

**1800 MHZ RADYOFREKANS RADYASYONUNA MARUZ
BIRAKILAN SIÇANLARIN BEYİN DOKUSUNDA *DOPAMİN*
RESEPTÖR 1 (DRD 1) VE *DOPAMİN RESEPTÖR 2 (DRD 2)*
GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ADA RADAVUŞ KAHRAMAN

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

MERSİN

OCAK-2019

**1800 MHZ RADYOFREKANS RADYASYONUNA MARUZ
BIRAKILAN SIÇANLARIN BEYİN DOKUSUNDA *DOPAMİN*
RESEPTÖR 1 (DRD 1) VE *DOPAMİN RESEPTÖR 2 (DRD 2)*
GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ADA RADAVUŞ KAHRAMAN

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

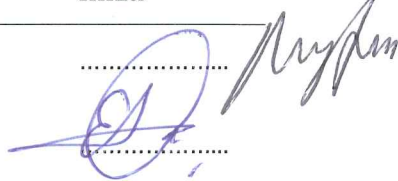
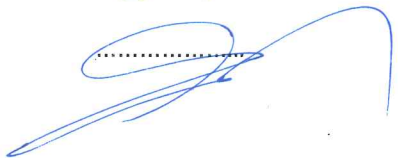
**TIBBİ BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. NURCAN ARAS**

**MERSİN
OCAK-2019**

ONAY

Ada RADAVUŞ KAHRAMAN tarafından Prof.Dr. Nurcan ARAS danışmanlığında hazırlanan "1800 Mhz Radyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Beyin Dokusunda *Dopamin Reseptör 1 (DRD 1)* ve *Dopamin Reseptör 2 (DRD 2)* Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği/çokluğu ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof.Dr. Nurcan ARAS	
Üye	Prof.Dr. Etem AKBAŞ	
Üye	Doç.Dr. Hilmi İSİ	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 20/02/2019 tarih ve 2019/664 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Banu COSKUN YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi

beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

17.01.2019



ADA RADAVUŞ KAHRAMAN

ÖZET

1800 Mhz Radyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Beyin Dokusunda Dopamin Reseptör 1 (DRD 1) ve Dopamin Reseptör 2 (DRD 2) Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması

Radyasyon (ışınım), maddeye ve insana nüfuz edebilen dalgalar veya parçacıklar biçimindeki enerji yayımı ya da aktarımıdır. Radyasyonlar, madde içine nüfuz edip cismi oluşturan atom ya da moleküllerden elektron koparabilme yeteneklerine göre iyonlaştırıcı (direkt) ve iyonlaştırıcı olmayan (indirekt) radyasyon şeklinde sınıflandırılmaktadır. İyonlaştıran radyasyon atom ve moleküllerden elektron koparabilirken, iyonlaştırmayan radyasyon atomik bağları kırarak enerjiye sahip değildir. Teknolojideki gelişmelerle birlikte elektromanyetik alan maruziyeti gittikçe artmakta ve bu durumun insan sağlığına etkileri tartışılır olmuştur. Elektromanyetik alanın (EMA), beyin aktivitesinde değişiklikler, dikkatsizlik, unutkanlık, baş dönmesi, refleks kaybı, öğrenme ve hafızada değişiklikler, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırma, oksidatif stres, beyinde glial reaksiyonlara ve nörotransmitter seviyelerinde değişimlere neden olabileceği tespit edilmiştir. DRD1 merkezi sinir sisteminde en bol bulunan dopamin reseptörüdür. . D1 reseptörleri nöronal gelişmeyi düzenler, bazı davranış tepkilerine aracılık ederler. Yapılan çalışmalarda bu genlerin şizofreni, major depresif bozukluk gibi çeşitli psikolojik hastalıklar ile alkol ve sigara gibi çeşitli madde bağımlılıklarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan DRD1 ve DRD2'nin gen ekspresyon seviyelerinde EMA'nın etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapay radyasyon kaynaklı cep telefonlarının radyofrekans radyasyonu olan 1800 MHz radyofrekans radyasyonuna (RF) 8 hafta boyunca günde 2 saat süreyle maruz bırakılan wistar cinsi dişi sıçanların beyin dokularındaki Dopamin Reseptör D1 (DRD1) ve Dopamin Reseptör D2 (DRD2) genlerinin sentez düzeyleri Real-Time PCR sistemi ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda DRD1 gen ekspresyonu gruplar arasında farklı bulunmamış olup DRD2 bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=0.021$). Farklılıklar incelendiğinde ise hem sham hem de deney grubunun ortalama değerlerinin kontrol grubunun ortalama değerlerinden daha az olduğu tespit edilmiştir ($p=0.035$). Elektromanyetik alandan bağımsız olarak strese maruz kalan ratların beyin dokusunda DRD2 gen ekspresyon seviyesi azalmıştır. Deney grubunun ortalama değerlerinin de kontrol grubu ortalama değerlerinden daha az olduğu görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.023$). Sonuç olarak elektromanyetik alanın DRD1 ve DRD2 gen ekspresyonu açısından bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Ancak stres faktörünün DRD2 gen ekspresyonunu azalttığı bu nedenle DRD2 aracılığıyla gerçekleştirilecek fonksiyonların da azalacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: 1800 MHz, Cep Telefonu, Beyin, DRD1, DRD2, Gen Ekspresyonu

Danışman: Prof. Dr. Nurcan ARAS, Mersin Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

Investigation of Expression Levels of Dopamine Receptor 1 (DRD 1) and Dopamine Receptor 2 (DRD 2) Genes in Brain Tissues Exposed to 1800 MHz Radiofrequency Radiation

Radiation (radiation) is the transmission or transmission of energy in the form of waves or particles that can penetrate into matter and human. Radiation is classified as ionizing (indirect) and non-ionizing (indirect) radiation according to the ability to penetrate into the substance and break off electrons from atoms or molecules that form the body. Ionizing radiation can break electrons from atoms and molecules, while non-ionizing radiation has no energy to break the atomic bonds. With the advances in technology, the exposure of electromagnetic fields is increasing and the effects of this situation on human health have been discussed. Electromagnetic field (EMA), changes in brain activity, carelessness, forgetfulness, dizziness, reflex loss, changes in learning and memory, increase the permeability of the blood-brain barrier, oxidative stress, glial reactions in the brain and changes in neurotransmitter levels can be found. DRD1 is the most abundant dopamine receptor in the central nervous system. . D1 receptors regulate neuronal development, mediate some behavioral responses. Studies have suggested that these genes may be associated with various psychological disorders such as schizophrenia, major depressive disorder, and various drug addictions such as alcohol and cigarettes. The aim of this study was to investigate the effect of EMA on gene expression levels of DRD1 and DRD2, which are the most abundant in central nervous system. Synthesis levels of Dopamine Receptor D1 (DRD1) and Dopamine Receptor D2 (DRD2) genes in brain tissues of wistar female rats exposed to 1800 MHz radiofrequency radiation (RF) for radiofrequency radiation (RF) of radioactive radiation induced mobile phones for 2 hours daily Real-Time PCR system. As a result of the study, DRD1 gene expression was not different between groups and significant differences were found between groups in terms of DRD2 ($p = 0.021$). When the differences were examined, it was determined that the mean values of both sham and experimental group were less than the mean values of the control group ($p = 0.035$). Regardless of the electromagnetic field, DRD2 gene expression levels decreased in the brain tissue of rats exposed to stress. The mean values of the experimental group were found to be less than the mean values of the control group but were not statistically significant ($p = 0.023$). As a result, it was found that the electromagnetic field had no effect on DRD1 and DRD2 gene expression. However, it can be said that the stress factor decreases DRD2 gene expression and therefore the functions that will be achieved through DRD2 will decrease.

Key Words: 1800 MHz, Cell phone, Brain, DRD1, DRD2, Gene Expression

Adisor: Prof. Dr. Nurcan ARAS Department of Medical Biology, University of Mersin, Mersin.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden emeklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurcan ARAS'a,

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için gerekli finansal desteği sağlayan (2017-2-TP2-2535 numaralı proje) Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Tezimin deney aşamasında her konuda yardımlarını esirgemeyen Mersin Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Laboratuvarı Sorumlusu Dr. Vet. Tamer YENER'e ve laboratuvar çalışanlarına, tezimin her aşamasında bana yol gösterici olan Dr. Badel ARSLAN'a, yüksek lisans öğrencisi Ayşegül ÇETİNKAYA'ya ve Gül YAŞ'a, deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilip yorumlanmasında katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Semra ERDOĞAN'a,

Çalışmakta olduğum MESKİ Arıtma Tesisleri Dairesi Başkanlığı Merkez Su Analiz Laboratuvarı Sayın Daire Başkanım Dr. Halil KABAK'a, Sayın Laboratuvar Şube Müdürüm V. Vural KAHRAMAN'a, eski Şube Müdürüm Servet ASLAN'a, birim arkadaşlarım Gülfem EREN, ve Hasan FİDELİ'ye ayrıca tüm laboratuvar çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme, oğlum M. Aral'a ve karşılaştığım tüm zorluklarda benden desteğini esirgemeyen eşim V. Vural KAHRAMAN'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	2
2.1. Elektromanyetik Spektrum	2
2.2. Elektromanyetik Alanlar	2
2.2.1. Cep Telefonları	3
2.3. Elektromanyetik Radyasyonun Biyolojik Etkileri	4
2.4. Dopamin	5
2.5. Dopaminerjik Sistem ve Beyin Ödül Sistemi	6
2.5.1. Nöronal Dopamin Taşıyıcısı (DAT)	6
2.6. Dopamin Reseptörleri	8
2.6.1. Dopamin Reseptör İfadesi	11
2.6.2. Dopamin Reseptör Fonksiyonu	12
2.6.3. Dopamin Reseptör Sinyali İletimi Düzenlemesinin Genel İlkeleri	12
2.6.3.1. G Protein Arabuluculu Sinyal Mekanizması	12
2.6.4. Dopamin Reseptör Sinyali	13
2.7. Dopamin Reseptör Alt Tipleri	13
2.7.1. D1 Benzeri Reseptörler	13
2.7.2. D2 Benzeri Reseptörler	13
2.7.3. Dopamin Reseptörlerinin Yapısal Karakteristiği	14
2.7.4. Dopamin Reseptörlerinin İşlevsel Karakteristikleri	15

	Sayfa
2.8. Dopamin Salımının Düzenlenmesi	16
2.9. Dopamin Reseptör 1 (DRD 1) ve Dopamin Reseptör 2 (DRD 2) Genleri	17
2.10. Merkezi Sinir Sistemindeki Temel Dopamin Yolakları	19
2.11. Dopamin Reseptörleri ve İnsan Hakları Farmakolojisi	21
3. MATERYAL ve YÖNTEM	22
3.1. Materyal	22
3.1.1. Kullanılan Denek Sıçanlar	22
3.1.2. Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kitler	23
3.1.3. Gen Ekspresyon Primer Probları	25
3.1.4. Kullanılan Cihazlar	25
3.2. Yöntem	25
3.2.1. Deneysel Grupların Oluşturulması ve Sıçanlara Radyafrekans Radyasyonu Uygulaması	25
3.2.2. Ratların Sakrifiye Edilmesi ve Beyin Dokusunun Çıkarılması	26
3.2.3. Total RNA İzolasyonu	27
3.2.4. Total RNA'dan cDNA Eldesi	27
3.2.5. Real-Time PCR	28
3.2.6. İstatistik Analizi	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	58
ÖZGEÇMİŞ	59

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.6. Dopamin Reseptör Alt Tiplerinin Temel Genetik, Yapısal ve Farmakolojik Özellikleri	11
Tablo 2.7.2. Dopamin Reseptör Alt Tiplerinin Özellikleri	14
Tablo 2.7.4. Dopamin Reseptör İle Etkileşen Proteinler (DRIP'ler)	16
Tablo 4.1. Grupların ve bireylerin beyin dokularında DRD1 ve DRD2 Genlerinin $\Delta\Delta Ct$ Değerleri Arasındaki Dağılımı.	30
Tablo 4.2. DRD1 ve DRD2 genlerinin ifade düzeyinin gruplar arasındaki ortalama değerleri	31



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Elektromanyetik, Elektrik Alan ve Dalga Boyu	2
Şekil 2.2. EMA Oluşturan Kaynaklar	3
Şekil 2.4. Dopaminin Lokalizasyonu	5
Şekil 2.5.1.1. Dopaminin Taşınmasıyla 2 Gen Familyası İlişkilidir: DAT ve VMAT2	7
Şekil 2.5.1.2. Sinaptik Aralıkta Dopamin, Dopamin Reseptörleri, Dopamin Taşıyıcısı ve Kokain Etki Mekanizması	8
Şekil 2.6.1. Dopamin Reseptör Dağılımı	9
Şekil 2.6.2. Dopamin Reseptör Alt Tiplerinin Yapısal ve Genetik Organizasyonu	9
Şekil 2.9.1. DRD1 Kromozom Dizisi	17
Şekil 2.9.2. DRD1 Gen konformasyonu	17
Şekil 2.9.3. DRD2 Kromozom Dizisi	18
Şekil 2.9.4. DRD2 Gen konformasyonu	18
Şekil 2.9.5. DRD2-ANKK1 Geni	18
Şekil 2.9.6. DRD2 Fonksiyonunda Bozulmayla Beyinde Gerçekleşen Dopaminerjik Aktivite	19
Şekil 2.10.1. Dopaminerjik Yolaklar	20
Şekil 2.10.2 Dopaminerjik Nöronların Oluşturduğu Nigrostriatal ve Mezokatikolimbik Yolakların Anatomik Lokalizasyonu	21
Şekil 3.1.1. Kullanılan Ratlar	23
Şekil 3.2.2. Denek Ratlara RF Uygulanması	26
Şekil 4.1. DRD1 ve DRD2 gen ifadesinin gruplar arası ilişkisi	32
Şekil 4.2. DRD1 ve DRD2 gen ifadesinin doğrusal ilişkisinin grafiksel dağılımı	32
Şekil 4.3. Kontrol Grubu $\Delta\Delta\text{CT}$ Değerleri Dağılımı	33
Şekil 4.4. DRD1 Sham ve Deney Grubu $\Delta\Delta\text{CT}$ Değerleri	33
Şekil 4.5. DRD2 Sham ve Deney Grubu $\Delta\Delta\text{CT}$ Değerleri	34

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
MHZ	Megahertz
KHZ	Kilohertz
EMA	Elektromanyetik Alan
EM	Elektromanyetik
DRD1	Dopamin Reseptör 1
DRD2	Dopamin Reseptör 2
RF	Radyo Frekansı
RF-R	Radyofrekans Radyasyonu
SAR	Spesifik Absorbsiyon Rate
EMD	Elektromanyetik Dalga
DA	Dopamin
cAMP	Siklik AMP
DARP-32	Dopamin ve cAMP tarafından düzenlenen fosfoprotein, moleküler ağırlığı 32 kDA için bir akronim
DAT	Nöronal Dopamin Taşıyıcısı
VMAT2	Veziküler Monoamin Transporter 2
DR	Dopamin Reseptörleri
GPCR	G protein-bağlı Reseptör
ADHP	Hiperaktivite Bozukluğu
AC	Adenilil Siklaz
MSN	Orta Dikenli Nöronlar
BAC	Bakteriyel Yapay Kromozom
PKA	Protein Kinaz A
Gs	G stimülatör
Gi	G inhibitör
MAPK	Mİtojenl Aktivite Olan Protein Kinaz
ERK	Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz
DRIPs	Dopamin Reseptör ile Etkileşime Giren Protein
ANKK1	Ankyrin Repeat & Kinase Domain Containing Proteine 1
eNSC	Embriyonik Nöral Kök Hücreler
PKC	Protein Kinaz C
CSF	Beyin-omurilik Sıvısı
HVA	Homovanilik Asit

Kısaltma/Simgesi	Tanım
-------------------------	--------------

PBMC	Periferel Kan Mononükleer Hücreleri
------	-------------------------------------



1. GİRİŞ

Teknolojinin ilerlemesiyle elektromanyetik alan (EMA) meydana getiren cihazların kullanımı artmıştır. Cep telefonları, radyo, radarlar, televizyon yayınları, tıpta kullanılan bazı cihazlar, mikrodalga ve elektrikli ev cihazları gibi günümüzde kullandığımız birçok cihaz EMA kaynağıdır. Özellikle baz istasyonları ve cep telefonlarından yayılan radyasyon giderek fazlalaşmaktadır ve geniş alanlara yayılarak o bölgeleri etkilemektedir. Cep telefonlarından gelen radyofrekans radyasyonunun oksidatif stres vasıtasıyla toksik etkilere sebep olduğu bilinmektedir [1]. Elektromanyetik (EM) dalga üreten baz istasyonları ve cep telefonlarının canlılar üzerinde bıraktığı etkileri güç ve frekansla ilişkilidir. İnsanlar bu radyasyon dalgalarından iki farklı biçimde etkilenirler. Cep telefonlarından yayılan dalgalar vücudun özellikle baş bölümünü etkilerken, baz istasyonlarından yayılan radyasyon dalgası bütün bedeni etkilemektedir. Bu 2 durum şiddet ve güç bakımından değişiklik göstermektedir [2].

DRD1 merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan dopamin reseptörüdür. D1 reseptörleri nöronal büyümeyi ve gelişmeyi düzenler, bazı davranış tepkilerine aracılık ederler. *DRD1* geni 5. kromozom (5q35.2) üzerinde bulunmaktadır.

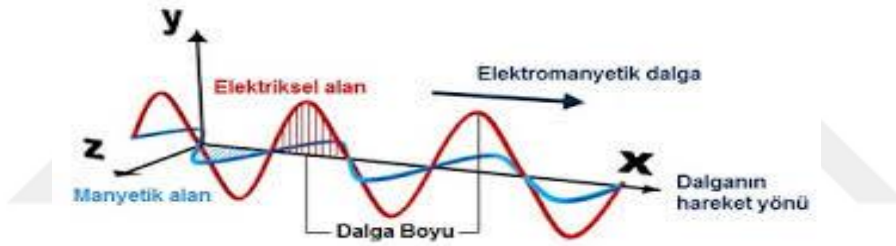
Alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş ilk aday gen *DRD2* olup *DRD2* geni 11. kromozom üzerinde (11q22-23) bulunmaktadır [3]. *DRD2* fonksiyonunda bozulmayla beyinde dopaminerjik aktivite azalmakta ve kişi pozitif pekiştirici etkiyi aramaya yönelmektedir. *DRD2*'nin bir varyantı olan TaqA1 polimorfizmi nedeniyle *DRD2* gen ekspresyonu azalmakta ve düşük dopaminerjik etki yaratmaktadır. Bu polimorfizmde A1 alleleline sahip olan bireylerin daha çok alkol tükettiği bildirilmiştir. Ayrıca Munafo ve ark. yaptıkları çalışmada Dopamin D2 reseptör geni Taq1A polimorfizmi sigara kullanan erkeklerde kullanmayanlara oranla fazla çıkmıştır [3-4].

EMA'nın, insanlarda baş ağrısı, halsizlik, uyarıları hissetmede azalma, uyku bozuklukları gibi olumsuz etkilerini gösteren araştırmalar varken bir etkisinin olmadığı yönünde sonuçların bulunduğu çalışmalar da bulunmaktadır. Bu tartışmalı sonuçlar nedeniyle elektromanyetik alanın canlılar üzerindeki etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Çalışmamıza konu olan EMA'nın beyin dokusundaki *DRD1* ve *DRD*' gen ekspresyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle 1800 Mhz radyofrekans radyasyonuna maruz bırakılan sıçanların beyin dokusunda dopamin reseptör 1 (*DRD 1*) ve dopamin reseptör 2 (*DRD 2*) genlerinin ekspresyon düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Elektromanyetik Spektrum

Radyasyon, uzayın belirli bir noktasından, başka bir noktasına enerji akımını ifade eden terimdir [5]. EM dalgaları, birbirine dik elektrik ve manyetik alan bileşenlerini içeren dalgalardır (ŞEKİL 2.1.). Bu iki bileşen ilerleme doğrultusuna dik yönde yayılırlar [6]. EM dalgaların, dalgasal özellikleri ve taşıdığı enerjiler dikkate alınarak yapılan spektruma elektromanyetik spektrum adı verilir. Elektromanyetik spektrum, iyonizan ve non-iyonizan radyasyon olmak üzere 2'ye ayrılır: İyonizan radyasyon, X-ışınları ve gama ışınları gibi, madde içinde giderken ortamdaki atom ve moleküllerle etkileşime girerek onları iyonlarına ayıran radyasyondur [7]. Non-iyonize radyasyon ise, EM dalgaları, radyodalgaları, mikrodalgalar, kızılötesi, görünür ışık ve ultraviyole ışınları gibi, maddelerle etkileşime girebilecek kadar enerjisi olmayan radyasyondur.

