oluşturulan alanın frekans ve şiddeti R&S®FSH3/6/18 spektrum analizör ile deney süresince kontrol edildi (Şekil 7).



Şekil 7: R&S®FSH3/6/18 spektrum analizör

Radio Frekans Radyasyon Maruziyetinde Kullanılan Cihazlar

1. R&S®SMBV100A Vektör Sinyal Jeneratörü
2. Schwarzbeck BBHA 9120 L3F Horn Anten (0.5-2.8 GHz)
3. Güç Yükseltici
4. Agilent E3633A DC Güç Kaynağı
5. R&S®FSH3/6/18 spektrum analizör
6. Narda EMR 300 Ana Ünitesi ve Tip 26.1 Elektrik Alan Probu;
300 kHz – 40 GHz

Sıcaklık Kontrolünde Kullanılan Aletler

1. Hassas oda termometresi
2. Isı tablası

Kimyasal Çalışmada Kullanılan Cihazlar

1. Su banyosu (Nüve)
2. Saf su cihazı (Millipore Synergy)
3. Spin Santrifuj (Continental Lab Products), soğutmalı santrifuj
(MPW)
4. Otomatik Mikropipetler (10 µl, 100 µl, 1000 µl) ve diğer rutin
laboratuar malzemeleri

5. Mikroskop, invert, trinoküler (Olympus), Klasik ışık mikroskobu (Leica)
6. CO₂ 'li inkübatör (Sanyo)
7. Steril Güvenlik kabini (Holten)
8. ELISA okuyucu (Tecan)
9. Vorteks (Biosan)
10. Hassas terazi (Shimadzu)

***Hücre Kültürünün Hazırlanması*¹¹⁵**

Çalışmada kullanılan Hepatosellüler karsinom hücre hattı olan HepG2 hücreler, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir.

Sıvı azotta bekletilen hücreler, su banyosunda oda sıcaklığına getirildikten sonra, flasklara %10 Fetal Dana Serum (FBS), 50 mg/l Gentamisin sülfat ve 300 mg/l L-glutamin içeren RPMI 1640 Medium (Sigma Aldrich, USA) besi ortamı içerisinde, 37 °C'de %5 CO₂ varlığında hücre kültürü inkübatöründe üretildi. Üretim sırasında kontaminasyonu önlemek amacıyla filtre kapaklı hücre kültürü flaskları kullanıldı. Hücrelerin besi yerleri iki günde bir değiştirilerek ve canlılıkları, çoğalma hızları ve morfolojik yapıları mikroskop ile incelendi.

Yeterli hücre yoğunluğuna sahip flaskların besiyerleri vakumlanarak boşaltıldı. Hücreler bir kez Ca ve Mg tuzları içermeyen steril PBS ile yıkandı. Daha sonra 1: 205 Tripsin-EDTA çözeltisi ile 8-10 dakika 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Yüzeyden ayrılan hücreler trypan mavisi ile boyanıp Neubaer Hemositometri Lamı ile sayıldıktan sonra 1/3 oranında pasajlandı. Bu işlemlerin tamamı hücre kültürü laboratuvarında ve steril güvenlik kabini içerisinde gerçekleştirildi.

Hücrelerin 5 ml besi yeri içerisinde homojen şekilde dağılması için, steril konik tüp içerisinde altüst edildi. Bu hücre süspansiyonundan Neubauer Hemositemetri Lami'nda sayılmak üzere 100 µl örnek alındı. Hemositometrede dört karedeki hücreler sayılıp ortalaması alındı. Elde edilen sayı Dilüsyon etkeni $\times 10^4$ ile çarpılıp 1 ml'deki hücre sayısı (hücre/ml) bulundu. Bu işlem üç kez tekrarlanıp ortalaması alınarak değerlendirildi. Bu işlem hücre sayımının gerekli olduğu tüm aşamalarda uygulandı.

Hücreler hem 96 kuyucuklu düz zeminli, kırılabilir hücre kültürü plaklarında hem de iki bölmeli boyama için uygun olan slaytlarda üretildi (Şekil 8).

8 sıra ve 12 sütundan oluşan bu hücre kültürü plakalarının kırılabilir olması sayesinde her bir sütun, yani 8 kuyucuk plakadan istenildiği takdirde ayrılabilirdi. Her bir kuyucukta 100.000 hücre olacak şekilde üretildikten sonra; plakalar 24 saat karbondioksitli inkübatörde inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikroskop ile hücrelerin durumları kontrol edildikten sonra RF alan maruziyetleri başlatıldı.



Şekil 8: 96 kuyucuklu kırılabilir hücre kültürü plakları (Greiner One, 09100143)

2 bölmeli slaytlar; hücre kültürü deneylerinde boyama yapmak amacıyla kullanılan steril özel slaytlardır (Şekil 9). Bu slaytların özelliği, bölmelerde ayrı uygulamalar yapılarak, boyama prosedürü sonunda plaktan ayrılabilen bölme kısımları ile tek bir slayt halinde inceleme yapılabilmesidir. Bu slaytların her bölümünde 1 milyon hücre olacak şekilde üretildikten sonra; plakalar 24 saat karbondioksitli inkübatörde inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikroskop ile hücrelerin durumları kontrol edildikten sonra RF alan maruziyetleri başlatıldı.



Şekil 9: İki bölmeli hücre kültürü slaytı (Lab-Tek II Chamber Slide 154461)

RF Alan Maruziyet Grupları

Hücre canlılık testleri için hücreler 4 farklı süre boyunca ve iki farklı frekansa RF alana maruz bırakılmıştır. Bu maruziyet gruplarının sham maruziyet ve kontrol grupları da çalışılmıştır. Kontrol grubu; aynı sürede inkubator içerisinde bekletilip; süre sonunda analizleri yapılmıştır. Sham maruziyet gruplarında ise; RF maruziyeti koşulları aynen sağlanmış ancak sinyal jeneratörü kapalı konumdadır. Böylelikle, sham-maruziyet ve kontrol arasında karşılaştırma yapılarak; RF alanlar haricinde, deneyin doğal koşullarında hücreleri etkileyecek başka bir faktör olup olmadığı incelenebilmiştir.

Bu amaçla 4 adet plaka kullanılmıştır. Her bir plaka 4'e bölünerek, her 3 sütun 1 grubun analizleri yapılacak şekilde uygulama yapılması planlanmıştır. İncelenen tüm gruplar aşağıdaki gibidir:

Grup I (Kontrol, 1 saat): Hücreler inkübatör içinde, çoğalmalarına en uygun koşulda 1 saat süresince bekletilmişlerdir.

Grup II (Sham-maruziyet, 1 saat): Hücreler maruziyet sistemi kapalı konumda, yani sinyal jeneratörü OFF konumda iken; 15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde 1 saat süresince uygulama yapılmıştır.

Grup III (900 MHz maruziyet, 1 saat): Hücreler 900 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 1 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Grup IV (1800 MHz maruziyet, 1 saat): Hücreler 1800 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 1 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Grup V (Kontrol, 2 saat): Hücreler inkübatör içinde, çoğalmalarına en uygun koşulda 2 saat süresince bekletilmişlerdir.

Grup VI (Sham-maruziyet, 2 saat): Hücreler maruziyet sistemi kapalı konumda, yani sinyal jeneratörü OFF konumda iken; 15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde 2 saat süresince uygulama yapılmıştır.

Grup VII (900 MHz maruziyet, 2 saat): Hücreler 900 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 2 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Grup VIII (1800 MHz maruziyet, 2 saat): Hücreler 1800 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli

olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 2 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Grup IX (Kontrol, 3 saat): Hücreler inkübatör içinde, çoğalmalarına en uygun koşulda 3 saat süresince bekletilmişlerdir.

Grup X (Sham-maruziyet, 3 saat): Hücreler maruziyet sistemi kapalı konumda, yani sinyal jeneratörü OFF konumda iken; 15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde 3 saat süresince uygulama yapılmıştır.

Grup XI (900 MHz maruziyet, 3 saat): Hücreler 900 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 3 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Grup XII (1800 MHz maruziyet, 3 saat): Hücreler 1800 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 3 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Grup XIII (Kontrol, 4 saat): Hücreler inkübatör içinde, çoğalmalarına en uygun koşulda 4 saat süresince bekletilmişlerdir.

Grup XIV (Sham-maruziyet, 4 saat): Hücreler maruziyet sistemi kapalı konumda, yani sinyal jeneratörü OFF konumda iken; 15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde 4 saat süresince uygulama yapılmıştır.

Grup XV (900 MHz maruziyet, 4 saat): Hücreler 900 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 4 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Grup XVI (1800 MHz maruziyet, 4 saat): Hücreler 1800 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 4 saat süresince maruz bırakılmıştır.

Her maruziyet sonunda kontrol, sham ve maruziyet grupları alınarak hücre canlılığı analizi quickcell testleri ile LDH ile glikoz analizleri yapılmıştır.

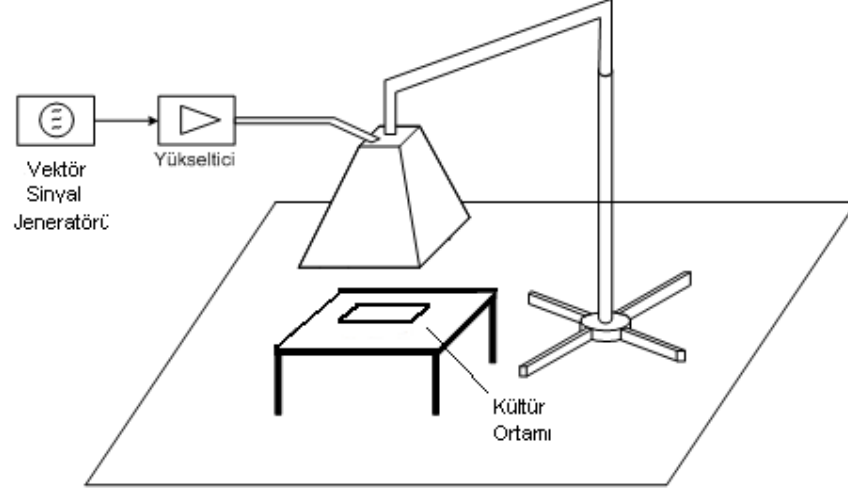
3.2. Yöntem

Çalışmada, hücreler 1 saat, 2 saat, 3 saat ve 4 saat süresince 15 dakikalık sürelerle kesikli olarak 900 MHz ve 1800 MHz dijital GSM-EDGE RF alana maruz bırakıldı. Maruziyet sonrasında hücre canlılığı Quick Cell proliferation testi ile spektrofotometrik olarak saptandı. Hücre canlılığı metabolik aktivite göstergesi olan LDH ve glikoz da hücre süpernatatında kalorimetrik olarak saptandı. Canlı hücre çekirdeklerinin ve DNA'nın görüntülenmesi için de DAPI çekirdek boyama tekniği kullanıldı.

3.2.1. RF Alan Maruziyeti

RF alan uygulaması R&S®SMBV100A Vektör Sinyal Jeneratörü ve Schwarzbeck BBHA 9120 L3F Horn Anten (0.5-2.8 GHz) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm deney sürecinde ortamdaki alan R&S®FSH3/6/18 spektrum analizör ve Narda EMR 300 Ana Ünitesi ve Tip

26.1 Elektrik Alan Probu;300 kHz – 40 GHz ölçüm cihazı kullanılarak saptandı. HepG2 hücreleri 900 MHz ve 1800 MHz GSM-EDGE modüleli RF alana; 15 dakikalık periyodlarla kesikli olarak (15 dakika boyunca maruziyet ortamında; 15 dakika boyunca inkübatörde olacak şekilde) 1 saat, 2 saat, 3 saat ve 4 saat süresince maruz bırakıldı. Hücrelerin maruz kaldığı RF alan değerinin 10 V/m olması ve hücrelerin düzlem dalgaya maruz kalması için maruziyet deneyleri öncesinde öncül ölçüm ve testler yapıldı. Vektör sinyal jeneratörü 900 MHz ve 1800 MHz GSM-EDGE modüleli dalga için en fazla 25 dBm güçte sinyal oluşturabildiği için yükseltici ile bu yükselticiyi besleyen DC güç kaynağı kullanıldı. Uzak alan maruziyeti yapılması için 900 MHz uygulanan gruplar, antenden 40 cm, 1800 MHz uygulanan gruplar ise 20 cm uzağa konularak, hücrelerin olduğu bölgedeki alan değerinin 10 V/m olması sağlandı. Böylelikle farklı frekanslı uygulamalarda aynı E alan değerine maruz bırakılmış oldu (Şekil 10).

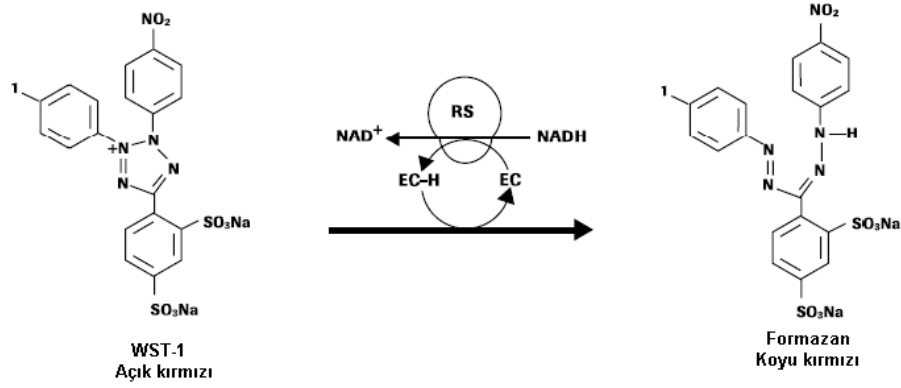


Şekil 10: RF Alan Maruziyet Sistemi

3.2.2. Hücre Canlılığı Analiz Yöntemi

Hücre canlılığı ve proliferasyonunu saptamak amacıyla Quick Cell Proliferation Test Kiti (Biovision, USA) kullanılmıştır. Bu yöntem diğer yöntemlere göre daha yeni, hassas ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir.

Test; tetrazolum tuzu WST-1'in mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesi sonucunda formazana dönüşüp solüsyonun renk değiştirmesi ilkesine dayanır¹¹⁵ (Şekil 11).



Şekil 11: Tetrazolum tuzu WST-1 (4-[3-(4-Iodophenyl)- 2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate) 'in formazana dönüşmesi. EC: Elektron bağlanma reaktifi; RS: mitokondriyel tetrazolum redüktase sistemi

Yaşayan hücre sayısındaki artış, örnekteki mitokondrial dehidrogenaz enzim aktivitesinin artmasının bir sonucudur. Bu enzim aktivitesinin artışı, formazan boyasının artmasına neden olur. Metabolik olarak aktif hücrelerin formazan ile boyanması çok kuyucuklu spektrometrede, ELISA okuyucusu ile 450 nm absorbansta boyalı solüsyonun ölçülmesi ile saptanır.

Quick Cell Proliferation Test Kit kapsamında Kullanılan Kimyasallar:

- Leofilize edilmiş WST-1 ayracı
- Elektron bağlanma reaktifi

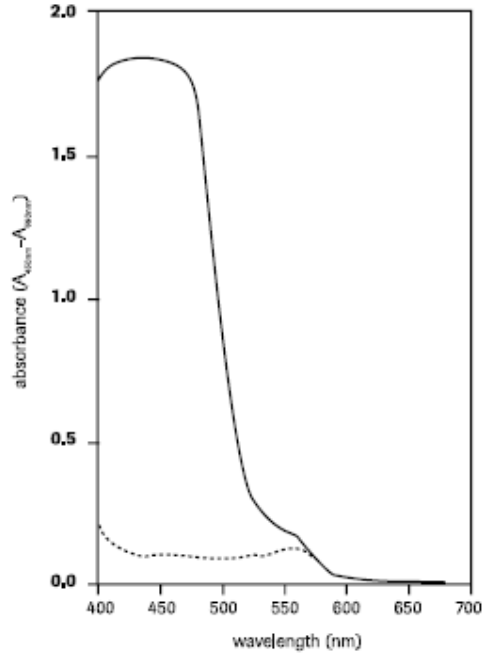
Reaktif Hazırlama ve Saklama

Leofilize edilmiş WST ayracı 5 ml elektron bağlama solusyonunda çözdürüldü. 1 ml solüsyon 96 kuyucuklu plakada test için

yeterli olduğu için solüsyonları alikuot hale getirildi. WST solusyonu ışıktan korunduğu taktirde -20 C de 1 yıl, 4 C de ise 6 ay boyunca tutulabildiği için solusyonlar -20 C de saklandı.