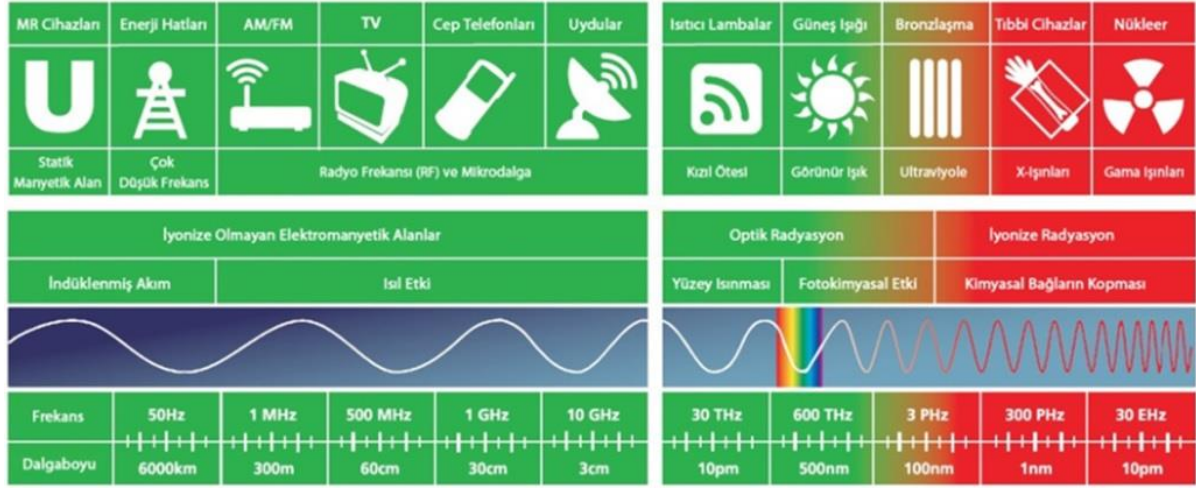


Şekil 2.1. Elektromanyetik dalga, elektrik alan ve dalga boyu ilişkisi [5].

2.2. Elektromanyetik Alanlar

İçerisinde manyetik ve elektrik akım bulunduran kuvvet alanlarına elektromanyetik alan (EMA) denir. Teknolojinin de ilerlemesiyle EMA oluşturan cihazların kullanımı fazlaşmıştır ve beraberinde çok fazla sağlık sorununu da getirmiştir. EMA'nın, beyinde yaptığı değişiklikler [8], dikkatsizlik, unutkanlık, baş dönmesi, refleks kaybı [9], öğrenme ve hafızada değişiklikler [10], kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırma [11], oksidatif stres [12], beyinde glial reaksiyonlara [13-14] ve nörotransmitter seviyelerinde değişimlere [15-16] neden olabileceği tespit edilmiştir.

Frekans, EM dalganın belirli yerlerindeki belirlenmiş sürede titreşim sayısı ile ifade edilir. Dijital telefonlar 1850-1990 MHz arasında, analog telefonlar 800-900 MHz arasında işlevseldir [17].



Şekil 2.2. EMA Oluşturan Kaynaklar [17].

Elektromanyetik radyasyon birçok doğal ve insan yapımı kaynaktan salınmaktadır. Radyo frekansı (RF) radyasyonu elektromanyetik spektrumun, 3 kHz ila 300 GHz arasında değişiklik gösteren aşırı düşük frekanstaki alanların üzerindeki bölümdür. RF radyasyonu, cep telefonları ve baz istasyonları, televizyon ve radyo yayın tesisleri, radar, tıbbi cihazlar, mikrodalga fırınlar ve radyofrekans ısıtıcılar gibi birçok insan yapımı kaynakların yanı sıra yaşam ve çalışma ortamlarımızdaki çeşitli elektronik cihazların çeşitliliği ile de üretilmektedir [18-19].

2.2.1. Cep Telefonları

Cep telefonları 20. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanmış, giderek yaşamımızın her alanında olup, hayatımızın bir parçası haline gelen teknolojik cihazlardır [20]. Günümüzde de en çok kullanılan iletişim aracıdır ve aynı zamanda radyofrekans radyasyonu (RF-R) üreterek insanlar üzerinde birçok etkiye neden olurlar [21]. Cep telefonları RF sinyalleri gönderip alan cihazlardır. Elektromanyetik spektrumda radyo dalgaları grubundadırlar. Şu zamanda kullandığımız cep telefonları 800-1900 MHz frekans aralığında çalışmaktadır [22]. Cep telefonlarından yayılan RF vücut tarafından soğurulur ve ısıya çevrilir. Bu ısı termoregülatuar sistem sayesinde bertaraf olur. Su içeriği çok olan sinir, göz, beyin gibi dokularda az olan dokulara oranla sıcaklık artışı daha fazla olur [23].

Cep telefonu ile yapılan çalışmalarda cihazın kandaki toksinlerin ve proteinlerin beyne girişini engelleyen savunma mekanizmasını devre dışı bıraktığı görülmüştür [24-26]. Ayrıca baş ağrısı, yorgunluk, yüksek tansiyon oluşmasına sebep olan bilgiler elde edilmiştir [27-32]. Cep telefonu multiple skleroz (MS), Alzheimer ve Parkinson gibi sinir hastalıklarının oluşma riskini arttırmaktadır [33].

Cep telefonundan gelen radyasyonu kullanan kişilerin telefonu tutan eli ve başı tarafından yaklaşık % 50'si soğurulur. Spesifik Absorbsiyon Rate (SAR) dokulardaki RF kaynaklı sıcaklık artışı ile alakalıdır ve dokunun iletkenliğiyle ilişkilidir. Bu iletkenlik dokunun su içeriği ile artar ve birimi W/kg 'dır [34].

2.3. Elektromanyetik Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Biyolojik etki, sistemde elektromanyetik dalgaya (EMD) maruz kalma neticesinde önemli değişiklikler oluşunca meydana gelir. Biyolojik etkinin vücudun sınırlarını aşmasıyla yan etki oluşur ve zararlı sonuçlar doğurur. EMA'nın canlılara 2 çeşit etkisi vardır. Birincisi baş ağrıları, yorgunluk, göz yanması, baş dönmeleri ve halsizlik gibi kısa sürede meydana gelen şikayetlerdir [35]. Ayrıca sürekli rahatsızlık ve gece uykusuzlukları da literatürde rapor edilmiştir [36-39]. 2. etkisiyse; uzun zaman sonra ortaya çıkacak olan hücre yapısı ve vücut koruma sisteminde yaptığı etkilerdir [40-43]. Elektromanyetik radyasyona (EMR) maruz kalmak hücre ve dokuları ısıtarak vücutta zararlı veya zararsız birtakım değişikliklere sebep olabilir. Sağlık üzerine etkileri ile alakalı olarak beyin aktivitesinde yaptığı farklılaşmalar ve bazı kanserlere sebebiyet vermesi üzerinde durulmaktadır [44].

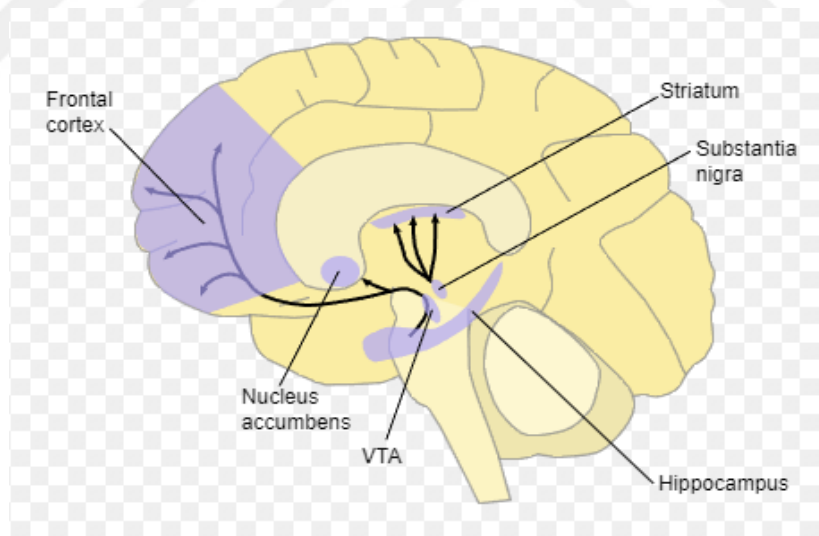
Hayvanlarla yapılan bazı çalışmalarda kanseri arttırıcı etkisi keşfedilmiştir [45-50]. Aynı zamanda bazı hayvan hücrelerinde yapılan düşük manyetik alanlı çalışmaların enzim seviyesini etkilemek ve dokulardaki kimyasallara ve onların hareketine engel olma gibi biyolojik etkilere neden olduğu görülmüştür [27-30, 51]. Yapılan diğer çalışmalarda yüksek gerilimin çocuklarda beyin kanseri ve lösemi yaptığı bulunmuştur [52-57]. Cep telefonlarının kullanımındaki artış ile elektromanyetik alanın (EMA) sağlık üzerine etkili olabileceği düşüncesi birçok araştırmacının odak noktası olmuştur. Radyasyon dalgaları yayan bazı cihazların kullanımı gün geçtikçe artmakta ve tüm toplumu etkilemektedir. Faydaları olduğu gibi birçok zararlı etkisi de vardır ve nöroendokrin sistem üzerinde yan etkilerinin olabilme ihtimali araştırılmıştır [58,59]. EMA'nın, insanlar ve sistemlere baş ağrısı, halsizlik, uyarıları hissetmede azalma, uyku bozuklukları gibi olumsuz etkileri birçok kez çalışılmıştır [60,61]. Benzer şekilde, yüksek EMA'a maruz kalmanın endokrin ve sinir sistemine etkisini gösteren çalışmalar da vardır [62,63]. Yapılan çalışmalarda az güçte EM frekanlarla etkileşimde olmanın protein sentezini, RNA ve DNA'yı etkilediği keşfedilmiştir [46, 64-70].

RF alanı, cep telefonları, radyolar ve televizyonlar gibi kablosuz iletişimde yaygın olarak kullanılan bir tür radyasyondur [71,72]. Cep telefonu, iletişim sırasında çoğunlukla kulakta tutulduğu için baş, vücudun diğer bölümlerinden çok fazla RF enerjisi alır. RF maruziyetinin beyin disfonksiyonuna yol açıp açmadığı, büyük bir araştırma konusu haline gelmiştir [73,74]. Başka bir çalışmada cep telefonu radyasyon frekansıyla etkileşimde bulunan sıçanların pasif kaçınma

hareketinin gecikme süresi azalmıştır [75]. 1979'da Wertheimer ve Looper, EMA'ların bebeklerde lösemiye yakalanma sıklığının artması arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir [76]. Elektromanyetik alanlar, hücre farklılaşması ve çeşitli hücreler [77], hasarlı DNA, kromozomal anormallikler [78], kan hastalıkları [79], doğum kusurları [80] üzerinde çeşitli etkilere sahiptirler.

2.4. Dopamin

Merkezi sinir sistemindeki katekolaminlerin % 80'ini kapsayan dopamin (DA), Arvid Carlsson tarafından keşfedilmiş nörotransmitterdir. Bu keşifte, rezepin verilen ve L-Dopa ile iyileştirilmiş hayvan beyinde spektrofotofluorimetri cihazıyla tanımlamıştır. Beyin kısmının özellikle bazal ganglionlarında yoğun olduğunu ve normal bir bileşeni olduğunu söylemiştir. (Şekil 2.4.). Greengard ve ark.'larının yaptığı çalışmayla dopamin reseptörlerinin aktive olmasıyla devreye giren hücre sinyal mekanizmaları hakkındaki ilk bilgileri bulmuşlardır [81]. Bu çalışmalar D1 reseptörler ile çalışan dopamin sayesinde siklik AMP (cAMP)'nin aktifleştirildiğini ve neticesinde DARPR-32 (cAMP'ye-hassas protein kinazı)'yi etkinleştirerek substratının fosforillenmesini arttırdığını ve eş zamanlı olarak fosfataz 1'i inhibe ettiğini göstermişlerdir. Arvid Carlsson ve Paul Greengard'a 2000 senesinde bu çalışmalarını ödül kazandırmıştır [82].



Şekil 2.4. Dopaminin Lokalizasyonu [82].

2.5. Dopaminenerjik Sistem ve Beyin Ödül Sistemi

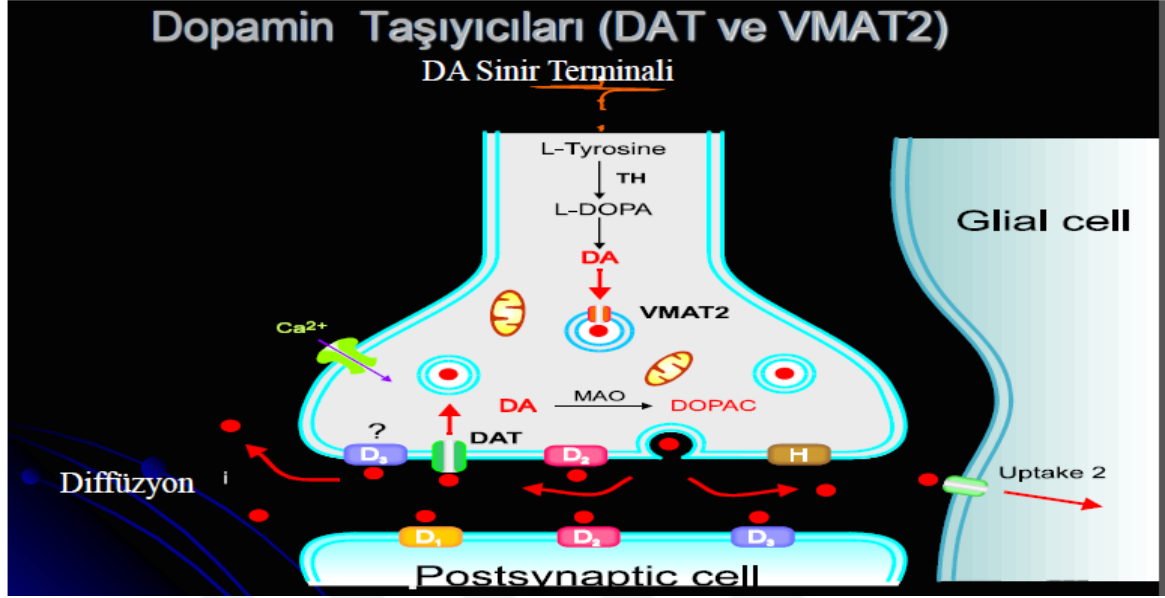
Dopaminenerjik sistemin özellikle beyin ödül sistemi, kognitif fonksiyonları, motor fonksiyonları ve endokrin fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkin rolü olmasından dolayı önemi büyüktür [83]. Dopamin, santral sinir sisteminin majör monoaminenerjik transmitteridir.

Dopaminerjik nöronların bir bölümü motor fonksiyon ve motive davranışları düzenler ve dejenere olması sonucunda parkinson hastalığı ve şizofreni gibi hastalıklar meydana gelir [84]. Beyin ödül sistemi ile güçlü ilişkisi ve bağımlılık özelliğine sahip maddelerin alınması sonucu artması nedeni ile dopamin en çok araştırılan nörotransmitterdir [83, 85-87]. Dopamin salınımının beyin ödüllendirme durumlarında en başta olduğu görülmüştür [88]. Bağımlık yapma özelliği taşıyan alkol, opioidler ve amfetamin gibi maddeler ödül ve pekişim için mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistem üzerine etki ederek doğal mekanizmaları taklit ettikleri bulunmuştur [89,90].

2.5.1. Nöronal Dopamin Taşıyıcısı (DAT)

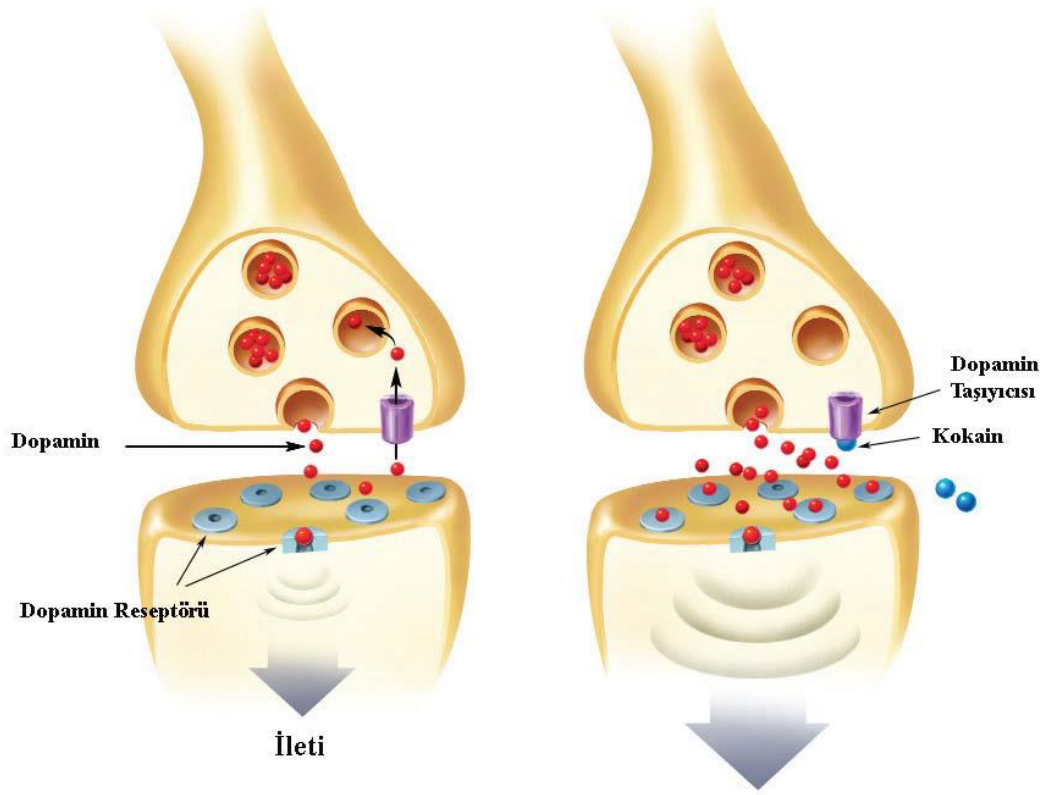
Nöronal dopamin taşıyıcısı (neuronal dopamin transporter = DAT) dopamin geri alımından sorumlu presinaptik yerleşimli ve yüksek afiniteye sahip, Na⁺/Cl⁻-bağımlı bir transmembran proteindir. DAT sinaptik ve ekstrasinaptik dopamin düzeyini kontrol ederek ödül sisteminde ve madde bağımlılık-kullanım bozukluklarında önemli rol oynar [91]. Presinaptik uçta dopaminin yeniden geri alımını ve salınımını düzenlerler. DAT aktivitesinde artma veya azalma dopamin geri emilimini düzenleyerek reseptörlere dopamin bağlanmasını değiştirir (Şekil 2.5.1.1.).

DAT, 64 kb DAT1/SLC6A3 geni tarafından kodlanır ve 3'-UTR de 40-bp ardışık değişken tekrarlar (VNTR) polimorfizimler en sık gözlenen mutasyonlardır. Bu genlerdeki polimorfizimler DAT aktivitesini arttırabilir veya azaltabilir. SLC6A3 gen varyasyonu nikotin bağımlılığında bazı etnik gruplarda sigara bağımlılığı için risk oluşturduğu gösterilse de farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda bu teyit edilememiştir [92].



Şekil 2.5.1.1. Dopamin taşınmasıyla 2 gen familyası ilişkilidir: DAT ve VMAT2 [92].

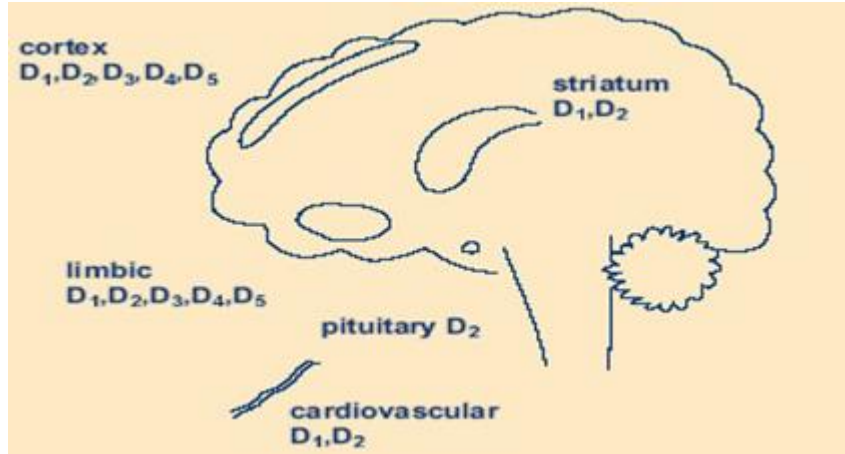
DAT yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak ve dopaminin geri alınımını engelleyerek sinaps aralığındaki dopamin düzeyini ve etkinliğini arttırmaktadır [93]. Dopamin taşıyıcı geni inaktive edilen farelerin bağımlılık yapıcı maddelerin etkisine duyarsız oldukları keşfedilmiştir [94] (Şekil 2.5.1.2.).



Şekil 2.5.1.2. Sinaptik aralıkta dopamin, dopamin reseptörleri, dopamin taşıyıcısı ve kokain etki mekanizması [95].

2.6. Dopamin Reseptörleri

Dopamin reseptörleri (DR) beyin ödül sistemiyle etkileşimde olan maddelerin patolojik arayışında etkin role sahiptirler [96]. Adenilat siklaz aktivasyonu ile hücre içi transmisyonu sağlayan bu reseptörler 1970'li yıllarda keşfedilmiştir [97-100]. 5 tip dopamin reseptörü (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5) tanımlanmıştır [101] (Şekil 2.6.1.). Dopamin reseptörleri duyu, kognisyon ve hareket dahil çeşitli beyin fonksiyonlarını kontrol eden endojen nörotransmitterdirler [102-104]. Bu reseptörler G protein- bağı (GPCR) olarak çalışırlar [97].



Şekil 2.6.1. Dopamin Reseptör Dağılımı [101].

Dopamin reseptörleri D1 benzeri ve D2 benzeri olmak üzere 2 gruptur: D1 benzerinde DRD1 ve DRD5 bulunur. D2 benzerinde ise DRD2, DRD3 ve DRD4 bulunur [105-106]. D1 benzeri grupta Gs adı verilen bir G proteiniyle birleşirler ve Gs de adenilil siklazı aktifleştirerek adenozin trifosfatın (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) dönüşümünü gerçekleştirir [101, 106, 108-110] (Şekil 2.6.2.).

Reseptör Alt grubu	Amino asit uzunluğu	Kromozom lokalisasyonu
D ₁	446	5q34.5
D ₅	477	4p15.5 Ψ on C1 & C2
D ₂	443	11q22.5
D ₃	400	3q13.3
D ₄	419	11p15.5

Şekil 2.6.2. Dopamin reseptör alt tiplerinin yapısal ve genetik organizasyonu [100].

Santral sinir sisteminde çok önemli olmasıyla dopamin reseptörlerin kodlama sırası güçlü korunmakta ve polimorfizm çok nadir olarak görülmektedir [101]. DRD2 TaqI polimorfizmi ilk araştırılan dopamin reseptör gen varyasyonudur [111]. DRD2 nin TaqI polimorfizmi ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD) ile ilişkilendirilmiştir [112]. DRD2 gen polimorfizmi, DRD2 TaqI 'A' RFLP polimorfizmi ve alkol bağımlılığı arasında ilgi saptayan birçok çalışma vardır [113-116].

G protein-bağlı dopamin reseptörleri (D1, D2, D3, D4 ve D5), isteğe bağlı hareket ve hormonal regülasyon ve hipertansiyona kadar değişen, katekolaminjik nörotransmitter dopaminin fizyolojik fonksiyonlarının tümüne aracılık eder. Dopaminerjik sinir iletimini hedefleyen farmakolojik ajanlar, klinik olarak, Parkinson hastalığı, şizofreni, bipolar bozukluk, Huntington hastalığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır [117]. Dopaminin fizyolojik etkilerine göre 2 gruba ayrılan beş farklı dopamin reseptörleri birbirleriyle çok yakın ilişkilidir ve buna G protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler) aracılık eder [118-123]. D1 ve D2 sınıfı reseptörlerin üyeleri, transmembran bölgelerinin yüksek bir kısmını ortak kullanırlar ve farklı farmakolojik özelliklere sahiptirler. D1-sınıfı dopamin reseptörlerinin (D1 ve D5) , adeniil siklaz (AC) ile cAMP üretimini uyarmak için G proteinlerinin G α s / olf ailesini aktive ederler ve sadece GABA-ergic orta dikenli nöronlar (MSN) gibi striatumdaki dopamin-alıcı hücreler üzerinde postsinaptik olarak bulunurlar. D2 sınıfı dopamin reseptörleri (D2, D3 ve D4) G proteinlerinin G α / a ailesini ile birleşerek ve böylece adeniil siklazın (AC'nin) inhibisyonunu indükler. D1-sınıfı dopamin reseptörlerinin aksine, D2 ve D3 dopamin reseptörleri, dopamin hedef hücreleri üzerinde postsinaptik olarak ve dopaminerjik nöronlar üzerinde presinaptik olarak eksprese edilir [124, 125].

D1 ve D2 grubu dopamin reseptörlerinin kodlama dizilerinde intronların varlığı farklıdır. D1 ve D5 dopamin reseptör genleri, kodlama bölgelerinde intron içermez ancak D2 sınıfı reseptörleri kodlayan genlerin birkaç intronu vardır [126]. İnsan dopamin reseptörlerinin temel genetik ve yapısal özellikleri ve seçici ligandlarının kısa bir listesi Tablo 2.6. 'da sunulmuştur.

Tablo 2.6. Dopamin reseptör alt tiplerinin temel genetik, yapısal ve farmakolojik özellikleri [127].

Dopamin Reseptörü Alt Tip	D1	D2	D3	D4	D5
Gen sembolü	<i>DRD1</i>	<i>DRD2</i>	<i>DRD3</i>	<i>DRD4</i>	<i>DRD5</i>
Kromozomal gen harita lokusu	5q35.1	11q23.1	3q13.3	11p15.5	4p16.1
Kodlama bölgesinde intron sayısı	Yok	6	5	3	Yok
Sözde genler	Yok	Yok	Yok	Yok	<i>DRD5P1</i> , <i>DRD5P2</i>
Ekleme varyantlarının varlığı	Yok	Evet D2S, D2L	Evet	Evet	Yok
Amino asitlerin sayısı	446	D2S, 414; D2L, 443	400	387	477
Moleküler ağırlık	49300	D2S, 47,347; D2L, 50,619	44225	41487	52951
G protein bağlantısı	Gα _s , Gα _{o1f}	Gα _{i1} , Gα _o	Gα _{i1} , Gα _o	Gα _{i1} , Gα _o	Gα _s , Gα _o
Seçici agonistler	Fenoldopam, SKF-38393, SKF-81297	Bromokriptin, pergolide, kabergolin, ropinirol	7-OH-DPAT, pramipeksol, rotigotin, (+) - PD-128907	A-412997, ABT-670, PD- 168,077	Yok
Seçici antagonistler	SCH-23390, SCH-39166, SKF-83566	Haloperidol, spiperone, raclopride, sulpiride, risperidon	Nafadotrit, GR 103,691, GR 218,231, SB-277011A	A-381393, FAUC 213, L- 745,870, L- 750,667	Yok

2.6.1. Dopamin Reseptör Gen İfadesi

Dopamin reseptörleri beyinde çeşitli yerlerde bulunurlar. D1 dopamin reseptörleri olfaktör ampul, substantia nigra, kaudat-putamen (striatum), amigdala nucleus accumbens, ve frontal korteks gibi nigrostriatal, mesolimbik ile mezokortikal alanlarda fazla; hipokampus, beyincik, talamik alanlar ve hipotalamik bölgelerde daha düşük seviyelerde eksprese edilir [128, 129]. En yüksek D2 dopamin reseptörleri, striatum, nukleus accumbens ve olfaktör tüberkül içinde bulunur. D2 reseptörleri ayrıca substantia nigra, ventral tegmental alan, hipotalamus,

kortikal alanlar, septum, amigdala ve hipokampusta anlamlı düzeyde eksprese edilir [130]. Belirli genleri eksprese eden bakteriyel yapay kromozom (BAC) transgenik fareler, spesifik promoterlerin kontrolü altında geliştirilmiş yeşil flüoresan proteini ve/veya kırmızı flüoresan proteini tdToma'yı eksprese edenler gibi yakın zamanda geliştirilmiştir. Bu farelerin geliştirilmesi, araştırmacıların, striatum ve nükleus akümülatörlerindeki D1 ve D2-dopamin reseptör içeren MSN'lerin segregasyon düzeyini belirlemesine olanak sağlamıştır [131-132].

D1 ve D2 reseptörleri retinada gözlenmiştir ayrıca D2'nin hipofiz bezinde ekspresyon seviyeleri bulunmuştur. Tüm alt birim reseptörler adrenal bez, böbrek, kan damarları ve kalpte değişen düzeyde tespit edilmiştir [133-136].

2.6.2. Dopamin Reseptör Fonksiyonu

Dopamin birçok fizyolojik süreçte rol oynar ve bu yüzden alt tiplerinin fonksiyonel özellikleri büyük ölçüde araştırılıp keşfedilmiştir. En çok çalışılan fonksiyonu, dopaminin lokomotor aktivitesinin esas olarak D1, D2 ve D3 tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. D1 yalnızca postsinaptik nöronlarda eksprese olduğundan D1'in aktivasyonu lokomotor aktivite üzerinde orta derecede uyarıcı etkiye sahipken, D2 ve D3'ün etkisi daha komplekstir çünkü bunlar reseptörlerin hem postsinaptik hem de presinaptik ekspresyonundan kaynaklanırlar [137].

2.6.3. Dopamin Reseptör Sinyal İletim Ve Düzenlemesinin Genel İlkeleri

2.6.3.1. G Protein arabuluculu Sinyallemenin Mekanizmaları

Bütün dopamin reseptörleri, büyük bir GPCR süperfamilyasına aittir. Dopamin reseptörleri, primer amino asit sekanslarında yüksek derecede benzerlik gösterirler, yedi transmembran-kapsayan alanların ortak bir yapısına sahiptirler ve hücre içi sinyal mekanizmalarını indüklemek için heterotrimerik G proteinlerini aktive edebilirler [138-139]. Dopamin reseptörlerinin aktivasyonu için yaygın olarak kabul edilen mekanizma, G reseptörlerinin GPCR'ler olarak sınıflandırılmasına yol açan G proteinlerini içerir. Bununla beraber, bu reseptörlerin sadece heterotrimerik G proteinleri ile sinyal vermediğini ve G proteinine bağlı sinyalleme olaylarında da rol oynayabileceğini göstermektedir [140-141]. Bu sebeple, G-protein-bağlı reseptörler aynı zamanda, bu reseptörlerin tümü tarafından paylaşılan genel yapısal motif nedeniyle yedi transmembran-kapsayan alıcılar olarak da isimlendirilirler [142].

2.6.4. Dopamin Reseptör Sinyali

Dopamin reseptör fonksiyonları G protein aracılı sinyalizasyon yoluyla cAMP ve PKA'nın düzenlenmesi ile ilişkilidir. D1-sınıfı reseptörler olan D1 ve D5 çoğunlukla G α s / olf'a bağlanır ve ikinci haberci cAMP'nin üretimini ve PKA'nın aktivitesini uyarır. D2-sınıfı dopamin reseptörleri ise (D2, D3 ve D4) G α i / o'ya bağlanır ve cAMP üretimini negatif olarak düzenler, bu da protein kinaz A (PKA) aktivitesinde bir azalmaya neden olur [143-145]. Dopamin reseptörlerinden aşağı akış yönünde cAMP tarafından düzenlenen sinyalleme ağının karmaşıklığı, dopamine hücrel tepkilerin bağlam-bağımlı bir düzenlemesi için mekanizmalar da sağlar. Farklı uyarım biçimlerinin birlikte ortaya çıkmasına bağlı olan bu tür hücrel yanıtlar, çakışma detektörleri olarak adlandırılır ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir [144].

2.7. Dopamin Reseptör Alt Tipleri

2.7.1. D1 Benzeri Reseptörler

Beyinde çok yaygın bulunan dopamin reseptörü D1'dir. Bu reseptörün mRNA'sı olfaktör tüberkülda, nükleus akübenste ve striatumda, hipotalamus ve talamusta bulunmuştur. D1 reseptörlerinin direkt striato-talamo-kortikal döngüdeki nörotransmisyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir [146]. D1A, D1B ve D1C olmak üzere 3 çeşit alt tipi bulunmaktadır. G-proteinleri vasıtasıyla D1 benzeri reseptörler hücre içine etki eder. Adenilat siklazın aktifleşmesiyle hücre içersinde cAMP artar [147]. cAMP vasıtasıyla aktifleştirilen DARPP-32 ile ARPP-21, -16 vb. proteinlerin fosforlanmasını sağlar [148]. İyonik Na⁺, K⁺ ve Ca⁺ kanallarının işlevlerini D1 reseptör alt tiplerinin düzenlediği bulunmuştur [149].

D5 reseptörü D1 reseptörüne dizilim olarak benzemektedir ve bu dizilim baz alınarak klonlanmıştır. Bu iki reseptör de adenilat siklazı aktivesini artırıcı özelliği vardır. Ayrıca merkezi sinir sisteminde dağılımları açısından birbirlerinden farklıdırlar. D5, D1'e nazaran daha az bölgede vardır ve daha fazla hipokampus ve striatumda bulunur. Bazı çalışmalarda D5'in lokomotor aktive inhibasyonunda görevi olduğu ileri sürülmüştür [150].

2.7.2. D2 Benzeri Reseptörler

Bu reseptörler bazı G proteinleriyle etkileşir ve Ca²⁺ ve K⁺ kanal işlevlerinde düzenleme gibi ikincil haberci görevi görür. D1 benzeri reseptörlerin aksine postsinaptik ve otoreseptör etki ederler. D2 otoreseptörleri dopaminerjik sinir uçlarında, hücre gövdelerinde ve dendritlerde bulunurlar [151].

Moleküler klonlama teknikleriyle D2 reseptörünün aralarında 29 aminoasit boy farkı bulunan uzun ile kısa formları bulunmuştur. Dopamin reseptör 2'nin uzun formu bulunmayan

ratlarda, dopamin reseptör 2'nin işlevinin kısa formu ile yapıldığı öne sürülmüştür. Haloperidol gibi nöroleptiklerle oluşan katalepsi, dopamin reseptör 2'nin uzun formu ile oluşmaktadır [152].

Tablo 2.7.2. Dopamin reseptör alt tiplerinin özellikleri [153].

	D1 benzeri D1	D5	D2 benzeri D2	D3	D4
Aminoasit Sayısı	446	467	414/443	400	87-515
Kromozomal yerleşimi	5q35	4p15-16	11q22-23	3q13	11q15
Hücre içi Yolakları	cAMP↑	cAMP↑ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓
Beyindeki Dağılımı	Kaudat/putamen Nükleus akübens Olfaktör tüberkül Serebral korteks	Hipokampus Hipotalamus Serebral korteks	Kaudat/putamen Nükleus akübens Orta beyin	Olfaktör tüberkül Hipotalamus	Frontal korteks Medulla Orta beyin Nükleus akübens

2.7.3. Dopamin Reseptörlerinin Yapısal Karakteristiği

Dopamin reseptörleri 7 transmembran bölgenin G proteini ile ilişkilendirilmiş reseptör grubundadırlar. D1 ve D5 reseptörleri intronları olmayan genler tarafından kodlanır ve %80 benzerdir. D2, D3 ile % 75, D4 ile % 53 benzerlik gösterir ve her 3 reseptör alt birimi de intronlarla kesilen genler tarafından kodlanırlar [154].

Dopamin 1 benzeri reseptörlerde Dopamin 2 benzeri reseptörlere oranla 7 kat uzun karboksi uç bulunur. Serin ile treonin kalıntıları içermesi bakımından zengindir ayrıca sitoplazmik kıvrımı membrana birleşmesini sağlayan sistein kalıntısı ihtiva ederler. Dopamin reseptörlerinde hücre dışı kıvrımlarda 2 sistein kalıntısı bulunur ve bunlar reseptör yapısının sabitliği için kullanılarak disülfid köprüsünü meydana getiriler. D1 benzeri reseptörlerde uzun olmayan 3. hücre içi kıvrım vardır, bu kıvrım G-stimülatör (Gs) proteinler ile etkileşime giren reseptörlere spesifiktir ve siklik AMP salınımını başlatır. D2 benzeri reseptörlerde uzun 3. hücre içi kıvrım vardır ve bu G-inhibitör (Gi) proteinlerle etkileşen reseptörlere uygundur fakat bu siklik AMP üretilmesini engeller [155].

D2 reseptörünün D2L ve D2S olarak uzun ve kısa şekilde iki çeşidi vardır. Bu iki izoform protein yapılarındaki aminoasit uzunluğu kısalığı bakımından birbirlerinden farklılık gösterir [156].

2.7.4. Dopamin Reseptörlerinin İşlevsel Karakteristiği

Dopaminin ve bileşenlerinin tesirlerini dopamin reseptörleri farklı sinyal iletimi mekanizmalarıyla sağlarlar. Bunların içinde önemli olanı siklik AMP'nin adenilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesidir. Bu düzenek farklı G proteinlerinin etkinleşmesiyle oluşur [157]. (Dopamin reseptörleri Na/H ve Na-K ATPaz etkinliğini düzenlemektedir [158]. Hem D2S hem de D2L reseptör izoformlarının G $\beta\gamma$ alt üniteleri, protein kinaz C, mitojenle-aktive olan protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolağı aracılığıyla apoptozda ve hücre büyüme-farklılaşmasında görevleri olduğu bildirilmiştir [158-159].

Dopamin reseptörleri bazı değişik hücrel görevlerini DRIPs adı verilen dopamin reseptörleriyle iletişim içinde olup etkileşen (dopamine receptor interacting proteins) yapılar sayesinde yaptığı bulunmuştur. DRIP'lerin sadece reseptör sinyallerini düzenlemekte aynı zamanda reseptörün sabitliğini korumasında ve hücrelerde dopamin reseptör sinyallerinin oluşmasına neden oldukları düşünülmektedir. Farklı reseptör alt tiplerinin farklı protein etkileşimleri ile belirlendiği düşünülmekte ve bu da D1 ve D2 hücrelerinin farklı DRIP'ler ile etkileşimde bulduklarını kanıtlamaktadır [159].