Hücre Canlılık Test Prensibi

HepG2 hücreleri her bir kuyucukta 100.000 hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu kırılabilir hücre kültürü plaklarına ekildi. Bu hücrel plakları 24 saat süresince 37 °C sıcaklıkta ve %5 CO₂ bulunan etüv ortamında inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda, canlılıkları mikroskopda kontrol edilen hücrelere; WST-1/ECS solüsyonundan her bir kuyucuğa 10 µl olacak şekilde eklendi. Hücreler 1 saat süreyle etüvde inkübe edildi. Daha sonra 450 nm absorbans değeriinde ELISA okuyucuda ölçüldü (Şekil 12).



Şekil 12: Quick Cell Proliferation Testi için Absorbans spektrumu, mitokondrial dehidrogenaz aktivitesi sonucunda WST-1 (.....) ve reaksiyon ürünü formazan (——) grafiği.

3.2.3. Laktat dehidrajenaz (LDH) Tayin Yöntemi

LDH seviyesi hücre süpernatantlarında kalorimetrik analiz kiti (TML Medikal, Türkiye) kullanılarak ERBA XL 600 Klinik Analizör ile yapıldı¹¹⁷.LDH'ın kinematik determinasyonu aşağıdaki reaksiyona göre gerçekleşir:



LDH Test Kit kapsamında Kullanılan Kimyasallar:

- 80 mmol/L Tris tamponu, pH 7.20
- 200 mmol/L Sodyum Klorid
- 1.6 mmol/L Pirüvat

- 240 µmol/L NADH

Reaktif Hazırlama ve Saklama

Tris tamponu, sodyum klorid ve piruvat Reaktif 1 ve NADH ise reaktif 2 olarak adlandırılmaktadır. Reaktifler 2-8 °C de saklandığında ve ışıktan korunduğunda, etiketinin üzerinde belirtilen son kullanma tarihine kadar dayanabilmektedirler. Tek reaktifli prosedüre göre 10 hacim reaktif 1 ile 1 hacim reaktif 2 karıştırılır. İki reaktifli prosedürde reaktifler oldukları şekilde kullanılırlar.

LDH Test Prensibi

HepG2 hücreleri her bir kuyucukta 100.000 hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu kırılabilir hücre kültürü plaklarına ekildi. Bu hücre plakları 24 saat süresince 37 °C sıcaklıkta ve %5 CO₂ bulunan etüv ortamında inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda canlılıkları mikroskopda kontrol edilen hücrelere deney protokolü uygulandıktan sonra hücre süpernatantları toplandı. Her bir kuyucuk ayrı ayrı ependorflara alındı. Böylece bir maruziyet grubuna ait 8 ayrı örnek alınmış oldu. Herbir epondorftan 20 µl örnek alınarak küvetlere yerleştirildi. Her bir küvete 1 ml reaktif 1 konuldu ve karıştırıldı. Bir dakika beklendikten sonra 200 µl reaktif 2 konuldu ve tekrar karıştırıldı. Bir dakikalık inkübasyon sonrasında, 340 nm absorbandsda okundu. Optik dansitedeki her 1 dakikadaki değişimi (ΔOD/dak) 3 dakika boyunca ölçüldü.

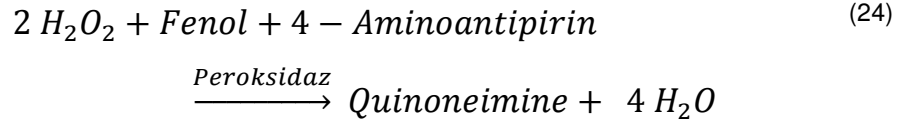
LDH Aktivite Değeri aşağıdaki formüle göre saptandı:

$$\text{Aktivite}(\text{U/L}) = \Delta\text{OD}/_{\text{dak}} \times 8888 \quad (22)$$

OD: Optik Dansite

3.2.4. Glukoz Tayin Yöntemi

Glukoz seviyesi hücre süpernatantlarında kalorimetrik analiz kiti (IBL Medikal, Türkiye) kullanılarak ERBA XL 600 Klinik Analizör ile yapıldı¹⁰⁰¹¹⁸. Glukozun enzimatik tespiti aşağıdaki reaksiyona göre gerçekleşir:



Glukoz Testi Kit kapsamında Kullanılan Kimyasallar:

- 13.8 mmol/L Fosfat tamponu, pH 7.4
- 10 mmol/L Fenol
- 0.3 mmol/L 4-Aminoantipirin
- Glukoz oksidaz ≥ 10000 U/L
- Peroksidaz ≥ 700 U/L

Reaktif Hazırlama ve Saklama

Fosfat tamponu, Fenol, 4-Aminoantipirin, glukoz oksidaz ve peroksidaz reaktiflerin içeriğini oluşturmaktadır. Reaktifler 2-8 C de

saklandığında ve ışıktan korunduğunda, etiketinin üzerinde belirtilen son kullanma tarihine kadar dayanabilmektedirler. Reaktif kullanıma hazırdır.

Glukoz Test Prensibi

HepG2 hücreleri her bir kuyucukta 100.000 hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu kırılabilir hücre kültürü plaklarına ekildi. Bu hücre plakları 24 saat süresince 37 C sıcaklıkta ve %5 CO₂ bulunan etüv ortamında inkübe edildiler. İnkübasyon süresi sonunda canlılıkları mikroskopda kontrol edilen hücrelere deney protokolu uygulandıktan sonra hücre süpernatantları toplandı. Her bir kuyucuk ayrı ayrı ependorflara alındı. Böylece bir maruziyet grubuna ait 8 ayrı örnek alınmış oldu. Görün olduğu küvete 1 mL çalışma reaktifi, 10 µL distile su; standardın olduğu küvete 1 mL çalışma reaktifi ve 10 µL standart; örneklerin olduğu küvete ise 1 mL çalışma reaktifi ile 10 µL örnek konuldu. On dakikalık inkübasyon sonrasında, 500 nm absorbandsda okundu. Ölçüm 30 dakika içinde tamamlandı.

Glukoz Değerleri aşağıdaki formüle göre saptandı:

$$\text{Glukoz (mg/dl)} = \left(\frac{\text{OD}_{\text{örnek}}}{\text{OD}_{\text{standard}}} \right) n \quad (25)$$

n : standart konsantrasyonu

OD: Optik Dansite

3.2.5. DAPI Floresan Maddesi ile Çekirdek Boyama Yöntemi

DAPI, mavi floresan 4',6-diamidino-2-phenylindole nükleik asit boyası çift zincirli DNA'ya (dsDNA) bağlanma eğilimindedir. Başka bir

deyişle, hücre morfolojisindeki değişimler ve apoptosis karakteristiği DAPI ile boyanmış hücrelerde floresan mikroskop altında incelenebilir.

Numuneye özel görüntü veya sinyal almak için floresan mikroskopi yöntemi geliştirilmiştir. Floresan prensip temel seviyedeki (ground state) bir elektronun dışarıdan enerji ile uyarılarak bir üst seviyeye yükseltilmesi ve bu seviyede kararlı olan elektronun tekrar temel seviyeye dönerken özgün bir dalga boyunda ışıma yapması şeklinde özetlenebilir. Eğer uyarı enerjisi bir ışık kaynağıysa buna uyarı (excitation) ışığı, geri dönüşte yayılan ışığa da emisyon (emission) denir.

Floresan boyama, floresan maddelerin (örn. Hoechst boyası, DAPI, propidium iyodür) kullanılmasıyla yapılan bir boyama şeklidir. Floresan boyalar DNA'ya bağlanabildiklerinden hücrenin kromatini dolayısıyla nükleusu görünür hale gelebilir. Floresan sistemler ışık mikroskopuna göre çok daha pahalıdır. Fakat eğer hücre kültürü çalışmasında kullanılırlarsa, canlı hücre ile yaşamayan hücrenin ayırımına olanak tanırırlar. Oysa hematoksilen ya da Giemsa boyamanın kullanıldığı örneklerde hücrelerin tamamı yöntemin prensibi gereği zaten ölmektedirler.

Protokole göre, iki bölmeli slaytların her bölmesinde 1 milyon hücre olacak şekilde üretildikten sonra; plakalar 24 saat karbondioksitli inkübatörde inkübe edildi. Inkübasyon sonrası mikroskop ile hücrelerin durumları kontrol edildikten sonra RF alan maruziyeti başlatıldı. Maruziyet sonrası kontrol, sham ve uygulama yapılan gruplar işlemler için steril güvenlik kabinine alındı. %10 FBS içeren RPMI 1640 Medium kullanılarak üretilen ve uygulama yapılan hücreler 2 kez 1xPBS ile yıkandı. Daha sonra %0,1 Triton X içeren PBS ilave edilerek 10 dk buz üzerinde bekletildi. Hücreler 2 kez 1xPBS ile yıkandıktan sonra 10ug/ml

konsantrasyonda DAPI içeren 1xPBS ile 15dk inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonunda DAPI apire edilerek uzaklaştırıldı ve floresan mikroskop altında 350 nm eksitasyon dalgaboyunda görüntülendi¹¹⁹.

4. BULGULAR

Çalışmada 900 MHz ve 1800 MHz GSM-EDGE modülasyonlu cep telefonu sinyallerinin (10 V/m, uzak alan) HepG2 hücre canlılığında ve hücre çekirdeğinde oluşturduğu değişimler biyokimyasal ve morfolojik olarak incelenmiştir. Hep G2 hücre canlılığı Quick Cell proliferation testi ile spektrofotometrik olarak; metabolik aktivite göstergesi olan süpernatant LDH ve glikoz değerleri de kalorimetrik olarak saptanmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 11.5 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapılmıştır. Tüm grupların istatistiksel farklılıkları için Kruskal-Wallis non parametrik testi kullanılırken, gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ olduğu koşullarda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Hücre canlılığı ve proliferasyonunu, Quick Cell Proliferation Test Kiti (Biovision, USA) kullanılarak ELISA okuyucusu ile 450 nm absorbansta boyalı solüsyonun ölçülmesi ile saptanmıştır. Elde edilen optik dansite değerleri Tablo 4' de ve verilerin istatistiksel değerlendirmeleri ise Tablo 5' de verilmiştir. Hücre canlılığı optik densite değerleri kontrole göre yüzde değişim olarak değerlendirilmiş ve grafiği Şekil 13' de verilmiştir.

Hücre canlılığının bir diğer göstergesi olan laktat dehidrajenaz (LDH) seviyesi hücre süpernatantlarında kalorimetrik analiz kiti (TML Medikal, Türkiye) kullanılarak, ERBA XL 600 Klinik Analizör ile yapılmıştır. HepG2 hücrelerinin süpernatantında saptanan LDH değerleri (IU/L) Tablo 6' da ve verilerin gruplararası karşılaştırılması Tablo 7' de verilmiştir. LDH değerleri grafiksel olarak Şekil 14'de gösterilmiştir.

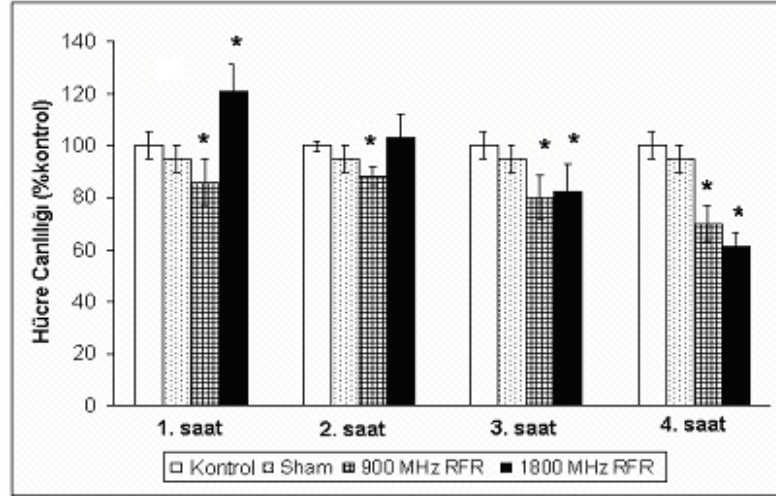
Başka bir metabolik bulgu olarak hücre canlılığını yitirdiğinde, süpernatantında seviyesinin yükselmesi beklenen glukoz değerleri saptandı. Glukoz seviyesi HepG2 hücre süpernatantlarında kalorimetrik analiz kiti (IBL Medikal, Türkiye) kullanılarak, ERBA XL 600 Klinik Analizör ile yapıldı. Glukoz değerleri (mg/dl) Tablo 8’ de ve verilerin gruplararası karşılaştırılması Tablo 9’ da verilmiştir. Glukoz değerleri grafiksel olarak Şekil 15’de gösterilmiştir.

Çalışmada ayrıca hücrelerin morfolojik değişimleri mavi floresan 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) nükleik asit boyası ile floresan mikroskop altında değerlendirilmiştir. Hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanan gruplarda DAPI boyaması ile hücre DNA’sında oluşan değişimler gözlenmiştir. Floresan mikroskop ile çekilen resimler Şekil 16’ da gösterilmektedir.

4.1. Hücre Canlılığı Değişimi Bulguları

Şekil 13’de HepG2 hücre canlılığının kontrol hücrelerine göre yüzde değişim miktarları gösterilmektedir. 1800 MHz RF alana 1 saat süresince 15 dakikalık sürelerle kesikli olarak maruz bırakılan hücrelerde (Grup IV) kontrol (Grup I) ve sham maruziyet (Grup II) gruplarına göre hücre çoğalmasında istatistiksel artış olduğu saptandı ($p<0.05$). 900 MHz RF alana 1 saat, 2 saat, 3 saat ve 4 saat süresince 15 dakikalık sürelerle kesikli olarak maruz bırakılan hücrelerde (Grup III, Grup VII, Grup XI, Grup IV) ise kontrol (Grup I) ve sham maruziyet (Grup II) gruplarına göre hücre canlılığının azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). 1. saat sonundaki artışın aksine, 1800 MHz RF alana daha uzun süreler maruziyet sonucunda, hücre canlılığında azalma gözlenirken bu azalmanın 3 saat ve 4 saat süresince maruz kalan

hücrelerde (Grup XII ve Grup XVI), kontrol ve sham maruziyet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 5).



Şekil 13: Hücre canlılığı optik densite değerleri kontrole göre yüzde değişim grafiği

(* $p < 0,05$).