Tablo 2.7.4. Dopamin reseptörleri ile etkileşen proteinler (DRIP'ler) [159]

DRIP	Reseptör alt tipi etkileşimi				
	D1	D2	D3	D4	D5
Reseptörler ve kanallar					
NMDA reseptör NR1-1a alt ünitesi	+	-	-	-	-
NMDA reseptör NR2A alt ünitesi	+	-	-	-	-
Somatostatin sst5 reseptörü	-	+	-	-	-
Adenozin A1 reseptörü	+	-	-	-	-
Adenozin A2A reseptörü	-	+	-	-	-
GABAa reseptörü	-	-	-	-	+
Kir3 K+ kanalı	-	+	-	-	-
Hücre iskeleti proteinleri					
Nörofilament M	+	-	-	-	-
4.1 N	-	+	+	-	-
4.1 B	-	+	+	-	-
4.1 G	-	+	+	-	-
Filamin A	-	+	+	-	-
Gamma COP	+	-	-	-	-
Spinofilin	-	+	-	-	-
Sinyal proteinleri					
NCS-1	-	+	-	-	-
Calcyon	+	-	-	-	-
Kinazlar					
GRK2	-	+	-	-	-
Adaptörler					
DRIP 78	+	-	-	-	-
Nck	-	-	-	+	-
Grb2	-	-	+	+	-

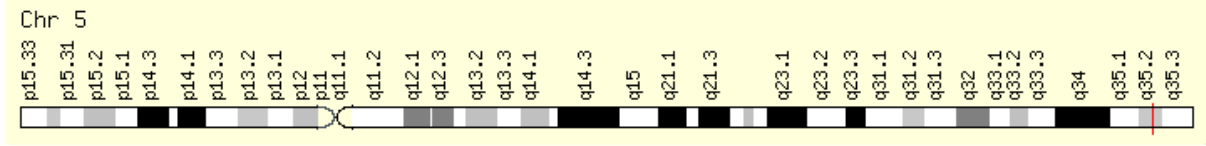
2.8. Dopamin Salınımının Düzenlenmesi

Dopamin aktivitesi farklı olaylarla düzenlenir. Presinaptik yerleşimli D2- D3 benzeri reseptörler vasıtasıyla kendilerini düzenlerler. Hücre dışı dopamin düzeylerini özgül bir membrana bağlı taşıyıcı molekül olan dopamin taşıyıcısı (DAT) sağlar. DAT dopamin sentezi yapan nöronlarda bulunduğundan dopaminerjik nöron yoğunluğunu ifade eden spesifik bir buluştur [160].

Dopamin diğer transmitter düzenekler tarafından da tertiplenir. Dopaminin striatonigral ve bölgesel nöral siklulardan gelen GABAerjik afferentler tarafından düzenlendiğine ilişkin bilgiler vardır [161].

2.9. DRD1 ve DRD2 Genleri

DRD1 geni 5. kromozom (5q35.2) üzerinde lokalizedir (Şekil 2.9.11). *DRD1* merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan dopamin reseptörüdür. D1 reseptörleri nöronal büyümeyi ve gelişmeyi düzenler, bazı davranış tepkilerine aracılık eder ve dopamin reseptörü D2 aracılı olayları modüle eder [3].



Şekil 2.9.1. *DRD1* Kromozom Dizisi [3].

DRD1 gen konformasyonu şekildeki gibidir:



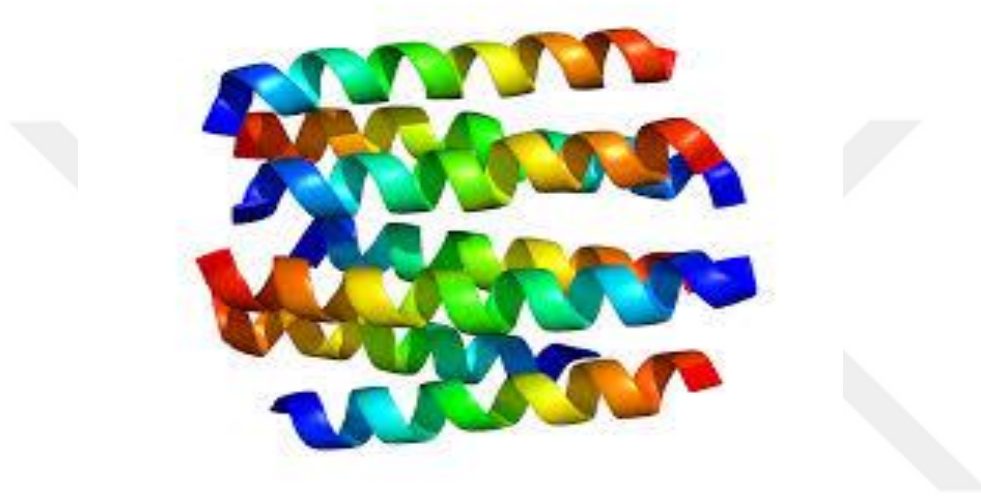
Şekil 2.9.2. *DRD1* gen konformasyonu [3].

DRD2 geni 11.kromozom üzerinde (11q23.2) bulunmaktadır (Şekil 2.9.2.). Alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş ilk aday gen *DRD2*'dir [3]. *DRD2* fonksiyonunda bozulmayla beyinde dopaminerjik aktivite azalmakta ve kişi pozitif pekiştirici etkiyi aramaya yönelmektedir. Munafo ve ark. yaptıkları çalışmada Dopamin D2 reseptör gen Taq1A allelinin sigara kullanan bireylerde kullanmayanlara oranla fazla olduğu bulunmuştur [4].



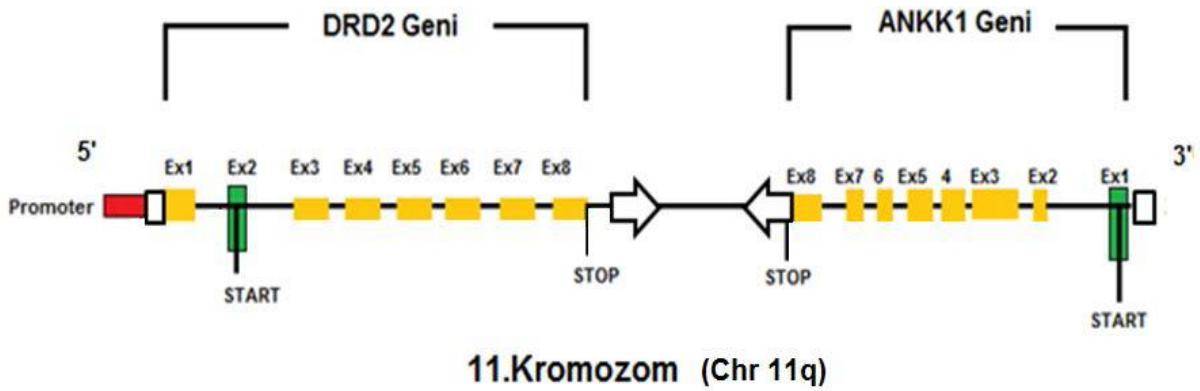
Şekil 2.9.3. DRD2 Kromozom Dizisi [162].

DRD2 gen konformasyonu şekildeki gibidir:



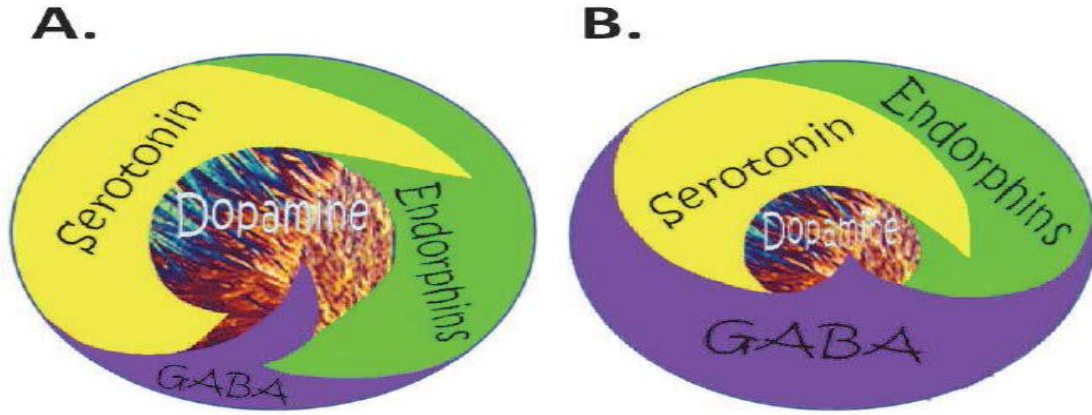
Şekil 2.9.4. DRD2 gen konformasyonu [162].

Alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş ilk aday gen DRD2'dir. DRD2 geni 11.kromozom üzerinde (11q22-23) ve ANKK1 gen (Ankyrin repeat & kinase domain containing protein 1) bitişiğinde yer alır (Şekil 2.9.4.).



Şekil 2.9.5. DRD2-ANKK1 geni [163]

DRD2 fonksiyonunda bozulmayla beyinde dopaminerjik aktivite azalmakta ve kişi pozitif pekiştirici etkiyi aramaya yönelmektedir (Şekil 2.9.5.).



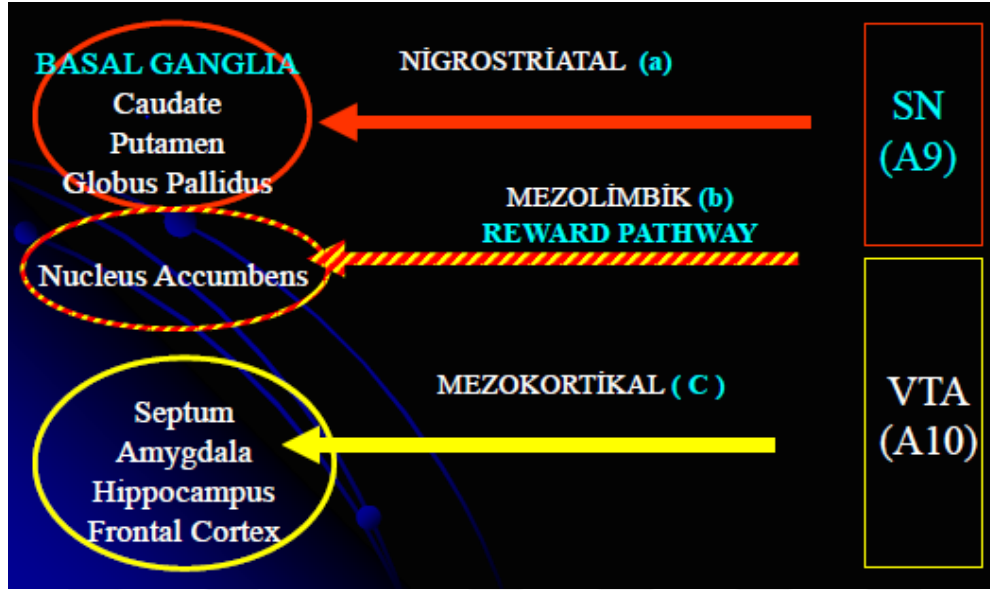
Şekil 2.9.5. DRD2 fonksiyonunda bozulmayla beyinde gerçekleşen dopaminerjik aktivite: A.Normal Fizyolojik Durum: Denge Hali / B.Hipodopaminerjik Durum: Azalmış dopamin salınımı ya da dopaminerjik reseptör cevabı [163].

DRD2 geni alkolizm mekanizmasıyla ilişkilendirilmiş ve alkol kullanan bireylerde sigara kullanma miktarı ile alakalı olduğu saptanmıştır [163]. Dopamin reseptör 2 geninin Taq1A alleli sigara kullananlarda kullanmayanlara oranla yüksek bulunmuştur [164].

Sigara içmeye başlama yaşıyla DRD2 Taq1A allelin oluşu arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu deneylerde DRD2 aleli bulunan bireylerin daha az sayıda D2 reseptörü ve reseptör bağlantısına sahip oldukları bulunmuştur [165].

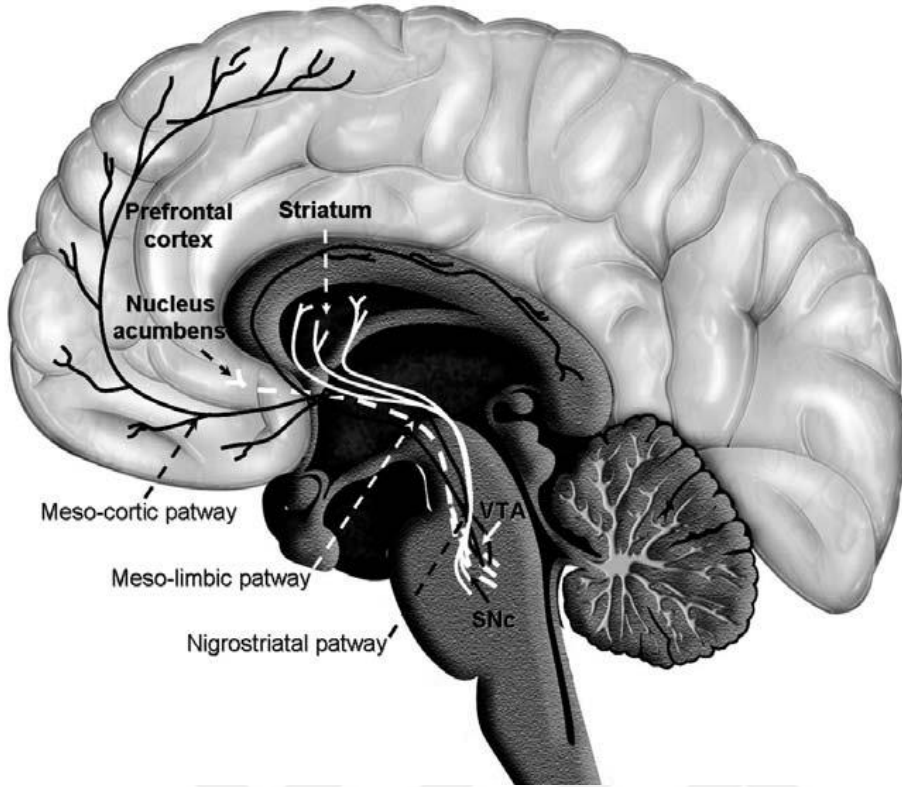
2.10. Merkezi Sinir Sistemi Temel Dopamin Yolakları

Ventral tegmental alan (VTA), substantiya nigra (SN) ve medial hipotalamusun arkuat çekirdeğinden köken alan dopaminerjik yollar vardır (Şekil 2.10.1.): nigrostriatal sistem SN'dan dorsal striatuma uzanır ve alışma, duyu-motor koordinasyon ve hareketlerin başlatılması buradaki dopamin (DA) metabolizmasıyla alakalıdır. VTA ve ventral striatum, hipokampus ve amigdala arasındaki mezolimbik yol haz duyuları, ödül ve istek ile alakalıdır. Mezokortikal yol VTA'dan başlar ve prefrontal, dorsolateral prefrontal, temporal, parietal ve anterior singulat yapılarına kadar gider. Özellikle çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde devreye girmektedir. Tuberoinfundibular yolak; meziobazal hipotalamusun ('tuberal bölge' diye adlandırılır) arkuat çekirdeğinden median eminense ('tuberoinfundibular bölge') uzanan dopaminerjik nöron grubuna kadar ifade edilir. Bu bölgeden iletilen dopamin hipofiz bezinin ön bölgesinden prolaktin iletimini düzeltir [166] (Şekil 2.11.2.).



Şekil 2.10.1. Dopaminerjik Yolaklar [166]

Dopaminin nükleus akümbense verdiği bilgiler yaşamımızda olanları kodlar. Bu veriler teşvik edici [167] ve olumsuz uyaranlara karşı şartlı güçlendirici hassasiyeti [168] ve bunların yenilikleriyle ilgili verileri [169] kapsar. Sinaptik dopamin iletimindeki dopamin nöronlarının, ödül tahminini kodlayan postsinaptik sinyalleri uyardığı düşünülmektedir [170]. Bu akışın şizofrenide psikolojik durumlara neden olduğu düşünülmektedir [171].



Şekil 2.10.2. Dopaminerjik nöronların oluşturduğu nigrostriatal ve mezokortikolimbik yolların anatomik lokalizasyonunu [172].

2.11. Dopamin Reseptörleri ve İnsan Hastalıkları Farmakolojisi

Birçok çalışma, dopamin reseptör biyolojisindeki anormalliklere ruhsal bozukluğun altında kalan sebeplerin neden olacağı üzerine odaklanmıştır. İnsan hastalıklarında dopamin reseptörlerinin rolünün anlaşılması, çeşitli rahatsızlıkları olan hastaların postmortem dokularında dopamin reseptör bağlanma özelliklerini ölçmek için kullanılan reseptör bağlama tekniklerinin geliştirilmesi ile başlamıştır [173]. Ancak, yapılan çalışmalardan sonra, reseptör yoğunluk ölçümlerinin, altta yatan patolojik mekanizmalardan ziyade, postmortem dokulardaki özellikleri yansıtabilecek değişikliklerin son derece farklı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmalar insan bozukluklarının patofizyolojisi hakkında bazı önemli hipotezlerin üretilmesinde etkili olmuştur. Bu hipotezlerden en önemlisi şizofrenide postsinaptik D2 dopamin reseptörlerinin artmış duyarlılığıdır ve bu hastaların beyinde yüksek afinite durumunda olan D2 dopamin reseptörleri, şizofrenide psikotik reaksiyonlara yol açan dopamin süper-duyarlılığının ortak bir temeli olduğunu göstermektedir [174]. Son zamanlarda geliştirilen in vivo görüntüleme analizleri zihinsel bozukluğu olan hastalarda dopamin reseptörü ekspresyonunda önemli derecede bozulduğunu vurgulamıştır [174-176].

Hareket bozukluğu veya demans hastalarında yapılan çalışmalarda dopamin reseptör ekspresyonundaki değişikliklerin oldukça yoğun olduğu görülmüştür [177].



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmanın deneyleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve İleri Teknoloji Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi (MEİTAM)'de yapılmıştır.

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Denek Sıçanlar

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan kullanılmak koşuluyla yaklaşık 170-240 gr ağırlığında 21 adet cinsi Wistar albino olan dişi rat tedarik edilmiştir.



Şekil 3.1.1. Kullanılan Ratlar.

3.1.2. Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kitler

No	Sarf Malzeme Adı	Kullanıldığı Deneş Basamağı
1	Gene Expression Master Mix, 5 ml	Real-Time PCR Reaksiyonu
2	96-Well Reaction Plate,	Real-Time PCR Reaksiyonu
3	Adhesive Film 25 covers	Real-Time PCR Reaksiyonu
4	2-Mercaptoethanol (50 mM),	Beyin Dokusundan Total mRNA Eldesi
5	DNase/RNase-Free Distilled Water,	Tüm Deneş Basamakları
6	1,5 ml Ependorf Tüp,	Tüm Deneş Basamakları
7	0,2 ul lik PCR tüpü	RT-PCR Reaksiyonu
8	10 ul lik pipet ucu	Tüm Deneş Basamakları
9	200 ul lik pipet ucu	Tüm Deneş Basamakları
10	1000 ul lik pipet ucu	Tüm Deneş Basamakları
11	Cryo Tüp 2 m	Beyin Dokusunun Saklanması Sırasında

No	Adı	Kullanıldığı Deneş Basamağı
1	RNA Tissue Kit, 50 rxns	Beyin Dokusundan Total mRNA Eldesi
2	cDNA Reverse Transcription Kit, 200 Test	Total mRNA dan cDNA eldesi

3.1.3. Gen Ekspresyon Primer Problemleri

Gen ekspresyonu için Thermofisher Taqman gen ekspresyon primer problemleri kullanılmıştır.

3.1.4. Kullanılan Cihazlar

Deneyde işlem yapılan cihazlar deney basamak basamak aşağıda listelenmiştir.

No	Cihaz Adı	Kullanıldığı Deney Basamağı
1	Via 7 Real Time PCR	Real-Time PCR Reaksiyonu
2	RT-PCR	RT-PCR Reaksiyonu
3	Masaüstü Santrifüj	Tüm Deney Basamakları
4	Vorteks	Tüm Deney Basamakları
5	Mikropipetler (10-1000)	Tüm Deney Basamakları
6	Derindondurucu (-80 °C)	Beyin Dokularının Saklanması

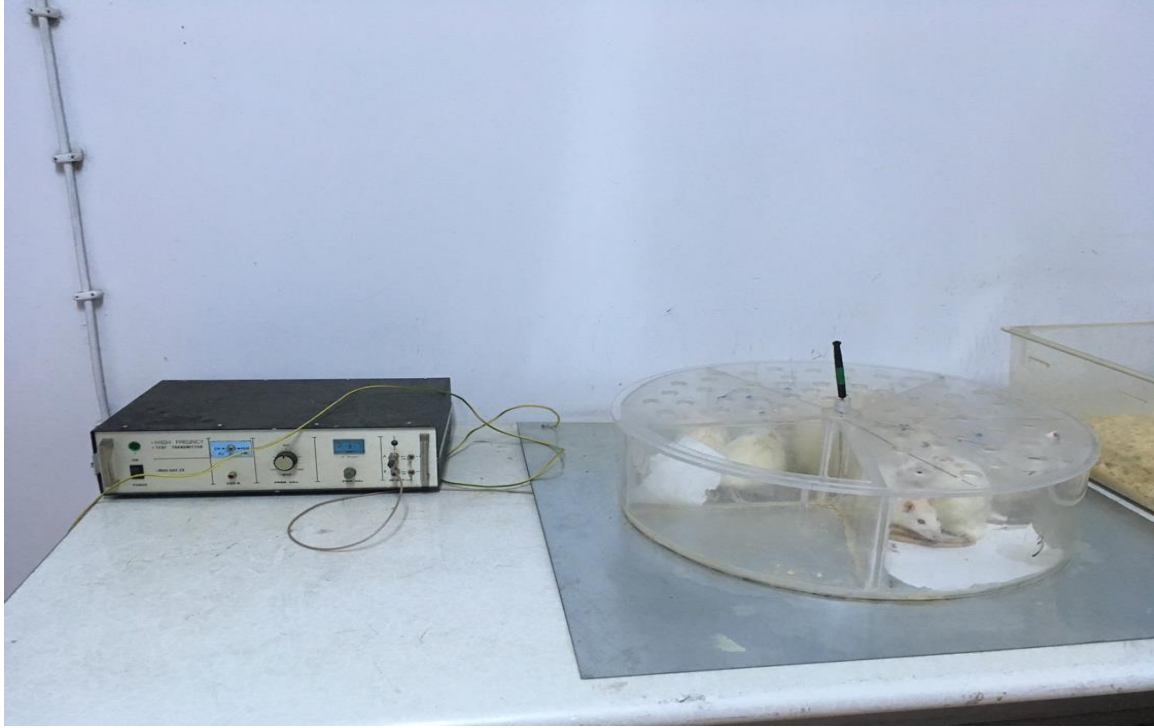
3.2. YÖNTEM

3.2.1. Deneysel Grupların Oluşturulması ve Sıçanlara Radyofrekans Radyasyonu Uygulaması

Deneyde sham, deney ve kontrol grupları olmak üzere toplamda 3 grup bulunmaktadır. Her grupta 7 ve toplamda 21 sıçan ile çalışılmıştır. Kontrol grubundaki ratlara hiçbir işlem yapılmamış ve deney sonunda kurban edilmiştir. Sham grubundaki denekler sıçanların buldukları ortamdan alınıp elektrik alan cihazı içerisinde bekletilmeleri nedeniyle maruz kaldıkları stres faktörünü dışlamak için, 8 hafta boyunca, günde 2 saat elektrik alan

uygulanmaksızın elektrik alan cihazı içinde bekletilmiştir. Deney grubu 8 hafta boyunca, günde 2 saat 1800 MHz elektrik alana maruz bırakılmış ve ardından sakrifiye edilmiştir.

Bu çalışmada Everest GSM Simulator 1800CW2 modeli kullanılmıştır. Bu cihaz 1800 MHz'lik sinyal üretir ve 1750 MHz ile 1850 MHz frekans aralığında, devamlı ya da parçalı dalga yayabilmektedir. Ratların RF radyasyon maruziyeti, 6 dilimli pie cage restrainer içerisinde (Şekil 3.2.2.) uygulanmış olup, elektrik alan eşit daplınsın diye 6 dilimli pie-cage restrainer'ın orta noktasına anten konulmuştur.



Şekil 3.2.2. Denek ratlara RF uygulanması.

3.2.2. Ratların Sakrifiye Edilmesi ve Beyin Dokusunun Çıkarılması

Elektrik alan uygulama süresi olan 8 hafta tamamlandıktan sonra tüm gruplar sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Anestezik madde; Ketamin/Ksilazin 90/10 mg/ml olacak şekilde uygulanmıştır. Buz aküsü üzerinde anestezi ardından hızlıca beyin dokusu çıkarılmıştır, 5ml steril saklama kaplarına aktarılmıştır ve RNA izolasyonu yapıncaya kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.2.3. Total RNA İzolasyonu

Elde edilen beyin dokusu bistüri yardımıyla buz aküsü üzerinde ön homojenizasyon yapıldıktan sonra RNA izolasyonu RNA mini kit yardımıyla yapılmıştır ve yapılan işlemler aşağıdaki gibidir.

1. Örnekler 13,000g x 2 dakika (dk) santrifüj edildikten sonra süpernatantlar yeni tüplere aktarılmıştır.
2. Her bir tüpe total hacim kadar 70%'lik etanol eklenmiş ve vorteks yapılmıştır.
3. Örnekler spin kolonlara aktarıldıktan sonra 12,000g x 15 saniye (sn) oda ısısında santrifüj yapılmıştır.
4. Tüplerde biriken sıvı dökülmüş ve kolonlar yeniden aynı tüplere yerleştirilmiştir.
5. 3. ve 4. aşamalar birkaç kez tekrarlanmıştır.
6. Her bir tüpe 700 µL Wash Buffer I eklenmiştir ve tüpler 12,000g x 15sn oda ısısında santrifüj edilmiştir. Spin kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirilmiştir.
7. Her bir tüpe 500 µL Wash Buffer II eklenmiş sonrasında tüpler 12,000g x 15sn oda ısısında santrifüj edilmiştir.
8. Tüplerde biriken sıvı atılmış ve kolonlar aynı tüplere yerleştirilmiştir. 7. ve 8. aşamalar birkaç kez tekrarlanmıştır.
9. RNA bağlı kolonların tamamen kuruması için 12,000g x 1-2dk oda ısısında santrifüj yapılmıştır.
10. Spin kolonlar RNase içermeyen toplama tüplerine yerleştirilmiş, üzerlerine 79 µL RNase içermeyen moleküler su eklenmiş ve oda ısısında 1dk inkübe edilmiştir.
11. Tüpler 12,000g x 2dk oda ısısında santrifüj edilmiştir.
12. Elde edilen RNA örneği -200C'de saklanmıştır.

3.2.4. Total RNA'dan cDNA Eldesi

Kit ile elde edilen mRNA örnekleri daha sonra tersine polimeraz zincir reaksiyonu (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction: RT-PCR) yapılarak komplementer DNA (cDNA)'lar elde edilmiştir.

Çalışmada uygulanan cDNA protokolu şu şekildedir:

PCR Bileşenleri	20 µl Reaksiyon Hacmi
10X RT Buffer	2.0 µl
25X dNTP Mix (100mM)	0.8 µl
10X RT Random Primers	2.0 µl
MultiScribe Reverse Transcriptase	1.0 µl
Nuclease-Free H ₂ O	4.2 µl
RNA	10.0 µl

PCR döngüsü şu şekildedir:

	Erime	Bağlanma	Uzama	Son Uzama
Sıcaklık (°C)	25	37	85	4
Zaman (dk)	10 dakika	120 dakika	5 dakika	∞

3.2.5. Real-Time PCR

Çalışmada uygulanan Real Time-PCR protokolü aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Her 20-µL'lik reaksiyon için aşağıda verilen tablodaki hacimler dikkate alınarak miktarına göre PCR reaksiyon mixi hazırlanmıştır.
- 2) Hazırlanan mix'in karışması için reaksiyon tüpü santrifüj edilmiştir.
- 3) Hazırlanan PCR mix'i her kuyuda 16-µL olacak şekilde 96'lık well plate'in kuyularına dağıtılmıştır.
- 4) Her kuyuya 4-µL cDNA eklenmiştir.
- 5) Her kuyuya 4-µL cDNA eklenmiştir.
- 6) Plate hava kabarcığı kalmaması için santrifüj edilmiştir.
- 7) Hazırlanan plate Real-Time PCR cihazına yerleştirilmiştir.
- 8) Real-Time PCR cihazı uygun çalışma protokolüne göre çalıştırılmıştır.

PCR reaksiyon mix bileşenleri	Her 20-µL'lik Reaksiyon için Hacim
	Tek Tekrarlı Reaksiyon
20X TaqMan® Gene Expression Assay	1.0
2X TaqMan® Gene Expression Master Mix	10.0
cDNA Örnekleri	4.0
RNase-free H₂O	5.0

3.2.6. İstatistik Analizi

İstatistiksel analiz, sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği kontrolleri Levene testi ile test edilmiş ve homojen olmadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla, gruplar arası farklılıklar Welch testi ile ikili karşılaştırmaları ise Games Howell testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. İki sürekli ölçüm arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

1800 Mhz elektromanyetik alana maruz kalan dişi ratların beyin dokusu örneklerinde Dopamin Reseptör 1 (*DRD1*) ve Dopamin Reseptör 2 (*DRD2*) genlerinin ekspresyon düzeyleri analiz edilmiştir. Kontrol, sham ve deney olmak üzere toplam 3 grup oluşturulmuş sadece deney grubu RF-R'una maruz bırakılmıştır. *DRD1* geninin ekspresyon seviyesinin gruplar arasındaki dağılımı anlamlı bulunmamıştır. *DRD2* geninin ekspresyon seviyesinin gruplar arasındaki dağılımı farklı bulunmuştur ($p=0.021$). Gruplara ait $\Delta\Delta Ct$ değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. *DRD1* ve *DRD2* Genlerinin $\Delta\Delta Ct$ Değerlerinin Gruplar ve Bireylerin Beyin Dokularındaki Dağılımı.

Grup	Birey	<i>DRD 1</i>	<i>DRD 2</i>
Kontrol Grubu	K 1	-0,944	-1,045
	K 2	-0,797	-0,719
	K 3	1,29	1,279
	K 4	-0,437	0,065
	K 5	0,127	0,032
	K 6	-1,114	-1,779
	K 7	-0,681	-1,123
	[Min.-Max.]:	1,444 ± 0,608	1,487 ± 0,708
Sham Grubu	S 1	-0,968	0,459
	S 2	0,063	1,666
	S 3	-1,519	-0,135
	S 4	0,097	1,565
	S 5	-1,648	-0,083
	S 6	0,272	2,021
	S 7	-0,051	2,042
	[Min.-Max.]:	1,673 ± 0,984	0,575 ± 0,382*
Deney Grubu	D 1	-0,579	0,954
	D 2	-0,66	0,121
	D 3	-0,161	0,871
	D 4	-0,278	1,593

D 5	0,062	0,953
D 6	-0,585	1,121
D 7	0,063	1,965
[Min.-Max.]:	1,260 ± 0,265	0,507 ± 0,211*

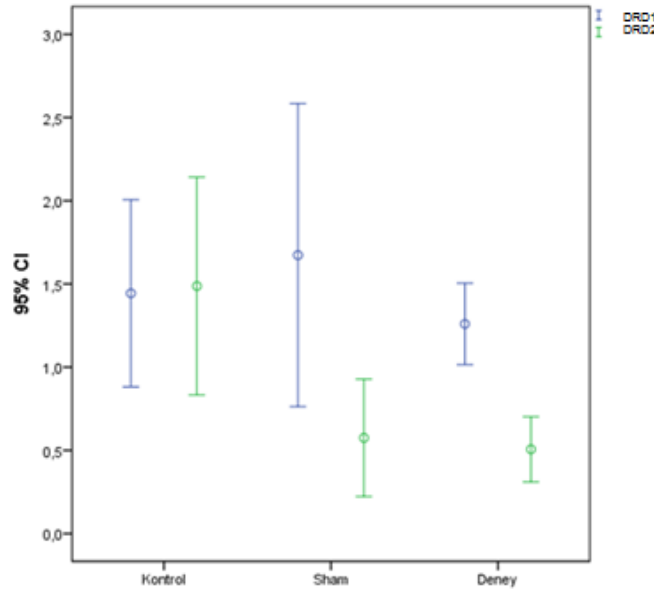
*:Kontrol ile olan farklılıkları göstermektedir.

DRD2 gen ekspresyonu açısından gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde kontrol grubunun ortalama değerlerine (1,487 ± 0,708) göre hem sham (0,575 ± 0,382) hem de deney grubunun (0,507 ± 0,211) ortalama değerlerinin azalmış olduğu tespit edilmiştir. Deney grubunun ortalama değerlerinin sham grubuna göre daha da azaldığı görülmekle beraber bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 4.2) Farklılıklar incelendiğinde ise ratların elektromanyetik alandan bağımsız olarak strese maruz kaldıklarında ekspresyon seviyelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p değerleri; 0.035; 0.023).

Tablo 4.2. *DRD1* ve *DRD2* genlerinin ifade düzeyinin gruplar arasındaki ortalama değerleri.

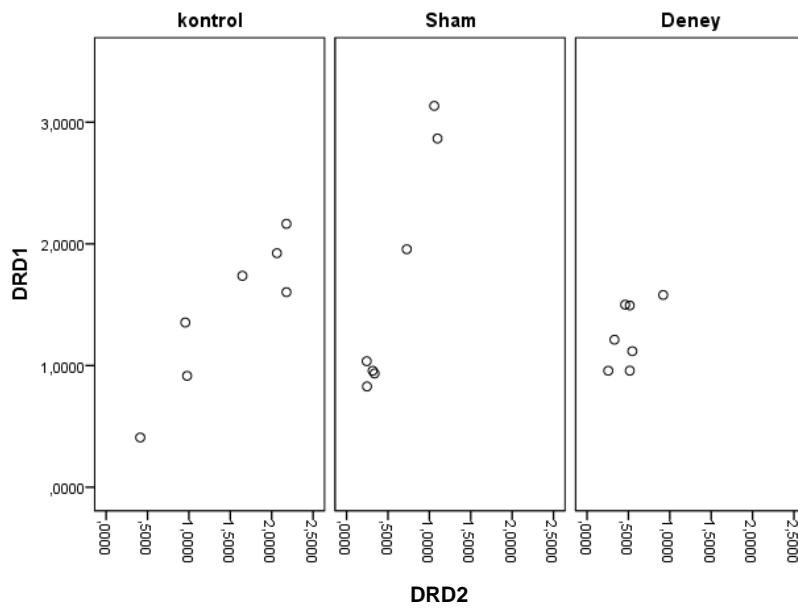
	Kontrol (n=7)	Sham (n=7)	Deney (n=7)	P
Drd1	1,444 ± 0,608	1,673 ± 0,984	1,260 ± 0,265	0,510
Drd2	1,487 ± 0,708	0,575 ± 0,382*	0,507 ± 0,211*	0,021

*:Kontrol grubu ile olan farklılıkları göstermektedir.



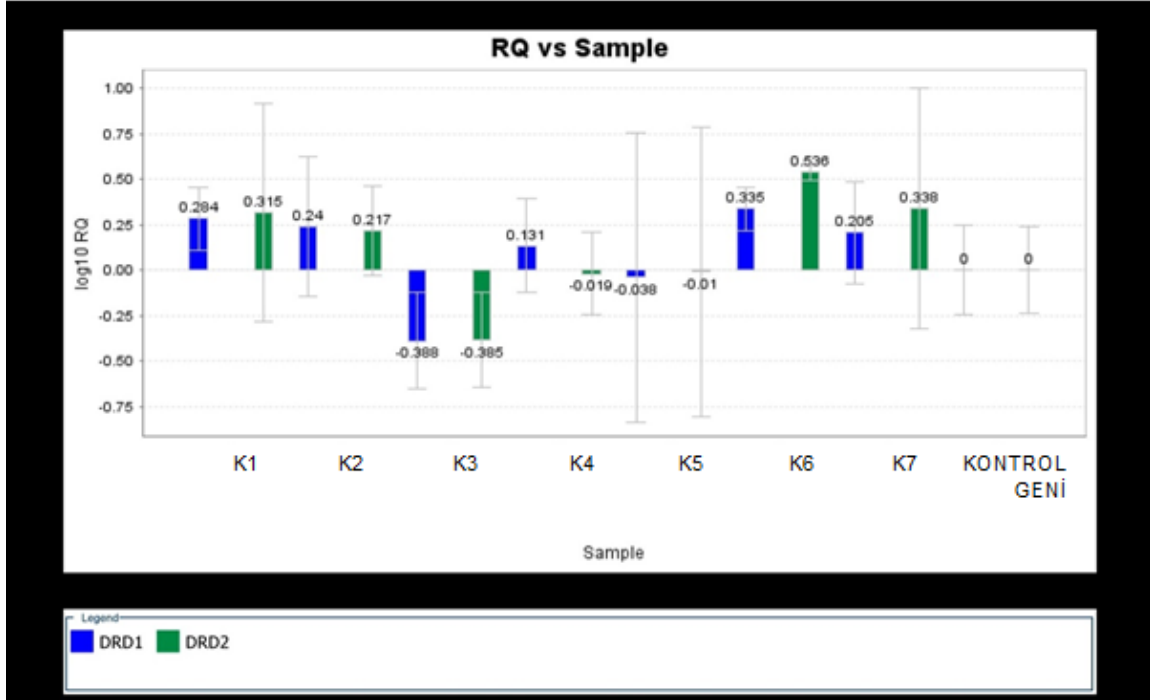
Şekil 4.1. *DRD1* ve *DRD2* gen ifadesinin gruplar arası ilişkisi

Her iki parametrenin birbirleri ile doğrusal ilişkileri incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak aynı yönlü orta derecede kuvvetli doğrusal bir ilişki olduğu bulunmuştur ($r=0.550$; $p=0.010$). Grup bazında incelendiğinde ise; kontrol grubunda; aynı yönlü çok kuvvetli doğrusal bir ilişki söz konusudur ($r=0.913$; $p=0.004$), yani beyin dokusunda kontrol grubunun *DRD1* gen ekspresyonu artarken *DRD2* gen ekspresyonunun da artış gösterdiği söylenebilir. Benzer şekilde sham grubunda; aynı yönlü çok kuvvetli doğrusal bir ilişki söz konusudur ($r=0.987$; $p<0.001$), deneş grubunda ise iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($r=0.592$; $p=0.161$) (Şekil 4.1).

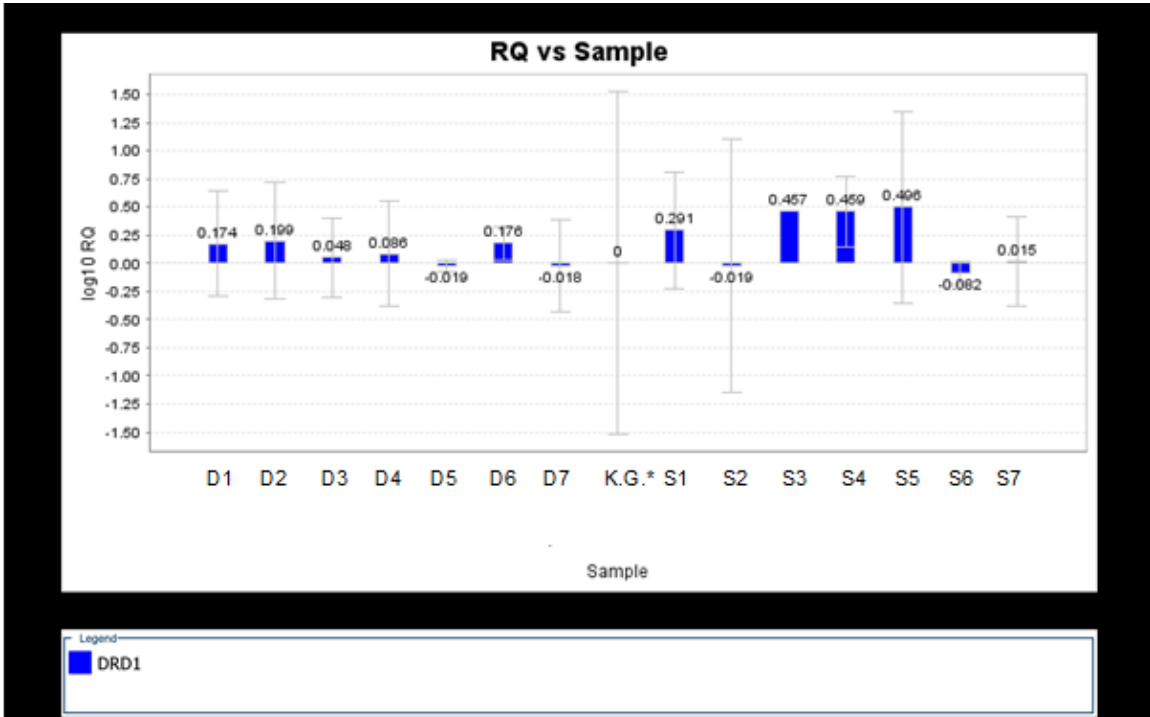


Şekil 4.2. *DRD1* ve *DRD2* gen ifadesinin doğrusal ilişkisinin grafiksel dağılımı.