Tablo 4: HepG2 hücre canlılık testi spektrofotometrik ölçüm sonucu optik densite değerleri

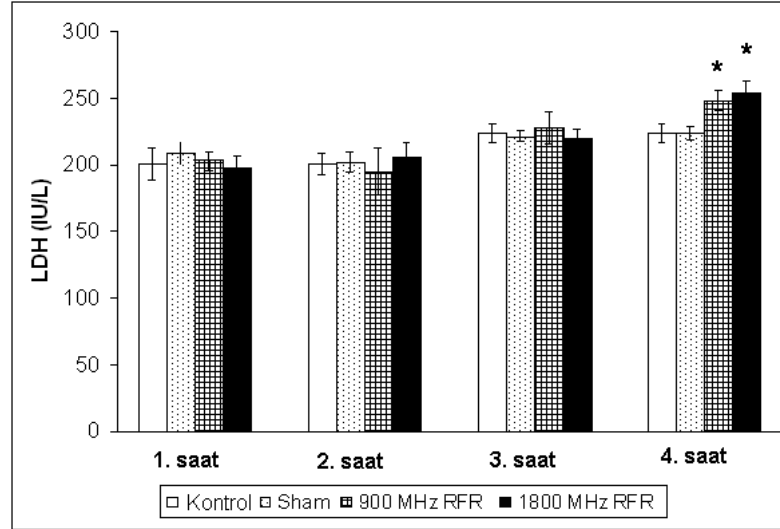
n	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI
1	0,58	0,534	0,445	0,797	0,559	0,584	0,411	0,599	0,579	0,534	0,413	0,445	0,589	0,534	0,386	0,388
2	0,588	0,531	0,456	0,717	0,577	0,528	0,415	0,609	0,588	0,491	0,431	0,507	0,588	0,551	0,402	0,354
3	0,587	0,558	0,57	0,741	0,584	0,52	0,399	0,593	0,588	0,588	0,431	0,445	0,578	0,578	0,389	0,317
4	0,584	0,525	0,523	0,687	0,564	0,505	0,379	0,646	0,586	0,535	0,415	0,457	0,586	0,545	0,436	0,34
5	0,581	0,525	0,524	0,673	0,579	0,577	0,395	0,658	0,579	0,525	0,402	0,609	0,579	0,558	0,388	0,307
6	0,554	0,558	0,477	0,644	0,56	0,584	0,367	0,574	0,567	0,544	0,405	0,472	0,554	0,525	0,386	0,333
7	0,5133	0,569	0,417	0,638	0,576	0,541	0,373	0,521	0,493	0,579	0,375	0,439	0,543	0,589	0,365	0,38
8	0,546	0,554	0,486	0,594	0,583	0,542	0,383	0,498	0,554	0,558	0,366	0,407	0,567	0,544	0,489	0,344
X ±Sd	0,57±0,03	0,54±0,02	0,49±0,05	0,69±0,06	0,57±0,01	0,55±0,03	0,39±0,01	0,59±0,06	0,57±0,03	0,54±0,03	0,41±0,24	0,47±0,06	0,57±0,02	0,53±0,02	0,41±0,04	0,35±0,3

Tablo 5: Hücre canlılığı sonuçlarının gruplararası karşılaştırılması, p değerleri

Gruplar	p değerleri
I-II	0,083
I-III	0,003
I-IV	0,0001
II-III	0,01
II-IV	0,0001
III- IV	0,0001
V-VI	0,161
V-VII	0,0001
V-VIII	0,328
VI-VII	0,0001
VI-VIII	0,130
VII-VIII	0,0001
IX-X	0,130
IX-XI	0,0001
IX-XII	0,015
X-XI	0,0001
X-XII	0,015
XI-XII	0,002
XIII-XIV	0,105
XIII-XV	0,0001
XIII-XVI	0,0001
XXIV-XV	0,0001
XIV-XVI	0,0001
XV-VI	0,0002

4.2. Laktat Dehidrajenaz Değişim Bulguları

Şekil 14’de HepG2 hücre süpernatantında saptanan LDH değerleri gösterilmektedir. 900 MHz ve 1800 MHz RF alana 1 saat, 2 saat, 3 saat süresince 15 dakikalık sürelerle kesikli olarak maruz kalan hücrelerde (Grup III ve IV; Grup VII ve VIII; Grup XI ve XII) kontrollere (Grup I; Grup V; Grup IX; Grup XIII) ve sham maruziyet (Grup II; Grup VI; Grup X; Grup XIV) gruplarına göre istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak, 4 saat süreyle uygulama yapılan gruplarda (Grup XV ve Grup XI); süpernatanta yani hücre dışına çıkan LDH miktarında kontrol ve sham maruziyet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (Tablo 7).



Şekil 14: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan LDH (IU/L) Değerleri (* p<0,05).

Tablo 6: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan LDH (IU/L) Değerleri

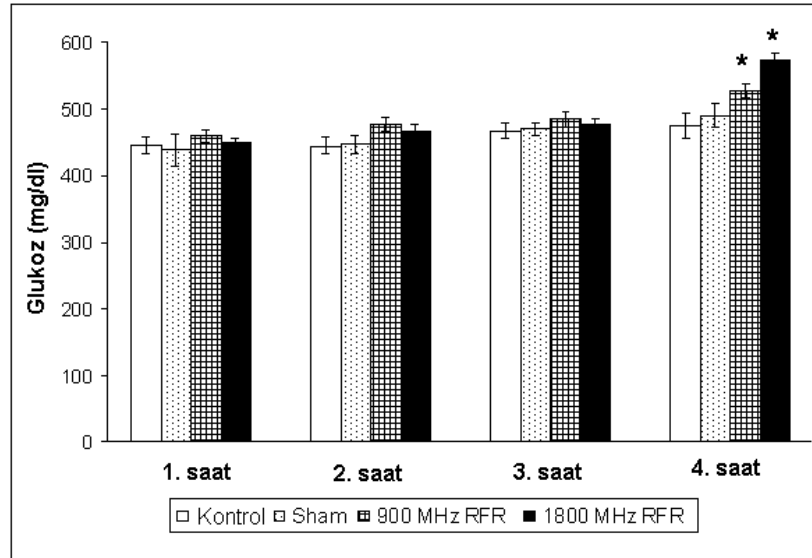
n	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI
1	203	203	197	194	205	205	174	198	236	222	230	221	236	227	251	258
2	200	200	191	198	210	210	204	189	222	223	221	216	222	223	245	269
3	178	210	199	208	206	206	212	204	223	223	212	224	223	220	250	259
4	201	206	208	180	191	190	212	208	223	218	231	222	223	232	235	250
5	210	209	208	204	190	198	176	218	218	216	250	214	218	224	255	247
6	206	225	209	205	198	203	194	218	216	227	224	232	216	218	246	246
7	209	208	203	198	200	203	195	206	223	223	228	220	224	225	248	255
8	203	209	210	195	203	201	195,286	208	227	220	227	208	227	223	257	249
X ±Sd	201,2±10,0	208,8±7,4	203,1±6,9	197,7±8,7	200,4±7,1	202,0±6,0	195,3±14,5	206,1±9,7	223,5±6,1	221,5±3,4	227,9±10,8	219,6±7,2	223,6±6,1	224±4,3	248,4±6,8	254,1±7,7

Tablo 7: LDH sonuçlarının gruplararası karşılaştırılması, p değerleri

Gruplar	p değerleri
I-II	0,161
I-III	0,959
I-IV	0,279
II-III	0,234
II-IV	0,007
III- IV	0,195
V-VI	0,721
V-VII	0,645
V-VIII	0,234
VI-VII	0,442
VI-VIII	0,279
VII-VIII	0,130
IX-X	0,574
IX-XI	0,234
IX-XII	0,234
X-XI	0,065
X-XII	0,442
XI-XII	0,105
XIII-XIV	0,645
XIII-XV	0,0001
XIII-XVI	0,0001
XXIV-XV	0,0001
XIV-XVI	0,0001
XV-VI	0,195

4.3. Glukoz Değişim Bulguları

Şekil 15’de HepG2 hücre süpernatantında saptanan glukoz değerleri gösterilmektedir. 900 MHz ve 1800 MHz RF alana 1 saat, 2 saat, 3 saat süresince 15 dakikalık sürelerle kesikli olarak maruz kalan hücrelerde (Grup III ve IV; Grup VII ve VIII; Grup XI ve XII) kontrollerine (Grup I; Grup V; Grup IX; Grup XIII) ve sham maruziyet (Grup II; Grup VI; Grup X; Grup XIV) gruplarına kıyasla istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak, 4 saat süreyle uygulama yapılan gruplarda (Grup XV ve Grup XI); süpernatanta yani hücre dışına çıkan glukoz miktarında kontrol ve sham maruziyet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (Tablo 9).



Şekil 15: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan Glukoz (mg/dl) Değerleri

(* p<0,05).

Tablo 8: HepG2 Hücre Süpernatantında Saptanan Glukoz (mg/dl) Değerleri

n	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI
1	447,1	392,2	463,6	444,1	453,9	453,9	474,3	467,4	469,5	469,5	490,6	482,5	452,6	516,6	513,7	567,9
2	428,1	428,1	466,4	450,3	442,5	442,5	462,2	457,3	452,6	452,6	475,5	478,8	498,1	498,1	546,9	567,5
3	455,1	455,1	454,4	461,1	419,2	419,1	477,1	434,1	476,3	476,3	505,8	476,4	452,6	495,1	530,5	579,9
4	465,4	465,4	469,4	451,4	446,1	460,9	494,7	462,7	483,5	483,5	475,3	473,4	473,8	473,8	528,5	572
5	444	444,1	446,3	452,6	456,7	456,7	477,5	463,3	470,8	470,8	479,9	479,5	496,4	496,4	523,1	569,9
6	437,8	437,8	465,4	439,4	448,9	448,9	475,2	468,5	452,6	471,1	485,7	488,7	464	464	526,1	592,8
7	445,3	437,2	458,2	448,1	443,3	446,1	476,7	465,3	466,1	470,3	484,1	477,6	475,1	489,8	526,9	573,8
8	445,7	445,7	449,6	447,3	448,3	448,3	476,2	439,9	465,9	465,9	477,6	462	486,7	486,7	522,2	569,7
X ±Sd	446,1±11,0	438,2±21,8	459,2±8,4	449,3±6,4	444,9±11,5	447,1±11,5	476,7±8,8	457,3±13,1	467,2±10,7	470±8,8	484,3±10,2	477,4±7,7	474,9±17,9	490,1±16,0	527,2±9,5	524,2±8,5

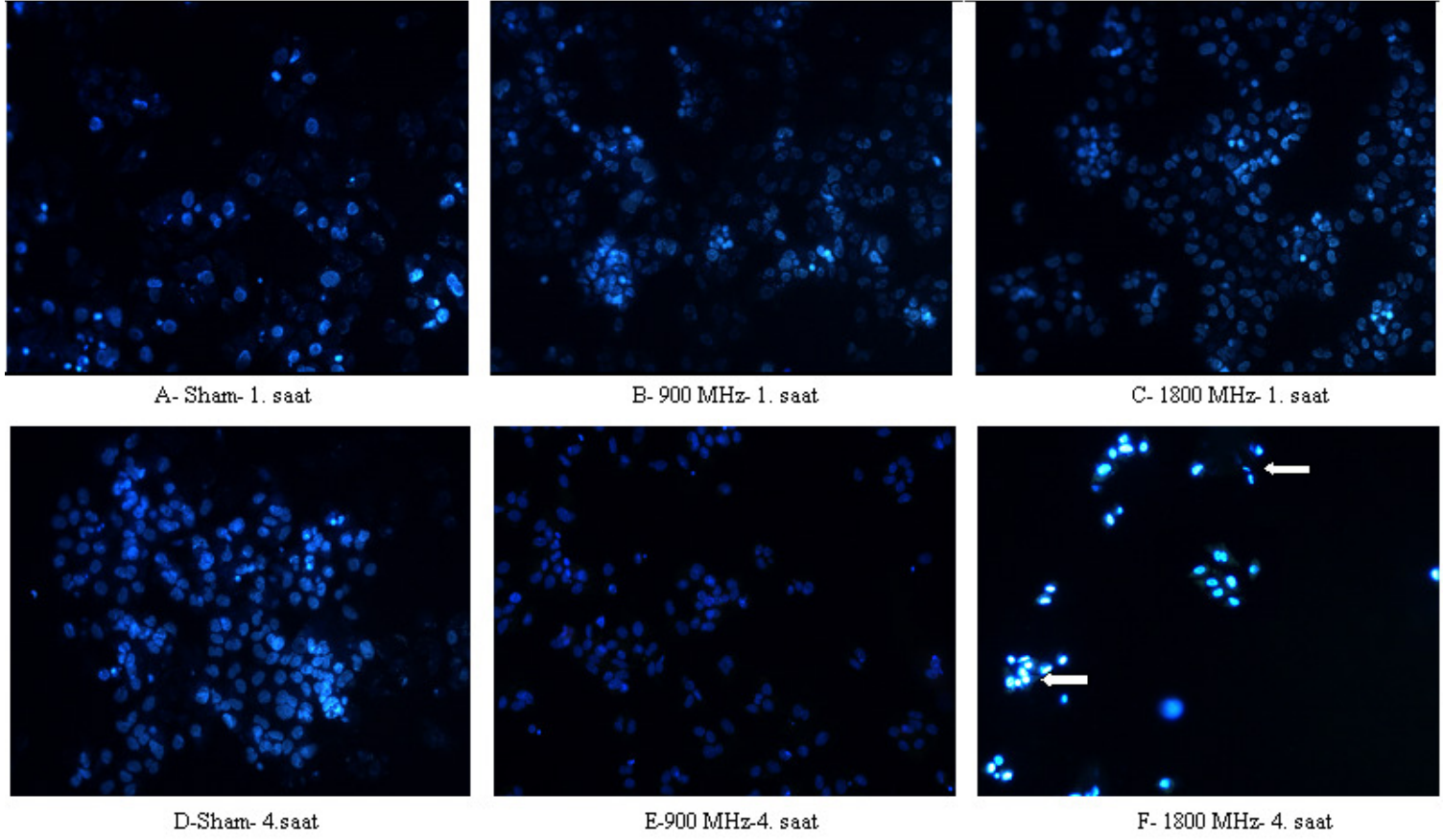
Tablo 9: Glukoz sonuçlarının gruplararası karşılaştırılması, p değerleri

Gruplar	p değerleri
I-II	0,442
I-III	0,015
I-IV	0,328
II-III	0,01
II-IV	0,161
III- IV	0,038
V-VI	0,645
V-VII	0,0001
V-VIII	0,065
VI-VII	0,0001
VI-VIII	0,005
VII-VIII	0,038
IX-X	0,505
IX-XI	0,005
IX-XII	0,05
X-XI	0,005
X-XII	0,65
XI-XII	0,234
XIII-XIV	0,161
XIII-XV	0,0001
XIII-XVI	0,0001
XXIV-XV	0,0001
XIV-XVI	0,0001
XV-VI	0,0001

4.4. Floresan Mikroskopi ile Belirtilen Morfolojik Değişimler

Şekil 16'da DAPI boyama ile floresan mikroskopda görüntülenen Hep G2 hücreleri görülmektedir. Hücre morfolojisindeki değişim ve apoptosis belirteçleri DAPI boyalı hücrelerde floresan mikroskop altında incelendi. DAPI boyalı HepG2 hücreleri 400x büyütme floresan mikroskop altında 340/380 uyarılma kullanılarak incelendi. Şekil 16F'de görülen oklar ile belirtilen uzun dönem apoptosis göstergesi olan DNA fragmentasyonu ve çekirdek yoğunlaşması izlendi.

Şekil 16: DAPI boyaması ile floresan mikroskop altında izlenen HepG2 hücreleri



5. TARTIŞMA

Dünya Kanser Raporunun verilerine göre kanser oranları tüm dünyada yüksek oranda artma eğilimindedir. Rapora göre 2020 yılında kanser oranının %50 artarak, yeni kanser vakalarının 15 milyona ulaşabileceği belirtilmiştir¹²⁰. Artan kanser oranları ve cep telefonu, baz istasyonu gibi insan eliyle üretilen RF alan kaynaklarının artışı arasında ilişki olup olmadığı bilim dünyası kadar halk tarafından da merak edilen konular arasındadır. Bu nedenle WHO 1999 yılında Elektromanyetik Alan projesini başlatmıştır. Projeye 50 ülkeden bu konuda uzman bilim insanları katılmıştır. Türkiye projeye 2001 yılında Gazi Biyofizik ile dahil olmuştur. 2001 yılından beri WHO Elektromanyetik Alan Danışma Kurulu Üyeliğini yürütmektedir.

Günümüzde dünyada özellikle de Avrupa ülkelerinde kanseri anlamak, kansere neden olan ajanları saptamak ve kanseri yenmek için büyük ölçekli projeler başlatılmakta, çalışmalar yapılmaktadır. Cep telefonları benzeri RF alanların kansere yol açıp açmadığı konusunda günümüzde çok uluslu araştırmalar yapılmakta, sonuca ulaşmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışmada kanser ve cep telefonları düzeyindeki RF alanların kanser hücreleri üzerindeki in vitro etkilerini araştırarak, bu alanların kanserli doku üzerindeki etkilerini gözlemlemek hedeflendi. Bu amaçla, 900 MHz ve 1800 MHz frekanslı ve GSM-EDGE dalga modülasyonlu sinyal, 15 dakikalık aralıklarla kesikli olarak 1 saat, 2 saat, 3 saat ve 4 saat süresince primer karaciğer kanser hücreleri olan Hep G2 hücrelerine uygulanmıştır. Uygulama sırasında sinyalin modülasyonu dijital olarak sağlayan vektör sinyal jeneratörü kullanıldı. Her iki frekansta vektör sinyal jeneratörünün çıkış gücü 25 dBm'e ayarlandı. Uygulanan

sinyalin tipi ve şiddetinden emin olmak için deney süresince spektrum analizör ile ölçümler yapıldı.