DRD1 ve DRD2 kontrol grubu $\Delta\Delta CT$ değerleri Şekil 4.2. de verilmiştir. DRD1, Sham ve Deneş grubu $\Delta\Delta CT$ değerleri Şekil 4.3. de verilmiştir. DRD2, Sham ve Deneş grubu $\Delta\Delta CT$ değerleri ise Şekil 4.4. de verilmiştir.

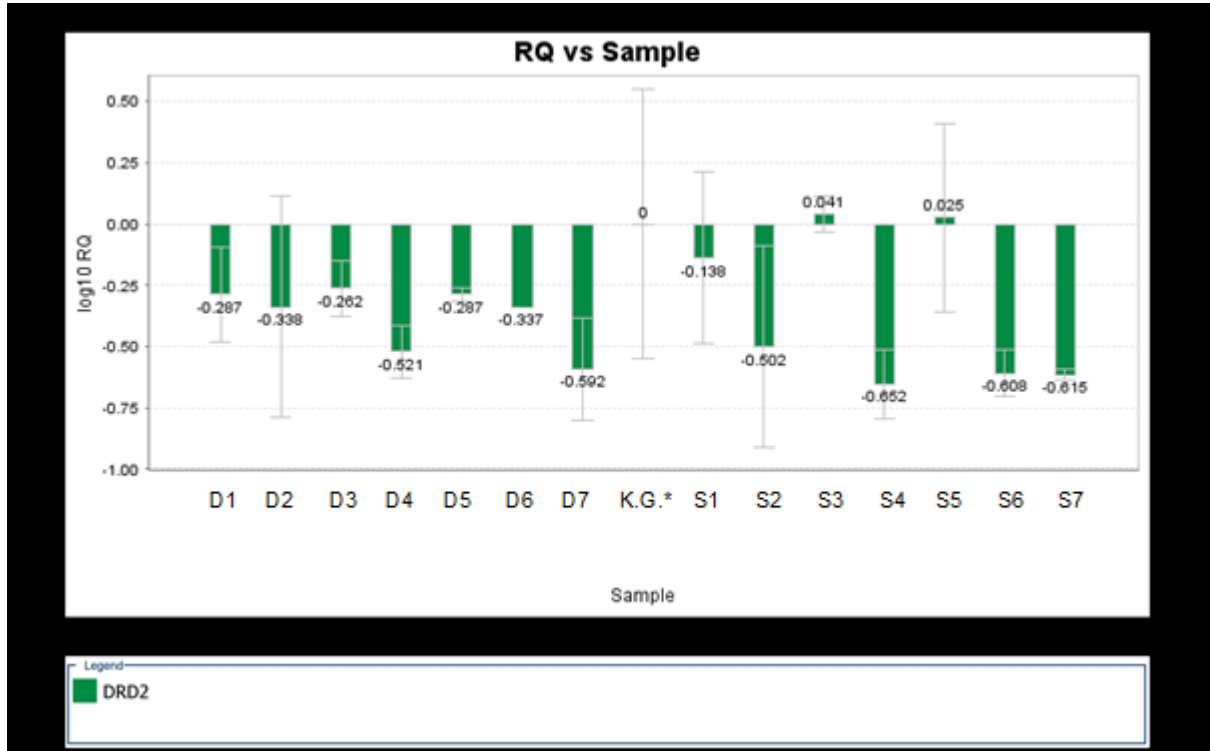


Şekil 4.3. Kontrol grubu $\Delta\Delta CT$ değerleri.



Şekil 4.4. DRD1 Sham ve Deneş grubu $\Delta\Delta CT$ değerleri.

*K.G. : Kontrol Geni



Şekil 4.5. DRD2 Sham ve Deney grubu $\Delta\Delta CT$ değerleri

*K.G.: Kontrol Geni

5. TARTIŞMA

Günümüzde Elektromanyetik radyasyon (EMR) teknolojik gelişmelere bağlı olarak çeşitli kaynaklardan yayılabilir. Elektromanyetik kirlilik birçok ülkede hızla gelişen teknoloji ile birlikte yaşam alanlarında giderek artan elektromanyetik dalgaların farkındalığını yansıtmak için kullanılan bir terimdir. Elektromanyetik alanlar, baz istasyonlarından, yüksek gerilim hatlarından, radyo-TV vericilerinden hatta evlerin elektrik tesisatından dahi kaynaklanabilir. Elektronik cihazlardan çevreye yayılan EMA'nın baş ağrısı, halsizlik, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve depresyona yatkınlık gibi insan sağlığına olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir [178-181].

Bu çalışmada 1800 MHz radyofrekans radyasyonuna (RF) 8 hafta boyunca günde 2 saat süreyle maruz bırakılan wistar cinsi dişi sıçanların beyin dokularındaki *DRD1* ve *DRD2* genlerinin sentez düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda *DRD1* gen ekspresyonu bakımından gruplar arası farklılık bulunmamıştır. *DRD2* gen ekspresyonu açısından gruplar arasında farklılıklar anlamlı bulunmuş ($p=0.021$) ve *DRD2* ekspresyonu sham ve deney grubunda azalma görülmüştür.

Deneyel çalışmalarda, mobil telefonların yaydığı radyofrekans dalgalarının hücrelerde toksik etki yarattığı gösterilmiştir. Lai ve arkadaşları [182] radyofrekans dalgalarına maruz kalmanın sıçan beyinde DNA kırıklarına neden olduğunu ve bununla birlikte Robison ve arkadaşları [183] HL-60 ve HL-60R soylarında elektromanyetik alanın etkisiyle DNA onarımının aksadığını göstermişlerdir. Elektromanyetik alanın DNA'yı doğrudan etkileyerek birçok genin transkripsiyonunu uyardığı da bildirilmiştir [184-185]. RF radyasyonunun DNA sentezi ve transkripsiyonu, RNA işlemesi ve inhibisyonu, hücre döngüsü ilerlemesinin inhibisyonu, proteinlerin denatürasyonu, hücre metabolizma değişiklikleri ve membran geçirgenliğinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir [186]. Zmyslony ve arkadaşları beyinde en çok manyetik alanın etkisinde kalan temporal ve oksipital bölümlerinde tümör oluşma olasılığının fazla olduğunu göstermişlerdir [187]. Günlük yaşamda etkisi altında olduğumuz EMA'ların, beyin tümörleri oluşma ve erkeklerde lösemi ve akut myeloid lösemiye yakalanma riskini artırdığı aynı zamanda yumuşak doku sarkomları dahil hemen hemen tüm kanser türlerinde artışa neden olabileceği gözlemlenmiştir [188].

Hücresel düzeyde yapılan araştırmalar cep telefonu radyasyon maruziyetinin hücresel stres üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelmiş ve ısı şok proteinleri olarak bilinen HSP'leri ele almıştır. Cep telefonu kullanımı sonucu radyasyona en çok maruz kalan beyin dokusu üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Calabrò ve ark. insan nöroblastom SH-SY5Y hücre hattını 1800MHz cep telefonu radyasyonuna 2 ve 4 saat süre ile maruz bırakmış ve deney sonunda hücrelerde *HSP20* geninin ifadesinin azaldığını, *HSP70* geninin ifadesinin ise arttığını bulmuşlardır [189]. Arslan ve ark. yaptığı çalışmada 1800 MHz RF radyasyonuna maruz kalan Wistar albino cinsi sıçanların beyin dokusunda *Hsp27* ve *p38MAPK* genlerinin ifade düzeylerini incelenmiş ve

p38MAPK geninin ifade düzeyinin arttığını bulmuşlardır [190]. 1800 MHz RF radyasyonuna maruz kalan Wistar albino cinsi sıçanların beyin dokusunda *MAO-A* ve *COMT* genlerinin ifade düzeylerinin incelendiği bir başka çalışmada ise *COMT* geninin ifade düzeyinin arttığı bulunmuştur [191]. Chunhai ve ark. yaptıkları çalışmada 1800 MHz RF radyasyonu maruz kalmanın, beyin gelişimi için önemli olan embriyonik nöral kök hücreler (eNSC'ler) üzerindeki etkisine yoğunlaşmış ve hücrelerde eNSC apoptozunun, hücre döngüsünün ve ilgili genlerin mRNA ifadelerinin etkilenmediğini bulmuşlardır [192]. Zamorano ve Torres mobil telefonlardan yayılan 900 ve 1800 MHz radyasyonun beyin dokusunu etkileyip etkilemediğini araştırmışlar ve hücrel telefonlardan yayılan elektromanyetik alan emilimin kuvvetli olduğunu, bunun sonucunda da spesifik emilim oranının 1800 MHz'de daha fazla ortaya çıktığını bulmuşlardır [193]. Retrospektif çalışmalar uzun yıllar düzenli cep telefonu kullanımının beyin tümörü gelişme riskini artırdığını bildirmiştir. Vini G. Khurana ve ark. 10 yılın üzerinde cep telefonu kullanan bireylerde, cep telefonunun yakın tutulduğu temporal bölgede tümör riskinin 2 kat arttığını bulmuşlardır [194]. Bazı çalışmalar uzun süre cep telefonu kullanımının insan göz epitel hücreleri, ovaryum ve uterus, böbrek, karaciğer gibi vücudun başka doku ve organlarında da DNA hasarlarına ve oksidatif strese neden olabileceğini göstermiştir [195-197]. Eker ve ark. yaptığı çalışmada 8 hafta boyunca günde 2 saat 1800MHz cep telefonu radyasyonuna maruz kalan ratların göz dokularındaki *Hsp27*, *p38MAPK*, *EGFR*, *kaspaz-3* gen ekspresyon seviyeleri incelenmiş ve maruziyet sonucunda ratların göz epitel hücrelerinde *kaspaz-3* ve *p38MAPK* seviyelerinin arttığını bulmuşlardır [195]. Berköz ve ark. yaptığı çalışmada 8 hafta boyunca günde 2 saat 1800MHz elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan sıçanların karaciğer, böbrek ve beyin dokuları incelenmiş, bu dokularda oksidatif ve nitrozatif hasara neden olabileceğini göstermişlerdir [196]. Çetinkaya ve ark. yaptığı çalışmada 1800 MHz RF radyasyonuna maruz bırakılmış sıçanların ovaryum ve uterus dokularındaki *p53* ekspresyon düzeyleri incelenmiş, erişkin dişi ratların ovaryum ve uterus dokularında hücre döngüsünde önemli rol oynayan *p53* geninin sentez ifadesini değiştirmediği tespit edilmiştir. Ovaryum ve uterus dokularında yapılan comet testiyle oluşan DNA hasarları incelenmiş ve sonucunda ovaryumda DNA hasarının meydana geldiği gözlenmiştir [197].

50 yıldan uzun bir süre önce, tirozin amino asidinin bir metaboliti olan 3-hidroksitiraminin (dopamin) fizyolojik fonksiyonlarının keşfinden bu yana katekolaminerjik nörotransmitter çok büyük ilgi çekmiştir [198]. Fizyolojik etkilerine göre farklı ama yakından ilişkili 5 dopamin reseptörü bulunmaktadır ve bunlar D1 benzeri dopamin reseptörler ile D2 benzeri dopamin reseptörler olmak üzere 2 grupta tanımlanmışlardır [199]. Birçok hayati fonksiyon beyin dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile sağlanır. D1, D2 ve daha düşük bir dereceye kadar, D3 dopamin reseptörleri, ödül ve mekanizmalarında kritik rol oynamaktadır. Birçok çalışma, dopamin reseptör fonksiyonunu değiştiren farmakolojik ve genetik yaklaşımların,

doğal ödüllere ve bağımlılık yaratan ilaçlara verilen yanıtların değişimini sağlayarak düzenlediğini göstermiştir. Bu nedenle dopamin reseptörleri, madde bağımlılığı araştırmalarında önemli bir yer almıştır [200]. Hem D1 hem de D2 dopamin reseptörleri, esas olarak prefrontal korteksin aracılık ettiği, çalışma belleği gibi, hafıza ve hafıza mekanizmaları için oldukça önemlidir [201, 202]. Merkezi sinir sistemi dışında lokalize olan dopamin reseptörlerinin aracılık ettiği diğer işlevler arasında, hipofizde D2 dopamin reseptör aracılı prolaktin sekresyonunun düzenlenmesi gibi koku alma, görme ve hormonal düzenleme yer alır. Böbrekte D1 dopamin aracılı renin sekresyonu, adrenal bezin D2 aracılı regülasyonu ve damar genişlemesi, kan basıncının düzenlenmesi gibi birçok işlevleri vardır [203]. Çoklu sistem atrofi olan hastalarda striatal D1 ve D2 dopamin reseptör yoğunluklarının belirgin olarak azaldığı ve progresif supranükleer felçli hastalarda D2 dopamin reseptör bağlanması selektif bir azalmanın olduğunu gözlemlemişlerdir [204]. İnsan *DRD2* geninin kodlanmamış bölgesinde bulunan bazı yaygın SNP'lerin *DRD2* ekspresyonunun ve fonksiyonunun azalmasıyla bu kan basıncında artma yaptığı tespit edilmiştir [205].

DRD2 geninin 10 kb. çifti içeren tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olan *DRD2* Taq1A alleli ile birçok araştırma yapılmıştır. Bunların ilki Blum ve ark.'larının 1990 yılında yaptığı çalışmada ve alkolizm ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmanın devamında bu alleli taşıyan bireylerin *DRD2* gen ekspresyonu azalmakta dolayısıyla hem alkol bağımlılığı hem de başka madde bağımlılığına yatkınlığa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kompulsif, impulsif davranış bozukluğu olan kişilerde de bu polimorfizmin daha yüksek oranlarda görüldüğünü tespit etmişlerdir [206]. Munafo ve ark. yine aynı genin aynı polimorfizminde yaptıkları çalışmada sigara içme davranışını cinsiyetler arasında karşılaştırmış, erkeklerde kullananlara kullanmayanlara oranla yüksek olduğu bulunmuştur [207]. Comings ve ark. madde ve alkol bağımlılığına yatkınlıkta rol aldığını bulmuşlar, ayrıca bağımlılığın derecesi ile ilgisi olduğunu bildirmişlerdir [113]. Yapılan bir meta analiz sonucu *DRD2* genin A1 alleline sahip olan bireylerde alkolizm riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir [208]. Pohjalainen ve ark yaptıkları benzer bir çalışmada bu gen polimorfizminin alkolizm ile ilişkili olduğunu belirterek Comings ve ark.'nın çalışmalarını doğrulamışlardır [209]. Yapılan diğer bir çalışmada ise alkolizm veya alkol bağımlılığı gibi alkolle ilişkili birkaç fenotipte dopaminerjik yollarda *DRD2* ekspresyonunun azaldığını bulmuşlardır [210]. Smith ve ark. madde bağımlılarında kontrol grubuna göre *DRD2* Taq1A allellerin frekansında artma tespit etmişlerdir [211]. Söz konusu allel başka bir ekip tarafından sigara kullanımı için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir [212]. *DRD2/ANKK1* Taq1A polimorfizmi, *DRD2* reseptörlerinin ekspresyonunda azalma ile sonuçlanan çeşitli genetik varyasyonlardan biridir. Bu polimorfizmle yapılan bazı çalışmalarda *DRD2* gen ekspresyonunda azalma ile bağımlılık yapan davranışlarda artış olduğu belirlenmiş [213], ödüllendirme

davranışları ile ilişkilendirilmiş [214] ve bu polimorfizmin kumar, madde ve alkol bağımlılığı gibi bağımlılık davranışlarında rolü iyi tanımlanmıştır [215].

Santral sinir sisteminde hayati rolü nedeni ile dopamin reseptörlerin kodlama sırası güçlü bir şekilde korunmakta ve polimorfizm çok nadir olarak görülmektedir [216]. DRD2'nin TaqI polimorfizmi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (ADHD) ile ilişkilendirilmiştir [217]. Dopaminerjik sistem ayrıca, beyindeki ödüllendirme ve pekiştirici mekanizmalar üzerindeki etkiler göz önüne alındığında, obeziteye yatkınlık açısından önemli bir genetik adaydır. Beslenmenin dorsal striatumdan dopamin salınması ile ilişkili olduğu ve yemek yemekten alınan zevkin derecesi ile salınan dopamin miktarının orantılı olduğu tespit edilmiştir [218]. Dopamin defekti olan farelerle yapılan bir çalışmada günlük dopamin dozu takviye edilen farelerde iştahın arttığı ve yeme davranışının görüldüğü, dopaminden yoksun farelerin ise yeme davranışı göstermediği, dopamin agonistlerinin iştah ve kilo alımını arttırdığı bildirilmiştir [219].

Şizofrenide, bir takım çevresel ve genetik olaylar neticesinde, düzensiz bir dopaminerjik sistem oluşur ve dopamin kontrolsüz olarak salınır. Bunun neticesinde, normal koşullarda çevredeki olayları anlamlandırıp yorumlamamızı sağlayan dopaminerjik düzenek aksar ve anormal bir algı oluşmasına neden olur [220]. Andreou D. ve ark. *DRD1* geninin psikoz patofizyolojisinde rol oynadığını ve "Şizofreni Dopamin Hipotezi"ni desteklediğini göstermişlerdir [221]. Bu nedenle dopamin reseptör işlevleri beyin nörolojik fonksiyonları ve psikiyatrik bozukluklar açısından oldukça kritiktir.

Literatüre bakıldığında, 1800 MHz cep telefonu radyasyonu maruziyetinin beyin dokusunda moleküler yollarda değişikliklere neden olduğu görülmektedir [186-187, 189]. Aboul Ezz ve ark. yaptıkları çalışmada 1 ay boyunca günlük olarak 1800MHz radyasyona maruz bırakılan yetişkin sıçan beyinlerinin 4 farklı bölgesinde serotonin, dopamin ve nörepinefrin seviyelerine bakmış olup dopamin ile nörepinefrin miktarında azalma, serotonin miktarında ise artma tespit etmişlerdir.

Maruziyetten sonra meydana gelen bu monoamin nörotransmitterlerindeki bozukluklar bellek, öğrenme ve stres de dahil olmak üzere bildirilen yan etkilerin çoğunun altında yatan neden olabileceği düşünülmüştür [222]. Yapılan bir çalışmada maternal yoksunluk ya da kronik hafif stresin, sıçanlarda depresyon benzeri davranışların gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu süreç, metilasyon olmayan bir mekanizma yoluyla striatumda aşağı regüle edilmiş *Par-4* ve *DRD2* gen ekspresyonu ile ilişkilidir ve *DRD2* mRNA seviyeleri stres yaşayanlarda tedavi olanlara oranla daha düşük bulunmuştur [223]. Wearick-Silva ve ark. erken yaşam stresine maruz kalmanın yürüme adaptasyonunu etkileyen beyin bölgelerindeki *DRD1* ve *DRD2* seviyelerinde azalma olduğunu bulmuşlardır [224].

Cep telefonu kullanım şekli nedeniyle beyin dokusuna en yakın radyasyon kaynağıdır. Düzenli cep telefonu radyasyonuna maruz kalan bireylerde beyin dokusunda meydana gelen

fonksiyonel ve hücrel değişiklikler bilim insanlarının ilgisini çekmiştir. Yapılan birçok çalışma ile beyin dokusunun cep telefonu maruziyetinden olumsuz etkilendiği, beyin tümörlerinin gelişme riskinin bu maruziyet neticesinde anlamlı derecede arttığı, birçok hücrel yolağın elektromanyetik strese bağlı olarak uyarıldığı ve bunun sonucunda hücrelerde kontrolsüz büyüme ve bölünmenin tetiklenebileceği gösterilmiştir. Kronik hücrel stres ele alındığında akla ilk gelen hücrel moleküller stres proteinleri olduğundan son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar cep telefonu radyasyonu ile ısı şok proteinlerinin ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Hücrel stresin artması moleküler düzeyde hücre fonksiyon bozukluklarına, ardından doku ve organlarda problemlere neden olacağından bu mekanizmaların ortaya konulması oldukça önemlidir. Dopamin yolağı da stres ile uyarılabilen hücrel yolaklardır. Cep telefonu maruziyetinin hücrelerde yaratacağı stres ve ortaya konulmuş olan uzun süreli cep telefonu kullanımının depresyon, dikkat eksikliği, hiperaktivite gibi davranış bozukluklarına neden olduğu konusundaki literatür bilgisine dayanarak cep telefonu radyasyonunun bu yolağı uyarabileceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır. Yapılan literatür taramasıyla bu çalışma karşılaştırıldığında; *DRD2* ifadesinin azalması dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna (ADHD) neden olmaktadır [217]. Özellikle *DRD2* Taq1A polimorfizmi *DRD2* gen ekspresyon seviyesinin azalmasıyla madde-alkol bağımlılığına [112] ve alkolizme [215] neden olmaktadır. 1800MHz EMA'ya maruz kalan ratların 4 farklı beyin bölgesinde dopamin miktarının azalmasıyla stres ve depresyon oluştuğu bildirilmiştir [222]. Maternal yoksunluk ve strese maruz kalan sıçanlarda *DRD2* mRNA seviyeleri azalmış ve bu durum sıçanlarda depresyon ve benzeri durumların oluşmasına sebep olmuştur [223]. Erken yaşta strese maruz kalmanın yürümeyi etkileyen beyin bölgelerindeki *DRD1* ve *DRD2* seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir [224]. İnsan *DRD2* geninde oluşan bazı SNP'ler *DRD2* fonksiyonunda azalmaya sebep olmuş ve bunun sonucunda hipertansiyon oluşumu arasında ilişki bulunmuştur [205].

Bu çalışmada cep telefonu radyasyonu maruziyetinin *DRD1* gen ekspresyonunda kontrol grubuna kıyasla deney grubunda azalmış olduğu belirlenmiş olsa da istatistik olarak değerlendirildiğinde bu azalışın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. *DRD2* geninin sham grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı belirlenmiş olup cep telefonundan bağımsız olarak sıçanlar strese girdiğinde *DRD2* geni ekspresyon düzeyinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca aynı genin ekspresyon düzeyinin deney grubunda da kontrol grubuna kıyasla azaldığı belirlenmiştir. Deney grubunda *DRD2* gen ekspresyon düzeyinin sham grubuna kıyasla daha da azaldığı ancak bunun istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Sıçanlar cihaz içerisine yerleştirildiğinde oluşan stresin *DRD2* geninin ifade düzeyini anlamlı derecede azalttığı görülmektedir. Bu bulgulardan yola çıkılarak *DRD2* gen ifadesinin cep telefonu maruziyetinden bağımsız olarak strese yanıt olarak azaldığı belirlenmiştir. Ancak günlük yaşamda maruz kalınan

cep telefonu radyasyon oranı ve yaşam boyu toplam maruziyet süresi düşünüldüğünde her iki genin ekspresyon düzeyinin anlamlı oranda değişebileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak, EMA'nın beyin dokusunda DRD1 ve DRD2 gen ekspresyonunu etkilemediği sonucu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada ratlara 2 ay boyunca günde 2 saat süreyle elektromanyetik alan uygulanmıştır. Bu sürenin daha fazla olduğu yeni çalışmalar DRD2 gen ekspresyonunun deney grubundaki etkilerinin daha net olarak belirlemesi açısından faydalı olacaktır. İnsanlar embriyonal dönemden başlayarak ölüncüye kadar elektromanyetik alan maruziyetinde kaldıkları için bu süreçlerin değerlendirilebileceği yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Strese maruz kalmanın merkezi sinir sistemini etkileyerek dopamin seviyesini düşürebileceği ve bunun sonucunda öğrenme, hafıza, davranış gibi beyin fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Bu çalışmada cep telefonu radyasyonundan bağımsız strese maruz kalınarak beyinde DRD2 seviyesinin anlamlı şekilde azalması sonucu alkol ve madde bağımlılığı başta olmak üzere birçok nörolojik hastalık ve davranış bozukluklarının olabileceğini ortaya koymuştur. Yapılan literatür taramasında beyin dokusunda 1800 MHz radyasyona maruziyetin DRD1 ve DRD2 genlerinin ifade düzeyleri üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Literatüre katkı açısından önemli ve dolayısıyla özgün bir çalışma olmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma sonucunda, RF-EMF uygulanmaksızın sadece strese giren erişkin dişi ratların beyin dokusunda DRD2 geninin ifade düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir.

- Bu çalışmada stres faktörünün elektromanyetik alan maruziyetinden daha etkili bir şekilde DRD2 gen ekspresyon seviyesinin azalttığı saptanmıştır. Stres faktörünün DRD2 gen ekspresyon seviyesini düşürmesi nedeniyle çeşitli madde bağımlılıkların artması sözkonusu olacaktır. Bundan dolayı stresi önleme ve stres yönetimi önem kazanmaktadır.

- EMA'nın biyolojik etkilerini gözlemek için daha uzun süreli maruziyete bırakılan hayvan çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

- Ayrıca insanlarda da 10 yılı aşkın cep telefonu kullanımı ve dopamin testleri retrospektif olarak değerlendirilerek dopamin salgısı üzerinde EMA'nın etkisinin değerlendirildiği çalışmalar yapılabilir.

- Dopaminerjik sistem, merkezi sinir sisteminde en iyi bilinen nörotransmitter sistemlerdendir ve birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın belirtilerin oluşabilmesi açısından gereklidir. İlgili hastalıklardan elde edilen klinik bilgilerin neticesinde, dopamin ve dopaminerjik sistemin sağlıklı bir şekilde işlev görmesinin, sağlıklı bir beyin açısından oldukça önemli olduğu bildirilmiştir. Dopaminerjik sistemin, reseptör öncesi ve sonrası sinyal iletim yollarının bütün olarak anlaşılması gereklidir ve bu açıdan yapılan çalışmaların sonuçları ilerde yapılacak çalışmalara yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1]. F.Özgüner, H. Mollaoğlu. Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006: 13(1)/38-41.
- [2]. Hyland GJ. Physics and biology of mobile telephony. Lancet 2000;356(9244):1833-36.
- [3]. Gordis, E., Tabakoff, B., Goldman, D., Berg, K., Finding the gene(s) for alcoholism, The Journal of the American Medical Association, 263:2094–2095,1990.
- [4]. Munafo MR, Timpson NJ, David SP, Ebrahim S, Lawlor DA. Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: a meta-analysis and new data. Nicotine Tob Res 2009; 11: 64–76.
- [5]. Akay TM. İyonlaştırıcı radyasyonların biyolojik etkileri. Elektromanyetik kirlilik etkileri sempozyumu. Ankara, 1999:107-109)
- [6]. Canseven GA. Değişik şiddet ve sürekli manyetik alanların deri hidroksprolin seviyesine etkisi. Doktora tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 1998.
- [7]. Pehlivan F. Radyasyon biyofiziği. Biyofizik. 2. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapevi, 1997: 343-362.
- [8]. Hermann, D.M. and Hossmann, K.A., (1997). Neurological Effects of Microwave Exposure Related to Mobile Communication. Journal of the Neurological Sciences, Cilt:152, Sayı:1, ss:1-14, DOI:10.1016/S0022-510X(97)00140-8.
- [9]. Balıkcı, K., Özcan, I.C., Turgut-Balık, D., and Balık, H.H., (2005). A Survey Study on Some Neurological Symptoms and Sensations Experienced by Long Term Users of Mobile Phones. Pathologie Biologie, Cilt:53, Sayı:1, pp:30-34, DOI:10.1016/j.patbio.2003.12.002.
- [10]. Hermann, D.M. and Hossmann, K.A., (1997). Neurological Effects of Microwave Exposure Related to Mobile Communication. Journal of the Neurological Sciences, Cilt:152, Sayı:1, ss:1-14.
- [11]. Nittby, H., Grafström, G., Eberhardt, J.L., Malmgren, L., Brun, A., Persson, B.R.R., and Salford, L.G., (2008). Radiofrequency and Extremely Low-Frequency Electromagnetic Field Effects on the Blood–Brain Barrier. Electromagnetic Biology And Medicine, Cilt:27, Sayı:2, ss:103–126, DOI:10.1080/15368370802061995.
- [12]. Meral, I., Mert, H., Mert, N., Deger, Y., Yoruk, I., Yetkin, A., and Keskin, S., (2007). Effects of 900-MHz Electromagnetic Field Emitted From Cellular Phone on Brain Oxidative Stress and Some Vitamin Levels of Guinea Pigs. Brain Research, Cilt:1169, ss:120-124, DOI:10.1016/j.brainres.2007.07.015.
- [13]. Mausset-Bonnefont, A.L., Hirbec, H., Bonnefont, X., Privat, A., Vignon, J., and De Sèze, R., (2004).

- [15]. Lai, H., Carino, M.A., Horita A., and Guy, A.W., (1992). Opioid Receptor Subtypes That Mediate a Micro-Wave Induced Decrease in Central Cholinergic Activity in the rat. *Bioelectromagnetics*, Cilt:13, Sayı:3, ss:237–246, DOI:10. 1002/bem. 2250130308.
- [16]. Inaba, R., Shishido, K., Okada, A., and Moroji, T., (1992). Effects of Whole Body Microwave Exposure on the Rat Brain Contents of Biogenic Amines. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, Cilt:65, Sayı:2, ss:124–128, DOI:10. 1007/BF00705068 NOT:8-16.
- [17]. Irmak MK, Fadillioğlu E, Guleç M, Erdogan H, Yagmurca M, Akyol O. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochem Funct* 2002;20: 279-83.
- [18]. Foster, K. R. and R. Glaser. Thermal mechanisms of interaction of radiofrequency energy with biological systems with relevance to exposure guidelines. *Health Phys* 92:609–620.2007.
- [19]. *Radiat Res.* 2009 Sep;172(3):265-87. doi: 10. 1667/RR1726.1. Radiofrequency radiation and gene/protein expression: a review McNamee JP1, Chauhan V.
- [20]. Dr. M. Esin OCAKTAN, Dr. Recep AKDUR Cep Telefonu Teknolojisi ve Sağlık derleme
- [21]. Kalkan T., VIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, Çevre Kirliliği Panel Konuşmaları, İstanbul, 1998. Seker, S.; Korkut, A., Tehlikeli Oyuncak, Hayy Yayınevi, İstanbul, Nisan2005, p.12, <http://www.tuik.gov.tr> ağustos 2015-08-05.
- [22]. Swerdlow A; ICNIRP (International Commission Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect* 2004;112:1741-54.
- [23]. Blettner M, Berg G. Are mobile phones harmful? *Acta Oncol* 2000;39:927-30.
- [24]. AG Canseven, N Seyhan, S Mışıra A Turhan, A İmır; Inhibition of Natural Killer (NK) Cell Activity By ELF Magnetic Fields, *Med & Biol Eng & Comput.*, 35, suppl. 1.44, 1997.
- [25]. Balcer–Kubiczek EK, Harrison GH. Neoplastic transformation of C3H/10T1/2 cells following exposure to 120–Hz modulated 2.45–GHz microwaves and phorbol ester tumor promoter. *Radiat Res* 126(1): 65–72, 1991.
- [26]. Maes A, Verschave L, Arroyo A, DeWagter C, Vercruyssen L. In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14: 495–501, 1993.
- [27]. Sekerci S, Çerezci O. Çevremizdeki radyasyon ve korunma. Boğaziçi yayınları İstanbul 1997.
- [28]. GPS de kullanılan elektromanyetik dalgaların insan sağlığına etkilerinin irdelenmesi. F.Taktak, İ. tiryakioğlu, İ. Yılmaz.
- [29]. Dinçer, H. (2000). Elektromanyetik Isınımlar Ve İnsan Sağlığına Etkileri, Elektrik, Elektronik ve Bilgisayar Mühendisliği Sempozyumu 8–12 Kasım 2000 Bursa.
- [30]. Sabuncu, H. Elektromanyetik Radyasyonlar ve Elektromanyetik Alanlar İle İlgili Tanımlar.

- [31]. Charles Polk and Elliot Postow, CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields, CRC Press, Florida, 1986.
- [32]. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Guidelines for Limiting Exposure to Time Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields; Health Physics 74: 494–522, 1998.
- [33]. Sobel, E. Davanipour, Z., Sulkava, R., Erkinjuntti, T., Wikstrom, J., Henderson, V.W., Buckwalter, G., Bowman, J.D. & Lee, P.J. (1995). Occupations With Exposure To Electromagnetic Fields: A Possible Risk Factor For Alzheimer’s Disease. *Am. J.Epidemiol.*, 142, 515–524.
- [34]. Lai H. Neurological effects of radiofrequency electromagnetic radiation. Paper presented to the workshop on possible biological and health effects of RF electromagnetic fields. Project Team: Mobil Phone and Health Symposium. Austria, 1998. p.1-2.
- [35]. M Sandström et al; Subjective Symptoms Among Mobile Phone Users in Sweden and Norway, A Swedish–Norwegian Epidemiological Study; Bioelectromagnetic Society, Tampa, June 1998.
- [36]. Mann K, Roschke J. Effects of pulsed high–frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiology* 33: 41–47, 1996
- [37]. Borbely AA, Huber R, Graf T, et al. Pulsed high–frequency electromagnetic field affects human sleep and sleep electroencephalogram. *Neurosci Lett* 275: 207–210,1999.
- [38]. Krause CM, et al. Effects of electromagnetic field emitted by cellular telephones on the EEG during a memory task. *NeuroReport* 11: 761–764, 2000.
- [39]. Svedenstal, B.M. & Johanson, K.J. (1995). Fetal Loss İn Mice Exposed To Magnetic Fields During Early Pregnancy. *Bioelectromagnetics*, 16, 284–289.
- [40]. JR Goldsmith; Epidemiological Evidence of Radio Frequency (Microwave) Effects on Health in Military, Broadcasting and Occupational Studies; *Int J Occup Environ Health* 1: 47–57, 1995.
- [41]. Kang GH, Lee CH, Seo JW, Sung RH, Chung YH, Lee SK, Suh YH, Chi JG. In–vivo study on the harmful effect of the extremely low frequency unipolar pulsating magnetic field in mice. *Korean Med Sci* 12(2): 128–134, 1997.
- [42]. Graham, C., Cook, M.R., Cohen, H.D. & Gerkovich, M.M. (1994). Dose Response Study Of Human Exposure To 60 Hz Electric And Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, 15, 447–463.
- [43]. Kavet, R., Stuchly, M.A., Bailey, W.H. & Bracken, T.D. (2001). Evaluation Of Biological Effects, Dosimetric Models, And Exposure Assessment Related To Elf Electric–And Magnetic–Field Guidelines. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, 16, 1118–1138.
- [44]. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A; ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect* 2004;112:1741-54.
- [45]. JE Moulder and KR Foster; Biological Effects of Power Frequency Fields as They Relate to Carcinogenesis; *Proc Soc Exper Biol Med*, 209: 309–324, 1995.

- [46]. Garaj–Vrhovac V, Fucic A, Horvat D. The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutation Res* 281(3): 181–186, 1992 .
- [47]. Lary JM, Conover DL, Foley ED, Hanser PL. Teratogenic effects of 27.12 MHz radiofrequency radiation in rats. *Teratology* 26: 299–309, 1982.
- [48]. Imaida K, Kuzutani K, Wang J, Fujiwara O, Ogiso T, Kato K, Shirai T. Lack of promotion of 7, 12–dimethylbenz[a]anthracene–initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields. *Carcinogenesis* 22(11): 1837–1841, 2001.
- [49]. Cancer Risks Associated With Occupational Exposure To Magnetic Fields Among Electric Utility Workers In Ontario And Quebec, Canada, And France: 1970–1989. *Am.J. Epidemiol.*, 139, 550–572.
- [50]. Wertheimer, N., Savitz, D.A. & Leeper, E. (1995). Childhood Cancer In Relation To Indicators Of Magnetic Fields From Ground Current Bioelectromagnetics, 16, 96.
- [51]. Bold, A. Toros, H. ve Sen O. (2003). Manyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkisi, III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, 19–21 Mart, ĐTÜ, Đstanbul. ISBN.975–561–236–X.
- [52]. WR Adey, CV Byus et al; Spontaneous and Nitrosourea–Induced Primary Tumors of the Central Nervous System in Fischer 344 rats Chronically Exposed to 836 MHz Modulated Microwaves; *Rad Res* 152: 293–302, 1999.
- [53]. MH Repacholi et al; Lymphomas in Pim 1 Transgenic Mice Exposed to Pulsed 900 MHz Electromagnetic Fields; *Rad Res*, 147: 631–640, 1997.
- [54]. Feychting, M. & Ahlbom, A. (1994). Magnetic Fields, Leukemia, And Central Nervous System Tumors In Swedish Adults Residing Near High–Voltage Power Lines. *Epidemiology* (Cambridge, Mass.), 5, 501–509.
- [55]. Theriault, G., Goldberg, M., Miller, A.B., Armstrong, B., Guenel, P., Deadman, J., Imbernon, E., To, T., Chevalier, A. & Cyr, D. (1994).
- [56]. Savitz, D.A. & Loomis, D.P. (1995). Magnetic Field Exposure In Relation to Leukemia And Brain Cancer Mortality Among Electric Utility Workers. *Am. J. Epidemiol.*, 141,123–134.
- [57]. Vasquez, B.J., Anderson, L.E., Lowery, C.I. & Adey, W.R. (1988). Diurnal Patterns In Brain Biogenic Amines Of Rats Exposed To 60–Hz Electric Fields. *Bioelectromagnetics*, 9, 229–236.
- [58]. Hossmann KA, Hermann DM. Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system. *Bioelectromagnetics* 2003;24: 49–62.
- [59]. Yasser M, Randa MM, Belacy SH, Abou-El-Ela Fadel MA. Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidase activities in human erythrocytes. *J Pharma Biom Analysis* 2001;26: 605–08.
- [60]. De Seze R, Peray PF, Miro L. GSM radiocellular telephones do not disturb to secretion of antepituitary hormones in humans. *Bioelectromagnetics* 1998;19 :271–8.

- [61]. Cox DR. Communication of risk: Health hazards from mobile phones. *J Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 2003;166: 241-5.
- [62]. Lai H. Research on the neurological effects of non-ionizing radiation at the University of Washington. *Bioelectromagnetics* 1992;13: 513-26.
- [63]. Michaelson SM. Biological effects and dosimetry of non-ionising radiation: Radiofrequency and microwaves energies. New York: NATO Advanced Study Institutes Series: Series A, Life Sciences 1983;Vol 49. NOT: 58.
- [64]. G Güler, N Atalay Seyhan, N Altan, B Gönül, C Çevik; Tissue Response to Electric Fields with Different Intensities and Directions, *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 65, Suppl.1, 215, 1996.
- [65]. G Güler, N Atalay Seyhan; Extremely Low Frequency (ELF) Electric Field with Different Application Times Inhibits Protein Synthesis, *Med & Biol Eng & Comput.*, 37, Suppl. 2., 1338–1339, 1999.
- [66]. Penafiel LM, Litovitz T, Krause D, Desta A, Mullins JM. Role of modulation on the effect of microwaves on ornithine decarboxylase activity in L 929 cells. *Bioelectromagnetics* 18: 132–141, 1997.
- [67]. Robison JG, Pendleton AR, Monson KO, Murray BK, O’neill KL. Decreased DNA repair rates and protection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 23: 106–112, 2002.
- [68]. Blank M, Soo L, Lin H, Henderson AS, Goodman R. Changes in transcription in HL–60 cells following exposure to alternating currents from electric fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 28: 301–309, 1992.
- [69]. Blank M, Goodman R. Do electromagnetic fields interact directly with DNA? 18: 111-115, 1997.
- [70]. Zmyslony M, Jajte JM. The role of free radicals in mechanisms of biological function exposed to weak, constant and net magnetic fields. *Med Pr* 49(2): 177–186, 1998. Not: 64-70.
- [71]. Effects of 1.8 GHz Radiofrequency Fields on the Emotional Behavior and Spatial Memory of Adolescent Mice. Zhang JP1, Zhang KY2, Guo L3, Chen QL4, Gao P5, Wang T6, Li J7, Guo GZ8, Ding GR9 Chen G., Xu Z., Jiang H.
- [72]. Cep telefonu ve sağlık radyofrekans elektromanyetik alan arasındaki ilişki üzerine in vitro çalışma. *Çin. J. Önceki. Med.* 2005; 4 : 285-287.
- [73]. Effects of 1.8 GHz Radiofrequency Fields on the Emotional Behavior and Spatial Memory of Adolescent Mice. Zhang JP1, Zhang KY2, Guo L3, Chen QL4, Gao P5, Wang T6, Li J7, Guo GZ8, Ding GR9.
- [74]. Elektromanyetik alanlara maruz kalmanın potansiyel sağlık etkileri hakkında fikir. Yeni Tanımlanan Sağlık Risklerine İlişkin Bilimsel Komite. *Biyoelektromanyetik*. 2015 Eylül; 36 (6):

480-4. Narayanan, Sareesh Naduvil, et al. "Effect of radio-frequency electromagnetic radiations (RF-EMR) on passive avoidance behaviour and hippocampal morphology in Wistar rats." *Upsala journal of medical sciences* 115. 2 (2010): 91-96.