Hücre kültürü ortamının sıcaklık ile değiştiği göz önüne alınarak, ortamın 37 °C de sabit tutulmasına özen gösterildi. Kontrol gruplarına ait hücreler uygulamalar sırasında devamlı olarak inkübatör içerisinde tutuldu. Ayrıca, RF alanların termal etkileri göz önüne alınarak, hücrelerin maruziyetler sırasında sıcaklıklarının değişip değişmediği öncül deneylerde fiber optik termometre yardımıyla ölçülerek, sıcaklık değişiminin en fazla 0.1 °C olduğu saptandı.

Çalışmada RF alanların HepG2 hücrelerinin canlılık ve çoğalma oranları ile hücre bütünlüğüne etkilerinin aydınlatılması hedeflendi. Hassas bir analiz yapabilmek amacıyla RF alan uygulama gruplarını karşılaştırmak için, her maruziyet dilimine ait hem kontrol, hem de tüm maruziyet koşullarının aynı olduğu ancak RF alanın olmadığı sham maruziyet grupları oluşturuldu. Tüm deney gruplarının hücre canlılık testi spektrofotometrik olarak ELISA okuyucusuyla saptandı. Hücre canlılık testleri sonucunda, 1800 MHz RF alanın 1 saat süreyle 15 dakikalık aralıklarla uygulanmasının hücre canlılığında artışa, yani hücrelerin çoğalmasına katkıda bulunduğu saptandı ($p<0,05$). Buna karşılık, 4 saat sonunda hem 900 MHz hem de 1800 MHz RF alan uygulaması sonrasında HepG2 hücrelerinin canlılıklarında azalma gözlemlendi ($p<0,05$).

Hücre canlılığının, dolayısıyla hücrenin metabolik aktivitesinin göstergesi olan LDH ve glukoz, hücre formunun devam ettiği sürece hücre içinde varlığını sürdürür, ancak hücre formunda bozulma, apoptosiz yada nekroz sonucu hücre ölümü gerçekleştiğinde hücre dışı sıvıya salınır, yani süpernatantta seviyesi yükselir. Bu nedenle, bu çalışmada hücrelerde ölüm olup olmadığını süpernatant LDH ve glukoz

seviyeleri ölçülerek saptandı. LDH ve glukoz seviyeleri hücre süpernatantlarında kalorimetrik analiz kiti kullanılarak klinik analizör ile yapıldı. Tüm deney grupları incelendiğinde, LDH ve glukoz seviyelerinde 1., 2. ve 3. saat sonunda RF alan uygulama gruplarında kontrol ve sham maruziyet gruplarına kıyasla değişim olmadığı saptandı ($p>0,05$). Ancak, 4. saat sonunda hücre dışı sıvısındaki LDH ve glukoz seviyesinin kontrol ve sham maruziyet gruplarına göre hem 900 MHz hem de 1800 MHz RF alan uygulaması sonrasında arttığı saptandı ($p<0,05$). Bu sonuçlar, hücre canlılık testi ile tespit edilen sonuçlar ile uyumlu bulundu. 4. saat sonucunda hücre canlılığında azalma gözlenmişken, LDH ve glukoz seviyesinin bu hücre süpernatantlarında artması beklenen bir sonuçtur.

Araştırmalarda hücreye ilişkin saptanan biyokimyasal verilerin kontrolü, hücrelerin mikroskop altında morfolojik olarak incelenmesi ile mümkündür. Bu inceleme sonucunda RF uygulaması ile hücrede oluşan etki mikroskop altında incelenerek oluşan etkinin sebepleri görsel olarak tanımlanır. Bu çalışmada da, hücre canlılık testi ve süpernatant LDH ve glukoz seviyelerindeki değişimin nedenleri DAPI boyama yöntemi ile floresan mikroskop altında incelenmesiyle hücrede oluşan hasarın nekroz ya da apoptosiz kaynaklı olduğu saptandı. İnceleme sonucunda çok az sayıda nekrotik hücreye rastlanırken, daha çok apoptoza uğramış hücreler gözlemlendi. Ayrıca, DAPI boyamaları ile inceleme sırasında, bazı kısalmış kromotin oluşumları gözlemlendi. Kromatin kısalmasının nekrozdan ziyade, apoptoz sırasında oluştuğu bilinmektedir.

Kanser ve RF alan arasındaki ilişki yirmi yılı aşkın süredir araştırılan bir konudur. Clearly ve ark. (1990a) 2 saat ile 27 saat süreleriyle uygulanan 2450 MHz sürekli RF alanının (50 W/kg) beyin glioma hücrelerinin çoğalmasını artırdığını belirtmişlerdir¹²¹. Ayrıca aynı grubun yaptığı diğer çalışmalarda; aynı maruziyet koşullarında insan lenfositleri ve sitolitik T lenfositlerinde etki olduğu saptanmıştır^{122,123}. Donnellan ve ark.

(1997) ise mast hücre hattı olan RBL-2H3 hücrelerinin 835 MHz RF alana ($8.1 \pm 3 \text{ mW/cm}^2$) 20 dakikalık periyodlarla günde 3 defa, 1 hafta süresince maruz bırakılmasının hücre çoğalmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir¹²⁴. Ancak tüm çalışmalarda sıcaklık kontrol edilmiş olsa da, maruziyet dozimetre değerleri oldukça yüksektir.

RF enerjinin yaygın bir şekilde kullanıldığı iletişim, endüstri ve sağlık alanlarında çalışan veya günlük yaşamlarında bilgisayar, cep telefonu, kablosuz telefonlar, kablosuz internet ve çağrı cihazları gibi teknolojik cihazları kullanan insanlar yoğun bir şekilde RF alanlara maruz kalmaktadır. Günümüze kadar yapılan deneysel (in vivo/ in vitro) çalışmalar göstermiştir ki; mevcut düzenleyici limitlerin altındaki maruziyet koşullarında RF alanlar hücre membran fonksiyonlarında, hücresel iletişimde, hücre metabolizmasında, proto-onkogenlerin aktivasyonunda değişimlere neden olabilir, stres proteinlerinin oluşumuna yol açabilir. Stres proteinlerin oluşumunda tespit edilen artış ve hücre içerisinde meydana gelen geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz değişimler DNA kırıkları, kromozomlarda anormallikler ve hücre ölümlerine neden olmaktadır.

Uluslararası Non-İyonize Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICNIRP), 1998 yılında yayınladığı kılavuzunda, EM alan maruziyetinden kaynaklı ısı artışının neden olabileceği zararlı etkileri önlemek amacıyla özgül soğurma oranı (SAR)'na sınırlamalar getirmiştir. Bu amaçla belirlenen 4W/kg'lık SAR değerinin ICNIRP tarafından sağlık etkisi oluşturabilecek limit değer olarak saptanmıştır. Ancak, gerek sağlıklı hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, gerekse kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalarda bu değerin altında da etki saptandığı rapor edilmiştir. Capri ve ark. (2004) periferik kan mononükleer hücrelerinin 900 MHz GSM sinyaline 3 gün süreyle günde 1 saat boyunca maruz kalmasının hücre canlılığını azalttığını saptamışlardır¹⁰⁹. De Luliis ve ark. (2009) insan

sperminde çalışmış ve 4.3 W/kg SAR değerindeki 1800 MHz RF alan maruziyetinin spermlerin hareketliliğinde ve canlılığında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir¹²⁴. Diem ve ark. (2005) 1800 MHz kesikli ve sürekli RF alanları farklı modülasyon ve SAR değerlerinde insan diploid fibroblast hücreleri ve sıçan granülasa hücrelerinde çalışmış ve non-termal yolaklar sonucunda DNA da hasara yol açtığını belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışma grubu insan periferik kan lenfositlerinde (PBL) sürekli RF alan uygulamasının kromozom kaybına veya kazancına yol açtığını yani en temel somatik mutasyona neden olduğunu vurgulamışlardır⁷⁷⁹³. Palumbo ve ark. (2008) çalışmalarında ise, insan jurkat hücrelerine uygulanan 1.35 W/kg SAR değerinde 900 MHz RF alan uygulaması sonrasında hücrelerde apoptosis saptamışlardır¹²⁵.

Bu çalışmalara ek olarak, araştırmacılar farklı kanser hücre tiplerinde de cep telefonu düzeyinde RF alanların etkilerini çalışmışlardır^{36,111,112,126,127}. Ancak literatür taraması yapıldığında, Hep G2 hücrelerinde cep telefonu modülasyonlu RF alanların termal olmayan etkilerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmadığı görüldü. **Bu açıdan gerçekleştirilen bu çalışma cep telefonu seviyesindeki RF alanların HepG2 kanser hücrelerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışma niteliğindedir.**

Literatürde var olan diğer çalışmaların elektromanyetik alanların kanser üzerine etkisini araştırmayı hedefleyen çalışmalar olduğu görüldü. Kirson ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada düşük güçteki, 100-300 kHz bandındaki değişen elektrik alanların insan ve kemirgenlerdeki tümör gelişimini inhibe ettiği belirtilmiştir¹²⁸. Ayrıca, Hernandez- Bule ve ark. (2004) yüksek frekanslı RF alanların HepG2 hücreleri üzerindeki terapatik etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar 0.57 MHz elektrik akımı ile çalışan kapasitif- rezistif elektrik transfer (CRET) adı verilen non-invaziv elektro-termal terapinin HepG2 hücre siklusu ve hücre çoğalması üzerine etkilerini

araştırmışlardır. Sonuçta non-termal düzeyde CRET benzeri akım uygulamalarının da HepG2 hücrelerinin çoğalmasına engel olduğu, canlılıklarında azalmaya neden olduğu belirtilmiştir¹²⁹.

RF alan etkisiyle kanser hücrelerinin ölüme yönelmesinin nedenlerine ilişkin termal mekanizma yaklaşımlarının yanı sıra, non-termal mekanizmalara yönelik hipotezler de bulunmaktadır. Velizarv ve ark (1999) RF alan uygulaması kaynaklı hücre çoğalmasındaki değişimlerin ısı değişiminden kaynaklı olmadığını, hücre siklusünü etkileyen stres proteinleriyle ilgili olduğunu savunmuştur¹³⁰. Benzer şekilde, Lai ve Singh (2010) elektromanyetik alanlardan kaynaklı hücre hasarında hücrede serbest radikal oluşumunun büyük rol oynadığını ileri sürmektedir. Araştırmacılar bu süreçte Fenton reaksiyonu sonucunda demir iyonunun rol oynadığını belirtmişlerdir. Kanser hücrelerinin fazla sayıda bölünmeleri nedeniyle hücre içine yüksek oranda demir girişi olduğunu vurgulamışlardır¹³¹. Toyokini (2008) ise demiri iki uçlu bir kılıca benzeterek, yüksek oranda demirin normal hücrede reaktif oksijen türlerini arttırdığını belirterek kansere neden olduğunu söylemiştir¹¹⁴. Lai ve Singh (2010) ise, elektromanyetik alan uygulaması ile kanser hücresindeki yüksek demir iyonun Fenton reaksiyonu ile tetiklenerek hücrede serbest radikallerin artması sonucunda kanser hücresinin ölümüne neden olabileceğini savunmaktadırlar¹³².

Hücre hasar mekanizmasının tam olarak anlaşılması için hücre ölümünün ne şekilde olduğunun saptanması önemlidir. Hücre ölümü apoptosiz ya da nekroz adı verilen iki şekilde olabilir. Apoptosiz, hücre kökenli ölüm tipi, yani bir nevi intihar iken, nekroz ise enfeksiyon, toksinler yada travma gibi dış etkenlerden köken alır.

Bu çalışmada hücrede bulunan stabil sitoplazmik enzim olan LDH ile hücre içi enerji kaynağı glukoz plazma membranında oluşan hasar nedeniyle kültür ortamına çıkmaktadır. LDH salınımı her ne kadar doğrudan nekroz göstergesi olmasa da, plazma membran hasarı nekrotik hücrelerin bir göstergesidir ve nekrozu saptamak için kullanılan diğer parametrelerle birlikte bulunabilir. Çalışmada yapılan morfolojik incelemelerde çok az nekrotik hücre saptanırken, daha çok apoptotik hücreler gözlemlendi. Apoptotik hücrelerin in vivo ortama göre, in vitro ortamda fagositoz ile yok edilmesi daha geç olduğu için LDH salınımının nedeni geç apoptotik hücreler olabilir. Ayrıca, DAPI boyamaları ile inceleme sırasında, bazı kısalmış kromatin oluşumları gözlemlenmiştir. Kromatin kısalması; nekrozun aksine apoptosiz oluşumunun söz konusu olduğu durumlarda gerçekleşmektedir.

Apoptosiz, pek çok gelişimsel ve fizyolojik durumlarda hücre sayısını kontrol etmekte önemli bir rolü olmasının yanı sıra, kemoterapi ile indüklenen hücre ölümleri de bu şekilde gerçekleşmektedir. Bu sürecin bozulması tümör oluşumu ya da bazı hastalıkların gelişimi ile ilgili olabilmektedir. Tümör hücrelerinin apoptosize gitmeleri; kötü huylu tümörlerin iyileştirilmesi için temel bir strateji olabilmektedir. Pek çok kemoterapi ilacı, tümör hücrelerinde apoptosizi indükleyerek tümör hücrelerine zarar vermek mantığıyla çalışmaktadır. Belli bir süre RFR uygulamasının da HepG2 hücrelerinde apoptoza neden olduğu bu çalışma ile de gösterilmiştir. Bu uygulama geliştirilerek, klinikte tümör retardasyonu amacıyla kullanılabilir, non-invasiv ve non-thermal bir metod haline getirilebilir. Böylelikle kanser hastalarının karşılaştığı yan etkilerin azaltılması da söz konusu olabilir.

6. SONUÇ

Cep telefonu seviyesindeki RF alanların karaciğer Hepatosellüler Karsinom hücrelerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma niteliğinde olan bu çalışma da; RF alanların HepG2 hücre canlılığına etkilerinin aydınlatılması hedeflendi. Bu amaçla Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan temin edilen HepG2 hücrelerine in vitro koşullarda 1 saat, 2 saat, 3 saat ve 4 saat süresince 15 dakikalık sürelerle kesikli olarak 900 MHz ve 1800 MHz dijital GSM-EDGE sinyali (10 V/m, uzak alan) uygulandı. Hassas bir analiz yapabilmek amacıyla RF alan uygulama gruplarını karşılaştırmak için, her maruziyet dilimine ait hem kontrol, hem de tüm maruziyet koşullarının aynı olduğu ancak RF alanın olmadığı sham maruziyet grupları oluşturuldu. Tüm maruziyetler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Biyoelektromanyetik Laboratuvarı RF alan uygulama sistemi ile gerçekleştirildi. Tüm deney gruplarının hücre canlılığı ve çoğalması Quickcell hücre çoğalma testi ile spektrofotometrik olarak ELISA okuyucusuyla saptandı. Maruziyet sonrasında alınan süpernatantda LDH ve glikoz seviyeleri incelendi. Ayrıca, varolan değişimler hücresel boyama teknikleri ile mikroskop altında fotoğraflanarak 4',6'-diaminidino-2-fenilindol (DAPI) boyama yöntemi ile canlı hücre çekirdekleri görüntülendi. Bu amaçla yapılan biyokimyasal deneyler ve mikroskopik görüntülemeler Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Mikrobiyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Hücre canlılık testleri sonucunda, 1800 MHz RF alanın (10 V/m) bu alana 15 dakikalık aralıklarla 1 saat maruz bırakılan hücrelerin hücre canlılığında artışa neden olduğu, yani hücrelerin çoğalmasına katkıda bulunduğu saptandı ($p<0,05$). Buna karşılık, 4

saat sonunda hem 900 MHz hem de 1800 MHz RF alan uygulaması sonrasında hücrelerin canlılıklarında azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Hücre canlılığının, dolayısıyla hücrenin metabolik aktivitesinin göstergesi olan LDH ve glukoz seviyeleri, hücre formunun devam ettiği sürece hücre içinde varlığını sürdürür. Ancak hücre formunda bozulma, apoptosiz ya da nekroz sonucu hücre ölümü gerçekleştiğinde hücre dışı sıvıda, yani süpernatantta LDH ve glukoz seviyeleri yükselir. Bu nedenle, bu çalışmada hücrelerde ölüm olup olmadığını süpernatant LDH ve glukoz seviyeleri ölçülerek saptandı. LDH ve glukoz seviyeleri hücre süpernatantlarında kalorimetrik analiz kiti kullanılarak klinik analizör ile ölçüldü. Tüm deney grupları incelendiğinde, LDH ve glukoz seviyelerinde 1., 2. ve 3. saat sonunda RF alan uygulama gruplarında kontrol ve sham maruziyet gruplarına kıyasla değişim olmadığı saptandı ($p>0,05$). Ancak, 4. saat sonunda hücre dışı sıvısındaki LDH ve glukozun seviyesinin kontrol ve sham maruziyet gruplarına göre hem 900 MHz hem de 1800 MHz RF alan uygulaması sonrasında arttığı saptandı ($p<0,05$). **Bu sonuçlar, hücre canlılık testi ile tespit edilen sonuçlar ile uyumlu bulundu. 4 saat RF maruziyeti sonucunda hücre canlılığında azalma gözlemlenirken, LDH ve glukoz seviyesinin hücre süpernatantında artması 4 saat RF maruziyetinin karaciğer kanser hücrelerinin hücre canlılığını azalttığının biyokimyasal olarak doğrulanmasıdır.**

Araştırmalarda hücreye ilişkin saptanan biyokimyasal verilerin kontrolü hücrelerin mikroskop altında morfolojik olarak incelenmesi ile mümkündür. Bu inceleme sonucunda RF uygulaması ile hücrede oluşan etki mikroskop altında incelenerek oluşan etkinin sebepleri görsel olarak tanımlanır. Bu çalışmada da, hücre canlılık testi ve süpernatant LDH ve glukoz seviyelerindeki değişimin nedenleri DAPI boyama yöntemi ile floresan mikroskop altında incelenip, hücrede oluşan hasarın nekroz ya da apoptosiz kaynaklı olup olmadığı saptandı. İnceleme sonucunda çok az sayıda nekrotik hücreye rastlanırken, daha çok

apoptoza uğramış hücreler gözlemlendi. Ayrıca, DAPI boyamaları ile inceleme sırasında, bazı kısalmış kromatin oluşumları gözlemlendi. Kromatin kısalmasının, nekrozdan ziyade apoptoz sırasında oluştuğu bilinmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma ile karaciğer kanser hücrelerini 4 saat süre ile RF alana maruz bırakılmasının apoptoza neden olduğu gösterildi.

7.ÖZET

Dünya çapında artan kanser oranları ve cep telefonu, baz istasyonu gibi insan eliyle üretilen RF alan kaynaklarının artışı arasında ilişki olup olmadığı bilim dünyası kadar halk tarafından da merak edilen konular arasındadır. Bu çalışmada, 15 dakikalık aralıklarla, kesikli şekilde uygulanan GSM-EDGE (Global Mobil İletişim Evrimi için Genişletilmiş Veri Aktarım Oranları) modülasyonlu 900 MHz ve 1800 MHz frekanslı RF (Radyo Frekans) alanların (10 V/m, uzak alan) 1 saat, 2 saat, 3 saat ve 4 saat süresinde HepG2 (Hepatosellüler Karsinom) hücrelerinin canlılığına etkisi araştırıldı. Hep G2 hücre canlılığı, tetrazolum tuzu WST-1'in mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesi sonucunda formazana dönüşmesi ilkesine dayanan spektrofotometrik test ile saptandı. Hücre hasarı göstergesi olan LDH ve glukoz seviyesi hücre süpernatantlarında kalorimetrik analiz kiti kullanılarak saptandı. Morfolojik incelemeler mavi floresan 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) nükleik asit boyası ile 400 kat büyütülen floresan mikroskop altında incelendi. Hücre canlılık testleri sonucunda, 1800 MHz RF alanının 1 saat süreyle 15 dakikalık aralıklarla uygulanmasının hücre canlılığında artışa neden olduğu görüldü ($p<0,05$). Buna karşın, 4 saat sonunda hem 900 MHz hem de 1800 MHz RF alan uygulaması sonrasında HepG2 hücrelerinin canlılıklarında azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Supernatant LDH ve glukoz seviyelerinin bu sonuçlar ile uyumlu olarak, 4. saat sonunda istatistiksel olarak arttığı saptandı ($p<0,05$). Morfolojik incelemeler biyokimyasal bulguları doğruladı. 4. saat uygulama sonrasında alınan görüntülerde geç dönem apoptosiz göstergesi olan çekirdek örüntüsünde düzensizlikler saptandı. İlerki çalışmalarda farklı frekans bantlarında RF alanlar kullanılarak, farklı sürelerde uygulamalar yapılarak RF alanların HepG2 kanser hücrelerini yok edici etkisi araştırılacaktır.

Anahtar kelimeler: Cep telefonu, Radyofrekans Alanlar, HepG2, hücre canlılığı, DAPI

8. SUMMARY

It is not just scientists but also the public at large who are concerned about the increasing use of mobile phones. This study aims to investigate the possible adverse effects of intermittent (15 min RF on, 15 min RF off) exposure to Enhanced Data rates for Global System for Mobile Communication Evolution (GSM-EDGE) modulated Radiofrequency Radiation (RFR) in 900 MHz and 1800 MHz frequencies (10 V/m, far field) during four different periods as 1 hour, 2, 3 and 4 hours on the viability of the Hepatocarcinoma cells (Hep G2). Hep G2 cell proliferation was measured by a spectrophotometric assay based on the cleavage of the tetrazolium salt WST-1 by mitochondrial dehydrogenases in viable cells. Cell injury was evaluated by analyzing the levels of lactate dehydrogenase (LDH) and glucose released from lysed cells into the bathing medium. Morphological observation was carried out by 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining using the fluorescence microscopy at 400x magnification. Results showed that the cell viability, correlated with the LDH and glucose levels changed according to the frequency and the duration of RFR exposure. Four-hour-exposure was more effective than the other exposure durations, besides, 1800 MHz RFR had more impact on the cell viability and the injury of Hep G2 than RFR in the frequency of 900 MHz. Morphological observation confirmed these results that most of the cells showed irregular nuclei pattern as a marker of late stage apoptosis via DAPI staining method especially in the 4-hour-exposure of 1800 MHz RFR. Further studies will involve other frequency bands of RFR and longer duration of exposure.

KEYWORDS: *Mobile phone; Radio Frequency Radiation; Hep G2; Cell viability; DAPI*

9. KAYNAKLAR

1. WHO EMF Project [online] [cited 2010 Feb 7]. Available from : URL :<http://www.who.int/peh-emf/about/en/>
2. Guler G, Aricioglu A, Seyhan N. Effects of Static 50 Hz Alternating Electric Fields on Superoxide Dismutase Activity TBARS Levels in Guinea Pigs. *General Physiology Biophysics*, 2006;25:177.
3. Seyhan N, Güler G. Review of In Vivo Static and ELF Electric Fields Studies Performed at Gazi Biophysics Department. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2006; 25:307-323.
4. Guler G, Turkozer Z, Tomruk A, Seyhan N. The protective effects of NacetylLcysteineepigallocatechin3gallate on electric fieldinduced hepatic oxidative stress. *International Journal of Radiation Biology*, 2008;84:669.
5. Türközer Z, Güler G, Seyhan N. Effects of exposure to 50 Hz electric field at different strengths on oxidative stress antioxidant enzyme activities in the brain tissue of guinea pigs. *International Journal of Radiation Biology*, 2008;84:581.
6. Guler G, Turkozer Z, Ozgur E, Tomruk A, Seyhan N, Karasu C. Protein oxidation under the stress of extremely low frequency electric field: Effects of treatment with NAcetylcysteine. *General Physiology Biophysics*, 2009; 28:47.
7. Guler G, Turkozer Z, Ozgur E, Seyhan N. Antioxidants alleviate electric fieldinduced effects on lung tissue based on assays of heme oxygenase1, protein carbonyl content, malondialdehyde, nitric oxide, hydroxyproline. *Science of the Total Environment*, 2009; 407:1326.
8. Seyhan N, Canseven AG, Guler G, Tomruk A, Firlarer A. Cellular enzymatic activity and free radical formation in various tissues under static and ELF electric and magnetic field exposure.. *European Journal of Oncology*, 2010; 5:157-176.
9. Guler G, Turkozer Z, Seyhan N. Electric field effects on Guinea pig serum: The role of free radicals. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2007;26: 207.
10. Canseven AG, Seyhan N, Mirshahidi S, İmir T. Suppression of Natural Killer Cell Activity on *Candida Stellatoidea* by a 50 Hz Magnetic Field. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2006; 25:79-85.
11. 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.

12. Canseven AG, Keskil ZA, Keskil S, Seyhan N. Pentylene tetrazol-induced seizures are not altered by pre- or post-drug exposure to a 50 Hz magnetic field. *International Journal of Radiation Biology*, 2007; 83:231-235.
13. Tohumoglu G, Canseven AG, Çevik A, Seyhan N. Formulation of ELF magnetic fields' effects on melondialdehyde level and myeloperoxidase activity in kidney using genetic programming. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2007; 86:1-9.
14. Canseven A.G., Coşkun S, N. Seyhan. Effects of various extremely low frequency magnetic fields on the free radical processes, natural antioxidant system respiratory burst system activities in the heart liver tissues. *Indian J. Biochem. Biophys.*, 2008; 45:326-331.
15. Coşkun S, Balabanlı B, Canseven AG, Seyhan N. Effects of Continuous and Intermittent Magnetic Fields on Oxidative Parameters In Vivo. *Neurochemical Research*, 2009; 34:238-243.
16. Sirav B, Seyhan N. Blood-brain barrier disruption by continuous-wave radio frequency radiation. *Electromagn Biol Med.* 2009; 28(2):215-22.
17. Seyhan N., Guler G., Canseven A., Sirav B., Ozgur E., Tuysuz M.Z. Investigation on blood-brain barrier permeability and collagen synthesis under radiofrequency radiation exposure and SAR simulations of adult and child head. *Eur J Oncol.* 2010; 5: 319-332.
18. Ozgur E, Guler G, Seyhan N. Mobile phone radiation-induced free radical damage in the liver is inhibited by the antioxidants n-acetyl cysteine and epigallocatechin-gallate, *International Journal of Radiation Biology*, 2010; 86(11):935-45.
19. Kismali G, Ozgur E, Sayiner S, Alpaslan B, Guler G, Seyhan N, Sel T. The Evaluation of Epigallocatechin Gallate and N-Acetylcysteine on Serum Testosterone Levels in Male Guinea Pigs Exposed to Cell Phone Microwave. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2009; 8(6): 1149-1151.
20. Kismali G, Ozgur E, Sayiner S, Alpaslan B, Guler G, Seyhan N, Sel T. The Effects of Epigallocatechin Gallate and N-Acetylcysteine on Mobile Phone-Induced Oxidative Stress in Guinea Pigs. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2009; 8(5): 959-961.
21. Eşmekaya MA, Seyhan N, Ömeroğlu S. Pulse modulated 900 MHz radiation induces hypothyroidism and apoptosis in thyroid cells: a light, electron microscopy and immunohistochemical study. *Int J Radiat Biol.* 2010; 86(12):1106-16.
22. Ozgur E, Guler G. Measurement of Output Radio Frequency Field Generated by Mobile Phones with Applied Sound in Different Strengths & Frequencies. *GU Journal of Science* 2010; 23 (3): 281-286.
23. Sirav B, Seyhan N. Radio frequency radiation (RFR) from TV and radio transmitters at a pilot region in Turkey. *Radiat Prot Dosimetry.* 2009; 136(2):114-7.

24. Sirav B, Tuysuz MZ, Canseven AG, Seyhan N. Evaluation of Non-Ionizing Radiation Around the Dielectric Heaters and Sealers: A Case Report. *Electromagn Biol Med* 2010; 29(4):144-53.
25. Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Seyhan N. The Effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns. *General Physiology and Biophysics* 2010; 29(1): 59-66.
26. Tomruk A, Guler G, Dincel AS. The Influence of 1800 MHz GSM-like signals on hepatic oxidative DNA and lipid damage in nonpregnant, pregnant, and newly born rabbits. *Cell Biochem Biophys* 2010; 56:39–47.
27. Guler G, Ozgur E, Keles H, Tomruk A, Atalay Vural S, Seyhan N. Apoptosis resulted by Radiofrequency Radiation exposure on pregnant rabbits and their infants. *Bulletin Veterinary in Pulawy* 2011;55: 127-134.
28. Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Sahin D, Sepici A, Altan N, Seyhan N. The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in female and male infant rabbits. *International Journal of Radiation Biology* 2011 (*accepted at 30.11.2011*)
29. Muluk NB, Budak GG, Budak B, Apan A, Ozturk GG, Seyhan N. Distortion product otoacoustic emissions in infant, pregnant and non-pregnant adult rabbits: comparison for different stimulus levels. *The Journal of International Advanced Otology* 2011; 7:102-110.
30. 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.
31. 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.
32. Budak GG, Muluk NB, Oztürk GG, Budak B, Apan A, Seyhan N, Sanli C. Effects of GSM-like radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions in pregnant adult rabbits. *Clin Invest Med* 2009;32(2):112-6.
33. Gürer G. Budak, Nuray Bayar Muluk, Bilgehan Budak, Gökür Güler Öztürk, Alpaslan Apan, Nesrin Seyhan, Effects of intrauterine and extrauterine GSM-like radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions in infant female rabbits. *Int Adv Otol* 2009; 5: 209-217.
34. Eşmekaya MA, Aytekin E, Ozgur E, Guler G, Ergun MA, Ömeroğlu S, Seyhan N. Mutagenic and morphologic impacts of 1.8 GHz Radiofrequency Radiation on human peripheral blood lymphocytes (hPBLs) and possible protective role of pre-treatment with Ginkgo

- Biloba (EGb 761). *Science of the Total Environment* 2011; 410:59-64.
35. Cao Y, Zhang W, Lu MX et al. 900-MHz microwave radiation enhances gamma-ray adverse effects on SHG44 cells. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72(11-12):727-32.
 36. Pérez-Castejón C, Pérez-Bruzón RN, Llorente M et al. Exposure to ELF-pulse modulated X band microwaves increases in vitro human astrocytoma cell proliferation. *Histol Histopathol* 2009;24(12):1551-61.
 37. Özten Kandaş N. Apoptosis, Programlı Hücre Ölümü, Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi 2004; 5(1): 7-10.
 38. Halliday D, Resnick R. *Fundamentals of Physics*. 2nd ed. Singapore: John Wiley & Sons Inc; 1981.
 39. Kraus JD. *Electromagnetics*. 4th edition. McGraw-Hill; 1992.
 40. Presman, *Electromagnetic Fields and Life*, New York: Plenum Press; 1970.
 41. Lin JC. *Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems*, Volume 1. New York:Plenum Press; 1994.
 42. Mlichelson SM, Lin JC. *Biological Effects and Health Implications of Radiofrequency Radiation*. Plenum Press: New York;1987.
 43. Suess MJ, Benwell-Morison DA. *Non- Ionizing Radiation Protection*, Second Edition; WHO 1989.
 44. Wilson J, Hawkes JFB. *Optoelectronics*, Prentice Hall: Chambridge;1989.
 45. Gazi Non-iyonizan Radyasyondan Korunma Merkezi (GNRK), 2011, elektronik adresi: <http://www.gnrk.gazi.edu.tr/>
 46. ICNIRP 1998 Standards: Guidelines for Limiting Exposure to Time Varying Electric and Magnetic Fields (Up to 300 GHz), International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, *Health Physics*, 74, 494–522, 1998.
 47. IEEE Standarts: IEEE Standarts for Safety Levels with Respect to Human Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3 kHz to 300 GHz, IEEE Std. C95.1–2005.
 48. Challis LJ. Mechanism for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics supplement* 2005; 7: 98–106.
 49. Sınav Aral B. 900 MHz ve 1800 MHz Radyo Frekans Radyasyonun Kan Beyin Bariyerine Etkisi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi;2008.
 50. Matthes, R. *Non- Ionizing Radiation*, ICNIRP–1/96. Austria: 1996.
 51. Federal Communication Commission [online] [cited 2010 Feb 7]. Available from : URL: www.fcc.gov/oet/rfsafety.
 52. Polk C, Postow E. *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, Second Edition. Florida, USA: CRC Press;1996.

53. Seyhan Atalay N, Karakaş Ü. *Elektromagnetik Kirlilik Sempozyumu* Elektromanyetik Kirlilik Türkiye. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.1999.
54. Ndoumbè Mbonjo Mbonjo H, Streckert J, Bitz A, Hansen V, Glasmachers A, Gencol S, Rozic D. German Research Foundation for Radio Waves. Generic UMTS test signal for RF bioelectromagnetic studies. *Bioelectromagnetics* 2004;25(6):415-25.
55. UMTS Forum, UMTS/IMT-2000 Spectrum, Report No:6, 1999
56. Candan MM. Üçüncü Nesil Mobil Haberleşme Sistemleri için Türkiyede uygulanacak Frekans Bandı, Lisanslar, Servisler, Uygulamalar ve Ülkemizdeki Durumu", Uzmanlık Tezi, Telekomünikasyon Kurumu, 2002.
57. Caputa K. Modeling of Interactions of Electromagnetic Fields with Human Bodies. Doctor of Philosophy. Canada: University of Victoria; 2002
58. Yu Q, Gandhi OP, Aronson M, Wu D. An automated SAR measurement system for compliance testing of personal wireless devices. *IEEE Trans. Electromagnetic Compatibility*. 1999; 41:234-245.
59. Dimbylow PJ, Mann SM. SAR calculations in an anatomically realistic model of the head for mobile communication trancivers at 900 MHz and 1.8 GHz", *Phys Med Biol* 1994; 39: 1537-1553.
60. Gandhi OP, Lazzi G, Furse CM. Electromagnetic absorption in the human head and neck for mobile telephones at 835 and 1900 MHz. *IEEE Trans. Microwave Theory and Techn.* 1996;44: 1884-1897.
61. Taflov A, Hagness SC. *Computational Electrodynamics: The Finite-Difference Time-Domain Method*. 3rd ed. Norwood MA; Artech House:2005.
62. Chou CK, Bassen H, Osepchuk J, Balzano Q, et al. Radio Frequency Elektromagnetic Exposure: Tutorial Review on Experimental Dosimetry. *Bioelectromagnetics* 1996; 17: 195–208
63. Durney CH, Massodi H, Iskander MF. *Radiofrequency Radiation Dosimetry Handbook*. 4 th ed. Utah: (Report TR–85–73) Brooks Air Force Base, TX: USAF School of Aerospace Medicine; 1986.
64. Adair ER, Peterson RC. Biological effects of radio-frequency/ microwave radiation. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 2002; 50(3): 953–961.
65. Elder J. Radiofrequency radiation activities and issues: a 1986 perspective. *Health Phys* 1987; 53: 607–611.
66. Challis LJ. 2005. Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics* 7: 98-106.
67. LIN, J.C.: *Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems*, Volume 1, pp 1-25, New York: Plenum Pres; 1994.
68. LIN, J.C.: *Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems*, Volume 2, pp 129-164, New York: Plenum Pres; 1994.

69. Alberts B, Molecular biology of the cell: Reference edition; Garland Science: 2008.
70. Ruddon RW. Cancer biology, Oxford University Press, 2007,
71. Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. Tr J of Biology 1999; 23:283-292.
72. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267: 1456-1462.
73. Staunton MJ, Gaffney G. Apoptosis. Basic concepts and potential significance in human cancer. Arc Pathol Lab Med 1998; 122:310-319.
74. Stratton M, Campbell P, Futreal A. The cancer genome. Nature 2009; 458:719-724.
75. Hart S. The drama of cellular death. Bioscience 1994; 44:451-455.
76. Tomatır AG. Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü. T Klin J Med Sci 2003; 23 (6), 499-508.
77. Yazıcı O, Bahar K. Hepatosellüler Karsinomda Yeni Tanı ve Tedavi Yöntemleri. Güncel Gastroenteroloji 2008;12(1):47-52.
78. ATTC web sitesi: <http://www.atcc.org/>
79. Karaciğer kesiti: <http://en.wikipedia.org/wiki/Hepatocyte>
80. Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C et al. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population, Eur J Epidemiol. 2007;22(9):647-64. Epub 2007 Jul 18.
81. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker M J, Christensen HC, Feychting M et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. Int. J. Cancer 2007; 120:1769–1775.
82. Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y et al. Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumour: a case-control study. Br J Cancer 2008; 98:652–59.
83. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J et al. Meningioma and mobile phone use – a collaborative case-control study in five North European countries. Int J Epidemiol 2008;37: 1304–13.
84. Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. BMJ. 2006;332(7546):883-7.
85. Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, Cardis E, Deutch Y, Duvdevani S, Zultan A, Novikov I, Freedman L, Wolf M. Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors--a nationwide case-control study. Am J Epidemiol 2008;167(4):457-67.
86. WHO International Agency for Research on Cancer, Press Release 208: IARC Classifies Radiofrequency Electromagnetic Fields as Possibly Carcinogenic to Human, 2011.
87. Lai H, Singh NP. Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. Int. J Radiat Biol 1996; 69: 513–521.

88. Lai H, Singh NP. Melatonin and spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation- induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 446–454.
89. Lai H, Singh N P. Interaction of microwaves and a temporally incoherent magnetic field on single and double DNA strand breaks in rat brain cells. *Electromagnet Biol Med* 2005; 24:23–29.
90. Paulraj R, Behari J. Single strand DNA breaks in rat brain cells exposed to microwave radiation. *Mutat Res* 2006; 596:76–80.
91. Nikolova T, Czyz J, Rolletschek A, Blyszczuk P, Fuchs J, Jovtchev G, Schuderer J, Kuster N, Wobus A M. Electromagnetic fields affect transcript levels of apoptosis-related genes in embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *FASEB J* 2005;19:1686–1688.
92. Lixia S, Yao K, Kaijun W, Deqiang L, Huajun H, Xiangwei G, et al. Effects of 1.8 GHz radiofrequency field on DNA damage and expression of heat shock protein 70 in human lens epithelial cells. *Mutat Res* 2006; 602:135–142.
93. Diem E, Schwarz C, Adlkofer F, Jahn O, Rüdiger H. Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800 MHz) in human fibroblasts and in transformed GFSH-R17 rat granulosa cells in vitro. *Mutat Res* 2005; 583:178–183.
94. Markova E, Hillert L, Malmgren L, Persson BR, Belyaev IY. Microwaves from GSM mobile telephones affect 53BP1 and gamma-H2AX foci in human lymphocytes from hypersensitive and healthy persons. *Environ Health Perspect* 2005;113(9):1172–1177.
95. Zotti-Martelli L, Peccatori M, Maggini V, Ballardin M, Barale R. Individual responsiveness to induction of micronuclei in human lymphocytes after exposure in vitro to 1800 MHz microwave radiation. *Mutat Res* 2005; 582:42–52.
96. Trosic I, Busljeta I, Modlic B. Investigation of the genotoxic effect of microwave irradiation in rat bone marrow cells: In vivo exposure. *Mutagenesis* 2004;19:361–364.
97. Habash RW, Elwood JM, Krewski D, Lotz WG, McNamee JP, Prato FS. Recent advances in research on radiofrequency fields and health: 2004-2007. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009;12(4):250-88
98. Keklikoğlu N. c-fos Gene and Fos Proteins. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35:(1), 46-59
99. Goswami PC, Albee L D, Parsian A J, Baty JD, Moros E G, Pickard, WF et al. Proto-oncogene mRNA levels and activities of multiple transcription factors in C3H 10T 1/2 murine embryonic fibroblasts exposed to 835.62 and 847.74 MHz cellular phone communication frequency radiation. *Radiat Res* 1999; 151:300–309.
100. Buttiglione M, Roca L, Montemurno E, Vitello F, Capozzi V, Cibelli G. Radiofrequency radiation (900MHz) induces Egr-1 gene expression and affects cell-cycle control in human neuroblastoma cells. *Journal of Cellular Physiology* 2007; 213: 759-767.

101. Lee S, Johnson D, Dunbar K, Dong H, Ge X, Kim Y et al. 2.45 GHz radiofrequency fields alter gene expression in cultured human cells. *FEBS Lett* 2005; 579:4829–4836.
102. Lee JS, Huang TQ, Kim TH, Kim JY, Kim HJ, Pack JK et al. Radiofrequency radiation does not induce stress response in human T-lymphocytes and rat primary astrocytes. *Bioelectromagnetics* 2006; 27:578–588.
103. Lee JS, Huang TQ, Lee JJ, Pack JK, Jang JJ, Seo JS. Subchronic exposure of hsp70.1-deficient mice to radiofrequency radiation. *Int J Radiat Biol* 2005; 81:781–792.
104. Belyaev IY, Koch CB, Terenius O, Roxstrom-Lindquist K, Malmgren LO, Sommer HW et al. Exposure of rat brain to 915 MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but no double stranded DNA breaks or effects on chromatin conformation. *Bioelectromagnetics* 2006;27:295–306.
105. Zhao R, Zhang S, Xu Z, Ju L, Lu D, Yao G. Studying gene expression profile of rat neuron exposed to 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields with cDNA microassay. *Toxicology* 2007;235:167–175.
106. Zhadobov M, Sauleau R, Le Coq L, Debure L, Thouroude D, Michel D et al. Low-power millimeter wave radiations do not alter stress-sensitive gene expression of chaperone proteins. *Bioelectromagnetics* 2007; 28:188–196.
107. Shallom JM, Di Carlo AL, Ko D, Penafiel LM, Nakai A, Litovitz TA. Microwave exposure induces HSp 70 and confers protection against hypoxia in chick embryos. *Journal of Cellular Biochemistry* 2002; 86: 490–496.
108. Leszczynski D, Joenväärä S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer– and blood–brain barrier-related effects. *Differentiation* 2002; 70:120–129.
109. Capri M, Scarcella E, Fumelli C et al. In vitro exposure of human lymphocytes to 900 MHz CW and GSM modulated radiofrequency: studies of proliferation, apoptosis and mitochondrial membrane potential. *Radiat Res* 2004; 162(2):211-8.
110. Markkanen A, Penttinen P, Naarala J, Pelkonen J, Sihvonen AP, Juutilainen J. Apoptosis induced by ultraviolet radiation is enhanced by amplitude modulated radiofrequency radiation in mutant yeast cells. *Bioelectromagnetics* 2004; 25:127–133.
111. Marinelli F, La Sala D, Ciccio G, Cattini L, Trimarchi C, Putti S, Zamparelli A, Giuliani L, Tomasetti 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.

112. 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 multichaperone complex in human epidermoid cancer cells. *Journal of Cellular Physiology* 2005; 204: 539–548.
113. Merola P, Marino C, Lovisolo GA, Pinto R, Laconi C, Negroni A. Proliferation and apoptosis in a neuroblastoma cell line exposed to 900 MHz modulated radiofrequency field. *Bioelectromagnetics* 2006; 27: 164–171.
114. Hirose H, Sakuma N, Kaji N, Suhara T, Sekijima M, Nojima T, Miyakoshi J. Phosphorylation and gene expression of p53 are not affected in human cells exposed to 2.1425 GHz band CW or W-CDMA modulated radiation allocated to mobile radio base stations. *Bioelectromagnetics* 2006; 27: 494–504.
115. Kısmalı G. Paraquat ile oluşturulmuş oksidatif stresin HepG2 hücrelerinde apoptozis üzerine etkisinin araştırılması. Doktora. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2009.
116. Berridge MV, Tan AS, McCoy KD, Wang R. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays That Use Tetrazolium Salts. *Biochemica* 1996; 4:15-19.
117. Mathieu M, Artur Y, Aurbry A et al. Recommendations for determining the catalytic concentration of lactate dehydrogenase in human serum at 30°C (document F). *Annales de Biologie Clinique* 1982; 40: 87–164.
118. Burrin JM, Price CP, Measurement of blood glucose. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 237.)
119. Tarnowski BI, Spinale FG, Nicholson JH. DAPI as a useful stain for nuclear quantitation. *Biotech Histochem.* 1991;66(6):297-302.
120. WHO (2003). News Releases, Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020, Available at:<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>
121. Cleary SF, Liu LM, Merchant RE. Glioma proliferation modulated in vitro by isothermal radiofrequency radiation exposure. *Radiat Res* 1990a; 121(1):38-45.
122. Cleary SF, Liu LM, Merchant RE. In vitro lymphocyte proliferation induced by radio-frequency electromagnetic radiation under isothermal conditions. *Bioelectromagnetics* 1990b; 11(1):47-56.
123. Cleary SF, Du Z, Cao G et al. Effect of isothermal radiofrequency radiation on cytolytic T lymphocytes. *FASEB J* 1996; 10(8):913-9.
124. De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One* 2009; 4(7): 1-9.
125. Palumbo R, Brescia F, Capasso D et al. Exposure to 900 MHz radiofrequency radiation induces caspase 3 activation in proliferating human lymphocytes. *Radiat Res* 2008; 170(3):327-34.

126. Franzellitti S, Valbonesi P, Ciancaglini N et al. Transient DNA damage induced by high-frequency electromagnetic fields (GSM 1.8 GHz) in the human trophoblast HTR-8/SVneo cell line evaluated with the alkaline comet assay. *Mutat Res* 2010; 683(1-2):35-42.
127. Gerner C, Haudek V, Schandl U et al. Increased protein synthesis by cells exposed to a 1,800-MHz radio-frequency mobile phone electromagnetic field, detected by proteome profiling. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83(6):691-702.
128. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004;64(9):3288-95.
129. Hernández-Bule ML, Trillo MA, Cid MA et al. In vitro exposure to 0.57-MHz electric currents exerts cytostatic effects in Hep G2 human hepatocarcinoma cells. *Int J Oncol* 2007; 30(3):583-92.
130. Velizarov S, Raskmark P, Kwee S. The effects of radiofrequency fields on cell proliferation are non-thermal. *Bioelectrochem Bioenerg* 1999; 48(1):177-80.
131. Lai HC, Singh NP. Medical Applications of Electromagnetic Fields. *Earth and Environmental Science* 2010;10: 1-7.
132. Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease. *Cancer Sci* 2009;100(1):9-16

11.SPSS ANALİZLERİ

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank
QUICKCEL	kontrol1	8	87,69
	kontrol2	8	92,19
	kontrol3	8	88,44
	kontrol4	8	91,25
	sham1	8	68,69
	sham2	8	72,13
	sham3	8	71,88
	sham4	8	76,19
	900-1	8	47,38
	900-2	8	17,56
	900-3	8	23,00
	900-4	8	21,63
	1800-1	8	123,19
	1800-2	8	97,31
	1800-3	8	47,06
	1800-4	8	6,44
	Total	128	
LDH	kontrol1	8	33,13
	kontrol2	8	28,00
	kontrol3	8	87,31
	kontrol4	8	88,19
	sham1	8	50,81
	sham2	8	31,00
	sham3	8	82,88
	sham4	8	91,13
	900-1	8	35,25
	900-2	8	24,88
	900-3	8	97,00
	900-4	8	118,13
	1800-1	8	23,00
	1800-2	8	42,38
	1800-3	8	77,31
	1800-4	8	121,63
	Total	128	
GLIKOZ	kontrol1	8	24,13
	kontrol2	8	24,25
	kontrol3	8	65,31
	kontrol4	8	75,31
	sham1	8	20,06
	sham2	8	28,50
	sham3	8	70,88
	sham4	8	96,56
	900-1	8	49,00
	900-2	8	82,75
	900-3	8	94,94
	900-4	8	116,38
	1800-1	8	28,63
	1800-2	8	45,25
	1800-3	8	85,56
	1800-4	8	124,50
	Total	128	

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
QUICKCEL	128	,5155	,09440	,31	,80
LDH	128	216,0804	18,63982	174,00	269,00
GLIKOZ	128	473,9945	35,59932	392,20	592,80
GRUP	128	8,5000	4,62789	1,00	16,00

Test Statistics^{a,b}

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Chi-Square	99,521	103,342	102,338
df	15	15	15
Asymp. Sig.	,000	,000	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol1	8	10,56	84,50
	sham1	8	6,44	51,50
	Total	16		
LDH	kontrol1	8	6,81	54,50
	sham1	8	10,19	81,50
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol1	8	9,44	75,50
	sham1	8	7,56	60,50
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	15,500	18,500	24,500
Wilcoxon W	51,500	54,500	60,500
Z	-1,737	-1,429	-,791
Asymp. Sig. (2-tailed)	,082	,153	,429
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,083 ^a	,161 ^a	,442 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol1	8	11,88	95,00
	900-1	8	5,13	41,00
	Total	16		
LDH	kontrol1	8	8,38	67,00
	900-1	8	8,63	69,00
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol1	8	5,69	45,50
	900-1	8	11,31	90,50
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	5,000	31,000	9,500
Wilcoxon W	41,000	67,000	45,500
Z	-2,836	-,106	-2,365
Asymp. Sig. (2-tailed)	,005	,916	,018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003 ^a	,959 ^a	,015 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol1	8	4,50	36,00
	1800-1	8	12,50	100,00
	Total	16		
LDH	kontrol1	8	9,88	79,00
	1800-1	8	7,13	57,00
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol1	8	7,25	58,00
	1800-1	8	9,75	78,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	21,000	22,000
Wilcoxon W	36,000	57,000	58,000
Z	-3,361	-1,157	-1,050
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,247	,294
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,279 ^a	,328 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham1	8	11,50	92,00
	900-1	8	5,50	44,00
	Total	16		
LDH	sham1	8	10,00	80,00
	900-1	8	7,00	56,00
	Total	16		
GLIKOZ	sham1	8	5,56	44,50
	900-1	8	11,44	91,50
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	8,000	20,000	8,500
Wilcoxon W	44,000	56,000	44,500
Z	-2,524	-1,270	-2,470
Asymp. Sig. (2-tailed)	,012	,204	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,010 ^a	,234 ^a	,010 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham1	8	4,50	36,00
	1800-1	8	12,50	100,00
	Total	16		
LDH	sham1	8	11,56	92,50
	1800-1	8	5,44	43,50
	Total	16		
GLIKOZ	sham1	8	6,81	54,50
	1800-1	8	10,19	81,50
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	7,500	18,500
Wilcoxon W	36,000	43,500	54,500
Z	-3,366	-2,579	-1,419
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,010	,156
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,007 ^a	,161 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	900-1	8	4,50	36,00
	1800-1	8	12,50	100,00
	Total	16		
LDH	900-1	8	10,13	81,00
	1800-1	8	6,88	55,00
	Total	16		
GLIKOZ	900-1	8	11,00	88,00
	1800-1	8	6,00	48,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	19,000	12,000
Wilcoxon W	36,000	55,000	48,000
Z	-3,361	-1,370	-2,100
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,171	,036
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,195 ^a	,038 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol2	8	10,25	82,00
	sham2	8	6,75	54,00
	Total	16		
LDH	kontrol2	8	8,06	64,50
	sham2	8	8,94	71,50
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol2	8	7,88	63,00
	sham2	8	9,13	73,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	18,000	28,500	27,000
Wilcoxon W	54,000	64,500	63,000
Z	-1,482	-,370	-,527
Asymp. Sig. (2-tailed)	,138	,711	,598
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,161 ^a	,721 ^a	,645 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol2	8	12,50	100,00
	900-2	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	kontrol2	8	9,13	73,00
	900-2	8	7,88	63,00
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol2	8	4,50	36,00
	900-2	8	12,50	100,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	27,000	,000
Wilcoxon W	36,000	63,000	36,000
Z	-3,366	-,525	-3,361
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,599	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,645 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol2	8	7,25	58,00
	1800-2	8	9,75	78,00
	Total	16		
LDH	kontrol2	8	7,00	56,00
	1800-2	8	10,00	80,00
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol2	8	6,25	50,00
	1800-2	8	10,75	86,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	22,000	20,000	14,000
Wilcoxon W	58,000	56,000	50,000
Z	-1,052	-1,264	-1,890
Asymp. Sig. (2-tailed)	,293	,206	,059
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,328 ^a	,234 ^a	,065 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham2	8	12,50	100,00
	900-2	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	sham2	8	9,50	76,00
	900-2	8	7,50	60,00
	Total	16		
GLIKOZ	sham2	8	4,50	36,00
	900-2	8	12,50	100,00
	Total	16		

Test Statistics^a

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	24,000	,000
Wilcoxon W	36,000	60,000	36,000
Z	-3,363	-,841	-3,361
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,400	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,442 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham2	8	6,63	53,00
	1800-2	8	10,38	83,00
	Total	16		
LDH	sham2	8	7,13	57,00
	1800-2	8	9,88	79,00
	Total	16		
GLIKOZ	sham2	8	6,38	51,00
	1800-2	8	10,63	85,00
	Total	16		

Test Statistics^a

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	17,000	21,000	15,000
Wilcoxon W	53,000	57,000	51,000
Z	-1,576	-1,160	-1,785
Asymp. Sig. (2-tailed)	,115	,246	,074
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,130 ^a	,279 ^a	,083 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	900-2	8	4,50	36,00
	1800-2	8	12,50	100,00
	Total	16		
LDH	900-2	8	6,69	53,50
	1800-2	8	10,31	82,50
	Total	16		
GLIKOZ	900-2	8	11,88	95,00
	1800-2	8	5,13	41,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	17,500	5,000
Wilcoxon W	36,000	53,500	41,000
Z	-3,361	-1,527	-2,836
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,127	,005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,130 ^a	,003 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol3	8	10,38	83,00
	sham3	8	6,63	53,00
	Total	16		
LDH	kontrol3	8	9,19	73,50
	sham3	8	7,81	62,50
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol3	8	7,69	61,50
	sham3	8	9,31	74,50
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	17,000	26,500	25,500
Wilcoxon W	53,000	62,500	61,500
Z	-1,585	-,595	-,687
Asymp. Sig. (2-tailed)	,113	,552	,492
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,130 ^a	,574 ^a	,505 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol3	8	12,50	100,00
	900-3	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	kontrol3	8	7,06	56,50
	900-3	8	9,94	79,50
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol3	8	5,25	42,00
	900-3	8	11,75	94,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	20,500	6,000
Wilcoxon W	36,000	56,500	42,000
Z	-3,368	-1,212	-2,733
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,225	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,234 ^a	,005 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham3	8	12,50	100,00
	900-3	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	sham3	8	6,31	50,50
	900-3	8	10,69	85,50
	Total	16		
GLIKOZ	sham3	8	5,25	42,00
	900-3	8	11,75	94,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	14,500	6,000
Wilcoxon W	36,000	50,500	42,000
Z	-3,363	-1,845	-2,731
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,065	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,065 ^a	,005 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham3	8	11,38	91,00
	1800-3	8	5,63	45,00
	Total	16		
LDH	sham3	8	9,44	75,50
	1800-3	8	7,56	60,50
	Total	16		
GLIKOZ	sham3	8	6,25	50,00
	1800-3	8	10,75	86,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	9,000	24,500	14,000
Wilcoxon W	45,000	60,500	50,000
Z	-2,417	-,792	-1,890
Asymp. Sig. (2-tailed)	,016	,429	,059
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,015 ^a	,442 ^a	,065 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	900-3	8	5,00	40,00
	1800-3	8	12,00	96,00
	Total	16		
LDH	900-3	8	10,50	84,00
	1800-3	8	6,50	52,00
	Total	16		
GLIKOZ	900-3	8	9,94	79,50
	1800-3	8	7,06	56,50
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	4,000	16,000	20,500
Wilcoxon W	40,000	52,000	56,500
Z	-2,945	-1,683	-1,209
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003	,092	,227
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^a	,105 ^a	,234 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol4	8	10,50	84,00
	sham4	8	6,50	52,00
	Total	16		
LDH	kontrol4	8	7,94	63,50
	sham4	8	9,06	72,50
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol4	8	6,81	54,50
	sham4	8	10,19	81,50
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	16,000	27,500	18,500
Wilcoxon W	52,000	63,500	54,500
Z	-1,683	-,477	-1,424
Asymp. Sig. (2-tailed)	,092	,633	,154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,105 ^a	,645 ^a	,161 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol4	8	12,50	100,00
	900-4	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	kontrol4	8	4,63	37,00
	900-4	8	12,38	99,00
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol4	8	4,50	36,00
	900-4	8	12,50	100,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	1,000	,000
Wilcoxon W	36,000	37,000	36,000
Z	-3,363	-3,258	-3,363
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,001	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	kontrol4	8	12,50	100,00
	1800-4	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	kontrol4	8	4,50	36,00
	1800-4	8	12,50	100,00
	Total	16		
GLIKOZ	kontrol4	8	4,50	36,00
	1800-4	8	12,50	100,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	,000	,000
Wilcoxon W	36,000	36,000	36,000
Z	-3,361	-3,363	-3,363
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,001	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham4	8	12,50	100,00
	900-4	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	sham4	8	4,50	36,00
	900-4	8	12,50	100,00
	Total	16		
GLIKOZ	sham4	8	4,63	37,00
	900-4	8	12,38	99,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	,000	1,000
Wilcoxon W	36,000	36,000	37,000
Z	-3,363	-3,363	-3,256
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,001	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	sham4	8	12,50	100,00
	1800-4	8	4,50	36,00
	Total	16		
LDH	sham4	8	4,50	36,00
	1800-4	8	12,50	100,00
	Total	16		
GLIKOZ	sham4	8	4,50	36,00
	1800-4	8	12,50	100,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	,000	,000	,000
Wilcoxon W	36,000	36,000	36,000
Z	-3,361	-3,363	-3,361
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,001	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
QUICKCEL	900-4	8	11,94	95,50
	1800-4	8	5,06	40,50
	Total	16		
LDH	900-4	8	6,94	55,50
	1800-4	8	10,06	80,50
	Total	16		
GLIKOZ	900-4	8	4,50	36,00
	1800-4	8	12,50	100,00
	Total	16		

Test Statistics^b

	QUICKCEL	LDH	GLIKOZ
Mann-Whitney U	4,500	19,500	,000
Wilcoxon W	40,500	55,500	36,000
Z	-2,892	-1,316	-3,361
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004	,188	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^a	,195 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUP

12. ÖZGEÇMİŞ

Araş. Gör. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY
Gazi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırma Görevlisi

İletişim

Adres : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 5. Kat No: 525, 06500 Beşevler / ANKARA
Tel : 0312 2024602
Skr. : 0312 2024601
Fax : 0312 2129023
e-posta : elcinozgur@gazi.edu.tr
web : www.biyofizik.gazi.edu.tr , www.gnrk.gazi.edu.tr , www.emk.gazi.edu.tr

Eğitim

Derece	Bölüm	Üniversite	Yıl
Doktora	Biyofizik Abd.	Gazi Üniversitesi	2006-Halen
Yüksek Lisans	Biyofizik Abd.	Gazi Üniversitesi	2003-2006
Lisans	Fizik Bölümü	ODTÜ	1997-2002

Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Danışmanı: Cep Telefonu Radyasyonunun Farklı Frekans-Şiddetteki Ses ile Değişimi ve Doku Hidroksiprolin Seviyesine Etkisi / Yrd. Doç.Dr. Gökür GÜLER, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak, 2006, Ankara, TÜRKİYE

Görevler

Görev	Görev Yeri	Yıl
Araştırma Görevlisi	GUTF, Biyofizik Abd.	2005 – Halen
Merkez Çalışanı	GNRK	2004- 2005

Araştırma Konuları

- Canlı sistemlere uygulamaya yönelik RF (Radyo Frekans) Alan sisteminin tasarımı, oluşturulması, uygulamaya konulması ve Dozimetri
- Kollagen sentezi ve dizilimi, radikal oluşumu, vitaminler, enzimler, yapısal ve morfolojik farklılaşmalar,
- Hidroksiprolin miktar tayini: Stegemann-Stalder, Jamall-V.N. Finell ve TS ISO 3496 Hidroksiprolin Tayin Yöntemleri
- Non-iyonizan radyasyon standartları (ICNIRP, IEEE, FCC, Cenelec, İtalya, Kanada ve Çin)
- Hamile hayvan, fetüs ve yeni doğanlarda RF (Radyo Frekans) Alan etkilerinin araştırılması
- 0-300 GHz Frekans Bandındaki Non-Iyonizan Radyasyon Kaynakları ve Bu Kaynakların Ölçümü ve Sağlık Etkileri Açısından Değerlendirilmesi

Projeler

- Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi : TF.01/2010-62 : GSM-EDGE Modülasyonlu Radyo Frekans Alanların Hepatosellüler Karsinom Hücrelerine Etkileri” projesi devam etmektedir.
- Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi : TF.01/2010-14 : "Radyo Frekans Alanın Biyolojik Etki Mekanizmaları: Hamile ve Yeni Doğan Tavşanların Dokularında Reaktif Oksijen Ürünleri ve Apoptozis” projesi devam etmektedir.

- Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi : TF.01/2005-07 : "Radyo Frekans Alanların Hamile ve Yeni Doğan Tavşanların Göz Dokusuna Etkileri" projesi tamamlandı.

Uluslararası Makaleler

1. Kismali G, **Ozgur E**, Güler G, Akcay A, Sel T, Seyhan N. The influence of 1800 MHz GSM-like signals on blood chemistry and oxidative stress in non-pregnant and pregnant rabbits. International Journal of Radiation Biology, 2011 (*Basım aşamasında*)
2. Guler G, Tomruk A, **Ozgur E**, Sahin D, Sepici A, Altan N, Seyhan N. The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in female and male infant rabbits. International Journal of Radiation Biology, 2011 (*Basım aşamasında*).
3. Esmekaya MA, Aytekin E, **Ozgur E**, Güler G, Ergun MA, Ömeroğlu S, Seyhan N. Mutagenic and morphologic impacts of 1.8 GHz Radiofrequency Radiation on human peripheral blood lymphocytes (hPBLs) and possible protective role of pre-treatment with Ginkgo Biloba (EGb 761). Science of Total Environment, 2011, doi:10.1016/j.scitotenv.2011.09.036
4. Guler G, **Ozgur E**, Keles H, Tomruk A, Atalay Vural S, Seyhan N. Apoptosis resulted by Radiofrequency Radiation exposure on pregnant rabbits and their infants, Bulletin Veterinary in Pulawy, 2010,55, 127-134.
5. Seyhan N., Guler G., Canseven A., Sirav B., **Ozgur E.**, Tuysuz M.Z. Investigation on blood-brain barrier permeability and collagen synthesis under radiofrequency radiation exposure and SAR simulations of adult and child head. Eur. J. Oncol. 2010; 5, 319-332.
6. **Ozgur E**, Guler G, Seyhan N. Mobile phone radiation-induced free radical damage in the liver is inhibited by the antioxidants n-acetyl cysteine and epigallocatechin-gallate. International Journal of Radiation Biology, 2010, 86(11):935-45.
7. Guler G, Tomruk A, **Ozgur E**, Seyhan N. The Effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns, General Physiology and Biophysics, 2010, 29(1), 59-66.
8. Guler G, Turkozer Z, **Ozgur E**, Seyhan N. Antioxidants alleviate electric field-induced effects on lung tissue based on assays of heme oxygenase-1, protein carbonyl content, malondialdehyde, nitric oxide, and hydroxyproline. Science of the Total Environment, 2009, 407, 1326 – 1332.
9. Guler G, Turkozer Z, **Ozgur E**, Tomruk A, Seyhan N, Karasu C. Protein oxidation under the stress of extremely low frequency electric field: Effects of treatment with N-Acetylcysteine. General Physiology and Biophysics, 2009, 28(1):47-55.
10. Kismali G, **Ozgur E**, Sayiner S, Alpaslan B, Guler G, Seyhan N, Sel T. The Evaluation of Epigallocatechin Gallate and N-Acetylcysteine on Serum Testosterone Levels in Male Guinea Pigs Expose to Cell Phone Microwave. Journal of Animal and Veterinary Advances, 2009, 8(6), 1149-1151.
11. Kismali G, **Ozgur E**, Sayiner S, Alpaslan B, Guler G, Seyhan N, Sel T. The Effects of Epigallocatechin Gallate and N-Acetylcysteine on Mobile Phone-Induced Oxidative Stress in Guinea Pigs. Journal of Animal and Veterinary Advances, 2009, 8(5), 959-61.

Ulusal Makaleler

1. **Ozgur E**, Guler G, Measurement of Output Radio Frequency Field Generated by Mobile Phones with Applied Sound in Different Strengths & Frequencies. GU Journal of Science, 2010, 23 (3), 281-286.

Uluslararası Bildiriler / Tam Metin Basılanlar

- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N. Regenerative Effects of (-)-epigallocatechin-gallate Against Hepatic Oxidative Stress Resulted by Mobile Phone Exposure. 11th

Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing, Ljubljana, Slovenia, June 26-30,2007, pp 214-217.

- **Ozgur E.**, Güler G., Analysis of Speaking and Non-Speaking Emission of External Electric Field via Applied Tones in Different Strengths & Frequencies to Mobile Phone in Different Periods of The Day. Edited Conference Proceedings, International EMF Conference 2007: Electromagnetic Fields, Bioeffects Research, Medical Applications, And Standards Harmonization, Kuala Lumpur, MALAYSIA, 4-6 June 2007, P 85-89 (**Sözlü sunum**, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı Yurt dışı bilimsel etkinliklere katılma desteği programı bursu ile katılım).
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N., The Role Of N-Acetyl Cysteine On Antioxidant Enzyme Levels And Oxidative Stress Against Mobile Phone Radiation. Edited Conference Proceedings, International EMF Conference 2007: Electromagnetic Fields, Bioeffects Research, Medical Applications, And Standards Harmonization, Kuala Lumpur, MALAYSIA, 4-6 June 2007, P 121-124.
- **Ozgur E.**, Güler G., Variation of RFR via Applied Human Voice and Pure Tone in Different Strengths & Frequencies to Mobile Phone, Proceedings, Vol. II., ISBN: 960-233-173-9. Editor: P. Kostarakis (Proceedings of the 4th International Workshop on Biological Effects of EMFs, Crete, Greece, 16-20.10 2006). pp: 467-474. (**Sözlü sunum**, Kongre burslusu olarak katılım)
- **Ozgur E.**, Güler G., No Effect of 1800 MHz RFR to Collagen Synthesis to Guinea Pig Liver Tissue, Proceedings, Vol. II., ISBN: 960-233-173-9. Editor: P. Kostarakis (Proceedings of the 4th International Workshop on Biological Effects of EMFs, Crete, Greece, 16-20.10 2006). pp: 1110-1113.
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan,N., Effects Of Electromagnetic Field from Power Lines on the Oxidant and Antioxidant Levels in Guinea pigs, Proceedings, Editors: Leitgeb, N., Cech, R., Schröttner, J., Schmied, P. (Proceedings of the International Conference and COST 281 Workshop on Emerging EMF Technologies, Potential Sensitive Groups and Health, Graz, Austria, April, 20 - 21 2006) (**Sözlü sunum**, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı Yurt dışı bilimsel etkinliklere katılma desteği programı bursu ile katılım)

Uluslararası Bildiriler / Özeti Basılanlar

- **Ozgur E.**, Güler G., Tomruk A., Keles H., Atalay Vural S., Seyhan N., "Mobile Phone Exposure Causes Cell Death in Pregnant Rabbits and Their Infants", 7th European Workshop on Cell Death, Tisvildeleje, Denmark, June 27th- July 2nd 2010.
- **Ozgur E.**, Tomruk A., Güler G., Seyhan N., "Exposure to GSM 1800 MHz Radiofrequency Radiation Induces Apoptosis in the Tissues of Pregnant Rabbits", The 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress Brochure" Diyarbakır, Turkey, October 5-9, 2009.
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N., "Oxidative and Nitrosative Stress in guinea pigs' lung tissues: Effect of Epigallocatechin-3-Gallate and Power Frequency Electric Field", The 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress Brochure" Diyarbakır, Turkey, October 5-9, 2009.
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N., "Hepatic Oxidative Damage Induced by Mobile Phone Like Radiation: Application of N-acetyl-L-cysteine", The 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress Brochure" Diyarbakır, Turkey, October 5-9, 2009.
- Tomruk A., **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N., "Does GSM 1800 MHz radiofrequency radiation affect DNA and lipid damage in brain tissue of newborn rabbits?", The 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress Brochure" Diyarbakır, Turkey, October 5-9, 2009.
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N., 50 Hz horizontal electric field effect on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities, 2nd International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels, Cell Membranes and Free Radical Research, June 2008, 1(1), 47.

- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N, Mobile phone Radiation Effects on Oxidative and Nitrosative Stress: role of antioxidant treatment, 2nd International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels, Cell Membranes and Free Radical Research, June 2008, 1(1), 48.
- Kısmalı G., **Ozgur E.**, Sayiner S., Alpaslan B., Güler G., Seyhan N., Sel T., The effects of Epigallocatechin gallate and N-Acetylcysteine on mobile phone- induced oxidative stress in Guinea pigs, 32nd FEBS Congress MOLECULAR MACHINES, July 7-12, 2007 Vienna, Austria.
- Sayiner S., **Ozgur E.**, Alpaslan B., Kısmalı G., Güler G., Seyhan N., Sel T., The effects of Epigallocatechin gallate and N-Acetylcysteine on serum testosterone levels in mobile phone exposed Guinea pigs, 32nd FEBS Congress MOLECULAR MACHINES, July 7-12, 2007 Vienna, Austria.

Ulusal Bildiriler / Özeti Basılanlar

- **Ozgur E.**, Kısmalı G., Güler G., Sel T., Seyhan N. 3. Jenerasyon Cep Telefonu ve Baz İstasyonu Sinyallerinin Hepatosellüler Karsinom Hücre Canlılığına Etkileri, 2010, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 22. Ulusal Biyofizik Kongresi Özel Sayısı, 11, 45.
- Tomruk A., **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N. Hamile Hayvanlarda Cep Telefonu Maruziyeti Kaynaklı Oluşan Oksidatif Stres, 2010, Türk Nöroloji Dergisi, 16 (1), 231.
- Güler G, Türközer Z, **Ozgur E.**, Arin Tomruk, Nesrin Seyhan , Çimen Karasu, Yüksek Gerilim Hatları Mertebesindeki Elektrik Alan Maruziyetinin Protein Oksidasyonu Üzerine Etkileri: N-Asetil Sistein Uygulaması. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 1. AntiAging ve Estetik Tıp Kongresi Supplement, Aralık 2008, 28 (6),285.
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N, Farklı Şiddette ve Yatay Doğrultuda Uygulanan Elektrik Alanların Serbest Radikal ve Antioksidan Enzim Aktivitelerine Etkisi, 20. Ulusal Biyofizik Kongresi, 22-25 Ekim 2008, MERSİN, Bildiri Özetleri, P 44
- Güler G., **Ozgur E.**, Tomruk A, Seyhan N,N-asetil sistein ve Elektrik Alanın Protein Oksidasyonuna Etkisi, 20. Ulusal Biyofizik Kongresi, 22-25 Ekim 2008, MERSİN, Bildiri Özetleri, P 44
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N, Epigallocatekin Gallat (EPCG) ve Radyo Frekans Alanların Karaciğer Dokusu Oksidanlar ve Antioksidan Enzim Seviyeleri Üzerindeki Etkisi, 19. Ulusal Biyofizik Kongresi, 5-7 Eylül 2007, KONYA, Bildiri Özetleri, P 46
- **Ozgur E.**, Güler G., Seyhan N, GSM 1800 MHz Cep Telefonu Maruziyeti ve N-Acetyl Cysteine (NAC) in Karaciğer Nitrit Oksit Seviyesine Etkisi, 19. Ulusal Biyofizik Kongresi, 5-7 Eylül 2007, KONYA, Bildiri Özetleri, P 47.
- Güler G., **Ozgur E.**, Cumaoğlu A., Seyhan N, Karasu Ç., 50 Hz Frekanslı Elektrik ve 1800 MHz RF Alanların Protein Oksidasyonuna Etkisi, 19. Ulusal Biyofizik Kongresi, 5-7 Eylül 2007, KONYA, Bildiri Özetleri, P 48.
- **Ozgur E.**, Güler G., : “Farklı Sürelerde Uygulanan GSM 1800 MHz Cep Telefonu Kaynaklı RF Radyasyonunun Karaciğer Dokusu Kollagen Sentezine Etkisi” XVIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, 6-9 Eylül 2006, Beypazarı, ANKARA, Bildiri Özetleri, P 29 (2006)
- **Ozgur E.**, Güler G., : “Cep Telefonu Radyasyonunun Farklı Frekans ve Şiddetteki Ses ile Değişimi” XVIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, 6-9 Eylül 2006, Beypazarı, ANKARA, Bildiri Özetleri, P 30 (2006)
- **Ozgur E.**, Helvacıoğlu F., Güler G., Özoğlu C., Elmas Ç., Türközer Z., Seyhan N.: “Farklı Sürelerde Uygulanan GSM 1800 MHz Cep Telefonunun ve N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) ın Beyin Dokusu Kollagen Sentezine Etkisi ” XVIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, 6-9 Eylül 2006, Beypazarı, ANKARA, Bildiri Özetleri, P 31 (2006)
- Güler G., Özoğlu C., **Ozgur E.**, Elmas Ç., Helvacıoğlu F., Türközer Z., Seyhan N.: “Farklı Sürelerde Uygulanan Radyo Frekans Radyasyonun ve Epigallocatechin (EPCG) in Beyin Dokusu Kollagen Sentezine Etkisi” XVIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, 6-9 Eylül 2006, Beypazarı, ANKARA, Bildiri Özetleri, P 32 (2006)

- Helvacıoğlu F., **Ozğur E.**, Özoğul C., Elmas Ç., Çağlar G., Güler G., Türközer Z., Seyhan N.: "Cep Telefonunun Oluşturduğu Rf Alanların Kobay Karaciğeri Üzerindeki Etkileri ve Bu Süreçte EPGC (Epigallokathechin) (Yeşil Çayın) Rolü" VIII. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, 27-30 Haziran 2006, Malatya (2006)
- Özoğul C., Güler G., Elmas Ç., Helvacıoğlu F., **Ozğur E.**, Türközer Z., Seyhan N.: "Cep Telefonunun Oluşturduğu RF Alanların Kobay Karaciğeri Üzerindeki Etkileri ve Bu Süreçte NAC⁺ 'ın Rolü" VIII. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, 27-30 Haziran 2006, Malatya (2006)

Düzenlenmesinde Rol Aldığı Bilimsel Toplantılar

- Seminer Serisi 5: "Biological Effects of Non-ionizing Electromagnetic Fields - Mobile Phones", Prof. Dr. Henry LAI, 12-16 Ekim 2009. (GÜTF Biyofizik ve NATO RTA tarafından düzenlenmiştir.)
- Seminer Serisi 4: "Mechanisms for Interaction between RF Fields and Biological Tissue", 8-9 Mayıs 2008. Prof. Dr. Lawrie CHALLIS. (GÜTF Biyofizik ve NATO RTA tarafından düzenlenmiştir.)
- Seminer Serisi 3: "Mechanisms for Interaction between RF Fields and Biological Tissue", 5-7 Mayıs 2008. Prof. Dr. James C. LIN. (GÜTF Biyofizik ve NATO RTA tarafından düzenlenmiştir.)
- Seminer Serisi 2: "Electrical properties of tissue and microdosimetry, Biophysical mechanisms of interaction and dosimetry: ELF and RF fields, Health Risk Assessment: RF and ELF fields, New biomedical applications, RF fields and Exposure limits and the Precautionary Principle", 10-12 Mart 2008. Prof. Dr. Kenneth FOSTER. (GÜTF Biyofizik ve NATO RTA tarafından düzenlenmiştir.)
- Seminer serisi 1: "Design of radio-frequency exposure set-ups for bioelectromagnetic experiments 'in vivo' and 'in vitro'", 1-5 Ekim 2007. Dr. Andreas Bitz. GÜTF Biyofizik ve NATO RTA tarafından düzenlenmiştir.
- Dünya Sağlık Örgütü Çocukların Elektromanyetik Alanlara Hassasiyeti Çalıştayı (WHO Workshop : Sensitivity of Children to EMF Exposure), 9-10 Haziran 2004, Crowne Plaza Otel Toplantı Salonu, İstanbul.
- Dünya Sağlık Örgütü Elektromanyetik Alanlar (WHO EMF 9th International Advisory Committee Meeting) 9. Danışma Komitesi Toplantısı, 7-8 Haziran 2004, Crowne Plaza Otel Toplantı Salonu, İstanbul.

Bilimsel Aktiviteler ve Kurslar

- The 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress (2. Uluslararası Biyofizik Kongresi ve GAP'da Biyoteknoloji, 21. Ulusal Biyofizik Kongresi), 5-9 Ekim 2009, Diyarbakır.
- 2. Ankara Tıp Biyokimya Günü, 30 Nisan 2009, ANKARA
- 20. Ulusal Biyofizik Kongresi, 22-25 Ekim 2008, MERSİN
- A Two-Day Short Course on "Microscopy and Spectroscopy for Solving Problems in Biophysics at the Nanoscale", Prof. Recep Avci, 23 Ekim 2008, Mersin, Türkiye.
- Patch-Clamp Kursu, 26-28 Haziran 2008. Kurs Başkanı: Dr. Simon HEBEISEN. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, ISPARTA.
- Hücre Kültürü Kursu, 29-30 Haziran 2008. Kurs Başkanı: Hannelore HEIDTMANN. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, ISPARTA.
- 2. Uluslararası Hücre Zarları ve Oksidatif Stres Kongresi: Kalsiyum Sinyali ve TRP Kanalları Kongresi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, 25-28 Haziran 2008, ISPARTA
- Yaz Okulu, "Advanced Topics in Cell Model Systems", CNR, The National Research Council, 8-13 Haziran 2008, Roma, İtalya. (Burslu olarak davet edilmiştir).
- 19. Ulusal Biyofizik Kongresi, 5-7 Eylül 2007, KONYA
- Short Course on EMF Safety Management (EM alan Güvenlik Uygulamaları üzerine kurs), 7-8 Haziran 2007, Kuala Lumpur, Malezya.

- International EMF Conference 2007: Electromagnetic Fields, Bioeffects Research, Medical Applications, and Standards Harmonization, Kuala Lumpur, MALEZYA, 4-6 Haziran 2007.
- 4th International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Field (4. Uluslararası Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri Çalıştayı), 16-20 Ekim 2006, Girit, Yunanistan
- 18. Ulusal Biyofizik Kongresi, 6-9 Eylül 2006, Beypazarı Halk Evi, ANKARA.
- International Conference and COST 281 Workshop on Emerging EMF Technologies, Potential Sensitive Groups and Health (Elektromanyetik Alan Teknolojilerinin Ortaya Çıkışı Üzerine Uluslararası Konferans ve COST 281 Çalıştayı), 20-21, Nisan, 2006, Graz, Avusturya.
- 16. Ulusal Biyofizik Kongresi, 19-21 Haziran 2004, Hacettepe Kültür Merkezi, ANKARA

Bilgisayar Bilgileri

- Windows 98, 2000, XP, NT ; Unix, DOS işletim sistemleri
- C/C++ ve C# yazılım dilleri ve .NET uygulamaları

Yabancı Dil

- İngilizce (İleri)
- Almanca (Orta)

Üyelikler

- Türk Biyofizik Derneği
- Moleküler Kanseri Araştırma Derneği
- Avrupa Biyoelektromanyetik Birliği (EBEA - European BioElectromagnetics Association)