[75]. Narayanan, Sareesh Naduvil, et al. "Effect of radio-frequency electromagnetic radiations (RF-EMR) on passive avoidance behaviour and hippocampal morphology in Wistar rats 115. 2 (2011): 91-96.

[76]. London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng TC, Peters JM. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol.* 1991;134(9):923-37.

[77]. Luukkonen J, Hakulinen P, Maki-Paakkanen J, Juutilainen J, Naarala J. Enhancement of chemically induced reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation. *Mutat Res.* 2009;662(1-2):54-8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.12.005.

[78]. Aitken R], Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int J Androl.* 2005;28(3):171-9.

[79]. Dasdag S, Akdag MZ, Ayyildiz O, Demirtas OC, Yayla M, Sert C. Do cellular phones alter blood parameters and birth weight of rats? *Electromagn Biol Med.* 2000;19(1):107-13. doi: 10.1081/JBC-100100301.

[80]. Cao YN, Zhang Y, Liu Y. Effects of exposure to extremely low frequency electromagnetic fields on reproduction of female mice and development of offspring. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2006;24(8):468-70.

[81]. *Klinik Psikiyatri* 2008;11: 125-134. Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri Aslıhan Sayın.

[82]. Iversen SD, Iversen LL (2007) Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci*, 30: 188-193.

[83]. Oak, J. N., Oldenhof, J., Van Toll, H. H. (2000) The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 405(1-3): 303-327.

[84]. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., eds. (2000) *Principles of neural science*. McGraw-Hill, New York.

[85]. Hurd, Y. L. (2006) Perspectives on current directions in the neurobiology of addiction disorders relevant to genetic risk factors. *CNS Spectr* 11(11): 855-862.

[86]. Vetulani, J. (2001) Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol J Pharmacol* 53(4): 303-317.

[87]. Hall, R. D., Bloom, F. E., Olds, J. (1977) Neuronal and neurochemical substrates of reinforcement. *Neurosci Res Program Bull* 15(2): 131-314.

- [88]. Schultz, W. (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7(2): 191-197.
- [89]. Di Chiara, G., Imperato, A. (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85(14): 5274-5278.
- [90]. Wise, R. A., Rompre, P. P. (1989) Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* 40(8): 191-225.
- [91]. Lippa, A. S., Antelman, S. M., Fisher, A. E., Canfield, D. R. (1973) Neurochemical mediation of reward: a significant role for dopamine? *Pharmacol Biochem Behav* 1(1): 23-28.
- [92]. Tanner JA, Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015; 23: 37-86.
- [93]. Cragg, S. J., Rice, M. E. (2004) DANCING past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci* 27(5): 270-277.
- [94]. Ritz, M. C., Lamb, R. J., Goldberg, S. R., Kuhar, M. J. (1987) Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 237(4819): 1219-1223.
- [95]. Balter, M. (1996) New clues to brain dopamine control, cocaine addiction. *Science* 271(5251): 909.
- [96]. Fowler, J., Volkow, N., Kassed, C. A., Chang, L. (2007) Imaging the addicted human brain. *Sci Pract Perspect* 3(2): 4-16.
- [97]. Vetulani, J. (2001) Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol J Pharmacol* 53(4): 303-317.
- [98]. Oak, J. N., Oldenhof, J., Van Toll, H. H. (2000) The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 405(1-3): 303-327.
- [99]. Kebabian, J. W., Greengard, P. (1971) Dopamine-sensitive adenyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science* 174(16): 1346-1349.
- [100]. Kebabian, J. W., Petzold, G. L., Greengard, P. (1972) Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its. *Proc Natl Acad Sci US A* 69(8): 2145-2149.
- [101]. Kebabian, J. W., Calne, D. B. (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277(5692): 93-96.
- [102]. Oak, J. N., Oldenhof, J., Van Toll, H. H. (2000) The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 405(1-3): 303-327.
- [103]. Missale, C.; Nash, S.R.; Robinson, S.W.; Jaber, M.; Caron, M.G. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol. Rev.* 1998, 78, 189–225.
- [104]. Vallone, D.; Picetti, R.; Borrelli, E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000, 24, 125–132.

- [105]. Liu, C.; Kershberg, L.; Wang, J.; Schneeberger, S.; Kaeser, P.S. Dopamine Secretion Is Mediated by Sparse Active Zone-like Release Sites. *Cell* 2018, 172, 706–718.
- [106]. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., eds. (2000) *Principles of neural science*. McGraw-Hill, New York.
- [107]. Seeman, P., Van, Toll, H. H. (1994) Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 15(7): 264-270.
- [108]. Keibian, J. W., Calne, D. B. (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277(5692): 93-96.
- [109]. Civelli, O., Bunzow, J. R., Grandy, D. K. (1993) Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33: 281-307.
- [110]. Liu, K., Bergson, C., Levenson, R., Schmauss, C. (1994) On the origin of mRNA encoding the truncated dopamine D3-type receptor D3nf and detection of D3nf-like immunoreactivity in human brain. *Journal of Biological Chemistry*. 269(46): 29220-6.
- [111]. Zhou, Q. Y., Grandy, D. K., Thambi, L., Kushner, J. A., Van, Toll, H. H., Cone, R., Pribnow, D., Salon, J., Bunzow, J. R., Civelli, O. (1990) Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. *Nature* 347(6288): 76-80.
- [112]. Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A. H., Cohn, J. B. (1990) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263(15): 2055-2060.
- [113]. Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacs, B. W. (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266(13): 1793-1800.
- [114]. Arinami, T., Itokawa, M., Komiyama, T., Mitsushio, H., Mori, H., Mifune, H., Hamaguchi, H., Toru, M. (1993) Association between severity of alcoholism 70 and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene TaqI A RFLP in Japanese. *Biol Psychiatry* 33(2): 108-114.
- [115]. Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacs, B. W. (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders.
- [116]. Pato, C. N., Macciardi, F., Pato, M. T., Verga, M., Kennedy, J. L. (1993) Review of the putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism: meta-analysis. *Am J Med Genet* 48(2): 78-82.
- [117]. Agid O, Kapur S, and Remington G (2008) Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs* 13:479-495.
- [118]. Andersen PH, Gingrich JA, Bates MD, Dearry A, Falardeau P, Senogles SE, and Caron MG (1990) Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification. *Trends Pharmacol Sci* 11:231–236.

- [119]. Niznik HB and Van Tol HH (1992) Dopamine receptor genes: new tools for molecular psychiatry. *J Psychiatry Neurosci* 17: 158–180.
- [120]. Sibley DR and Monsma FJ Jr. (1992) Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 13: 61-69.
- [121]. Sokoloff P, Andrieux M, Besançon R, Pilon C, Martres MP, Giros B, and Schwartz JC (1992a) Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D2 receptor. *Eur J Pharmacol* 225:331–337.
- [122]. Civelli O, Bunzow JR, and Grandy D (1993) Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:281–307
- [123]. Vallone D, Picetti R, and E (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 125–132.
- [124]. Sokoloff P, Diaz J, Le Foll B, Guillin O, Leriche L, Bezard E, and Gross C (2006) The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5:25–43.
- [125]. Iversen LL, Dunnett SB, Iversen SD, and Bjorklund A Rankin ML, Hazelwood LA, Free RB, Namkung Y, Rex EB, Roof RA, and Sibley DR (2010) Molecular pharmacology of the dopamine receptors, in *Dopamine Handbook* (Iversen LL, Dunnett SB, Iversen SD, and Bjorklund A ed) pp 63–87, Oxford University Press, New York.
- [126]. Gingrich JA and Caron MG (1993) Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 16:299–321.
- [127]. Niznik and Van Tol, 1992; Sibley and Monsma, 1992; Sokoloff et al., 1992a; Civelli et al., 1993; Missale et al., 1998; Vallone et al., 2000; Seeman, 2006; Rankin et al., 2010.
- [128]. Ci, Nash SR, Robinson SW, Jaber M ve Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78 : 189 – 22.
- [129]. Gerfen CR (2000) Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci* 23 : S64 – S.
- [130]. Vallone D, Picetti R, and Borrelli E (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 125–132.
- [131]. Shuen JA, Chen M, Gloss B, and Calakos N (2008) Drd1a-tdTomato BAC transgenic mice for simultaneous visualization of medium spiny neurons in the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *J Neurosci* 28:2681–2685.
- [132]. Valjent E, Bertran-Gonzalez J, Hervé D, Fisone G, and Girault JA (2009) Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends Neurosci* 32: 538–547.
- [133]. Aperia AC (2000) Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Annu Rev Physiol* 62: 621–647.

- [134]. Witkovsky P (2004) Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 108: 17–40. Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, Ratcliffe E, and Gershon MD (2006) Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. *J Neurosci* 26:2798–2807.
- [135]. Iversen SD and Iversen LL (2007) Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci* 30: 188–193.
- [136]. Villar VA, Jones JE, Armando I, Palmes-Saloma C, Yu P, Pascua AM, Keever L, Arnaldo FB, Wang Z, Luo Y, et al. (2009) G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) regulates the phosphorylation and function of the dopamine D3 receptor. *J Biol Chem* 284:21425–21434.
- [137]. Sibley DR (1999) New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39:313–341.
- [138]. Gingrich JA and Caron MG (1993) Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 16:299–321.
- [139]. Neve KA, Seamans JK, and Trantham-Davidson H (2004) Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res* 24:165–205.
- [140]. Luttrell LM, Ferguson SS, Daaka Y, Miller WE, Maudsley S, Della Rocca GJ, Lin F, Kawakatsu H, Owada K, Luttrell DK, et al. (1999) Beta-arrestin-dependent formation of beta2 adrenergic receptor-Src protein kinase complexes. *Science* 283:655–661.
- [141]. Luttrell LM and Lefkowitz RJ (2002) The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Sci* 115:455–465.
- [142]. Shenoy SK and Lefkowitz RJ (2005) Seven-transmembrane receptor signaling through beta-arrestin. *Sci STKE* 2005:cm10.
- [143]. Keibian JW and Greengard P (1971) Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science* 174:1346–1349.
- [144]. Keibian JW and Calne DB (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277: 93–96.
- [145]. Enjalbert A and Bockaert J (1983) Pharmacological characterization of the D2 dopamine receptor negatively coupled with adenylyl cyclase in rat anterior pituitary. *Mol Pharmacol* 23:576–584.
- [146]. Sugamori KS, Hamadanizadeh SA, Scheideler MA ve ark. (1998) Functional differentiation of multiple dopamine D1-like receptors by NNC 01-0012. *J Neurochem*, 71: 1685-1693.
- [147]. Sugamori KS, Hamadanizadeh SA, Scheideler MA ve ark. (1998) Functional differentiation of multiple dopamine D1-like receptors by NNC 01-0012. *J Neurochem*, 71: 1685-1693.
- [148]. Tiberi M, Nash SR, Bertrand R ve ark. (1996) Differential regulation of dopamine D1A receptor responsiveness by various Gprotein coupled receptor kinases. *Biol Chem*, 271: 3771-3778.

- [149]. Sidhu A, Niznik HB (2000) Coupling of dopamine receptor subtypes to multiple and diverse G proteins. *Int J Dev Neurosci*, 18: 669-677.
- [150]. Kienast T, Heinz A (2006) Dopamine and the diseased brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 5: 109-131.
- [151]. Sokoloff P, Schwartz JC (1995) Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol Sci*, 16: 270-275.
- [152]. Abi-Dargham A, Moore H (2003) Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*, 9: 404-416.
- [153]. Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL (2006) *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. London, Elsevier Academic Press, s.218.
- [154]. Missale C, Nash SR, Robinson SW ve ark. (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78: 189-225.
- [155]. Pivonello R, Ferone D, Lombardi G ve ark. (2007) Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinology*, 156: 13-21.
- [156]. Vallone D, Picetti R, Borrelli E (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev*, 24: 125-132.
- [157]. Bonci A, Hopf FW (2005) The dopamine D2 receptor: new surprises from an old friend. *Neuron*, 47: 335-338.
- [158]. Choi EY, Jeong D, Park KW ve ark. (1999) G protein-mediated mitogen-activated protein kinase activation by two dopamine D2 receptors. *Biochem Biophys Res Comm*, 256: 33-40.
- [159]. Kabbani N, Levenson R (2007) A proteomic approach to receptor signaling: Molecular mechanisms and therapeutic implications derived from discovery of dopamine D2 receptor signalplex. *Eur J Pharmacology*, 572: 83-93.
- [160]. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J ve ark. (2007) The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 19: 337-345.
- [161]. Yung AR, McGorry PD (1996) The prodromal phase of first episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*, 22: 353-370.
- [162]. Gordis, E., Tabakoff, B., Goldman, D., Berg, K., Finding the gene(s) for alcoholism, *The Journal of the American Medical Association*, 263:2094–2095,1990.
- [163]. Ohmoto M, Sakaishi K, Hama A, Morita A, Nomura M, Mitsumoto Y. Association between dopamine receptor 2 Taq1A polymorphisms and smoking behavior with an influence of ethnicity: a systematic review and meta-analysis update. *Nicotine Tob Res* 2013; 15:633-642.
- [164]. Munafo MR, Timpson NJ, David SP, Ebrahim S, Lawlor DA. Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: a meta-analysis and new data. *Nicotine Tob Res* 2009; 11:64–76.

- [165]. Stapleton JA, Sutherland G, O'Gara C, Spirling LI, Ball D. Association between DRD2/ANKK1 Taq1A genotypes, depression and smoking cessation with nicotine replacement therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 447-453.
- [166]. Seeman P and Van Tol HH(1994) Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 15: 264-270.
- [167]. Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK, Bhardwaj SK, Grandy DK, Premont RT, Sotnikova TD, Boksa P, El-Ghundi M, et al. (2005) Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:3513-3518.
- [168]. Frankle WG and Laruelle M (2002) Neuroreceptor imaging in psychiatric disorders. *Ann Nucl Med* 16: 437-446.
- [169]. Nikolaus S, Antke C, and Müller HW (2009b) In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: II. Mental and affective disorders. *Behav Brain Res* 204:32-66.
- [170]. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, and Telang F(2009) Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 56 (Suppl 1):3-8.
- [171]. Nikolaus S, Antke C, and Müller HW (2009a) In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: I. Movement disorders and dementia. *Behav Brain Res* 204:1-31.
- [172]. Fowler, J., Volkow, N., Kassed, C. A., Chang, L. (2007) Imaging the addicted human brain. *Sci Pract Perspect* 3(2): 4-16.
- [173]. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J ve ark. (2007) The role of dopamine fort he pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 19: 337-345.
- [174]. Kelley AE (2004) Ventral striatum control of appetitive motivation in ingestive behaviour and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 27: 765-776.
- [175]. Parkinson JA, Olmstead MC, Burns LH ve ark. (1999) Dissociation in effects of the nucleus accumbens core and Shell of appetitive Pavlovian approach behaviour and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by Damphetamine. *J Neurosci*, 19: 2401-2411.
- [176]. Schultz W (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36: 241-263.
- [177]. Schultz W (2002) dopamine and reward.
- [178]. Kapur S (2004) How antipsychotics become anti-'psychotic'- from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci*, 25: 402-406.
- [179]. De Seze R, Peray PF, Miro L. GSM radiocellular telephones do not disturb to secretion of antepituitary hormones in humans. *Bioelectromagnetics* 1998;19:271-8.
- [180]. Selmaoui B, Lambrozo J, Touitou Y. Endocrine functions in young men exposed for one night to a 50-Hz magnetic field. A circadian study of pituitary, thyroid and adrenocortical hormones. *Life Sci* 1997;61: 473-86.
- [181]. Cox DR. Communication of risk: Health hazards from mobile phones. *J Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 2003;166: 241-5.

- [182]. Lai H, Singh NP. Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 1997;18 : 446-54.
- [183]. Robison JG, Pendleton AR, Monson KO, Murray BK, O'Neill KL. Decreased DNA repair rates and protection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 2002;23(2):106-12.
- [184]. Blank M, Soo L, Lin H, Henderson AS, Goodman R. Changes in transcription in HL-60 cells following exposure to alternating currents from electric fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 1992;28: 301-9.
- [185]. Blank M, Goodman R. Do electromagnetic fields interact directly with DNA? *Bioelectromagnetics* 1997;18(2):111-5.
- [186]. French, P. W., R. Penny, J. A. Laurence, and D. R. McKenzie. Mobile phones, heat shock protein and cancer. *Differentiation* 67: 93–97.2001.
- [187]. Zmyslony M, Jajte JM. The role of free radicals in mechanisms of biological function exposed to weak, constant and net magnetic fields. *Med Pr* 1998;49(2):177-86.
- [188]. TMMOB Elektronik Mühendisleri Odası, İzmir http://www.emo.org.tr/ekler/99bb08f940d7461_ek.pdf, (2012).
- [189]. Calabrò, Emanuele, et al. "Modulation of heat shock protein response in SH-SY5Y by mobile phone microwaves." *World journal of biological chemistry* 3.2 (2012): 34.
- [190]. arslan
- [191]. Yaş, G. 1800 MHz Radyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Beyin Dokusunda MAO-A ve COMT Genlerinin İfade Düzeyinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2018.
- [192]. Chen, Chunhai, et al. "Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation impairs neurite outgrowth of embryonic neural stem cells." *Scientific reports* 4 (2014): 5103.
- [193]. Zamorano M, Torres-Silva H. FDTD chiral brain tissue model for specific absorption rate determination under radiation from mobile phones at 900 and 1800MHz. *Phys. Med. Biol.* 2006 Apr 7; 51(7): 1661–72.
- [194]. Khurana, V.G.; Teo, C.; Kundi, M.; Hardell, L.; Carlberg, M., Cell phones and brain tumors: a review including the long-term epidemiologic data. *Surgical Neurology*, 2009, 72, pp.205–215.
- [195]. Eker ED , Arslan B , Yildirim M , Akar A , Aras N The effect of exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation on epidermal growth factor, caspase-3, Hsp27 and p38MAPK gene expressions in the rat eye.
- [196]. Mehmet Berköz, Badel Arslan, Metin Yıldırım, Nurcan Aras, Serap Yalın, Ülku Çömelekoğlu 1800 MHz radio-frequency electromagnetic radiation induces oxidative stress in rat liver, kidney and brain tissues.

- [197]. Çetinkaya A. 1800 Mhz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularındaki p53 Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması ve Comet Testi ile DNA Hasarının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2018.
- [198]. Carlsson A, Lindqvist M, and Magnusson T (1957) 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180:1200.
- [199]. Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeau P, Gingrich JA, Godinot N, Bertrand L, Yang-Feng TL, Fremeau RT Jr., and Caron MG (1991) Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 7491–7495.
- [200]. Koob GF and Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35: 217–238.
- [201]. Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, and Williams GV (2004) Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* 174:3–16.
- [202]. Xu TX, Sotnikova TD, Liang C, Zhang J, Jung JU, Spealman RD, Gainetdinov RR, and Yao WD (2009) Hyperdopaminergic tone erodes prefrontal long-term potential via a D2 receptor-operated protein phosphatase gate. *J Neurosci* 29: 14086–14099.
- [203]. Villar VA, Jones JE, Armando I, Palmes-Saloma C, Yu P, Pascua AM, Keever L, Arnaldo FB, Wang Z, Luo Y, et al. (2009) G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) regulates the phosphorylation and function of the dopamine D3 receptor. *J Biol Chem* 284:21425–21434.
- [204]. Felicio AC, Shih MC, Godeiro-Junior C, Andrade LA, Bressan RA, and Ferraz HB (2009) Molecular imaging studies in Parkinson disease: reducing diagnostic uncertainty. *Neurologist* 15:6–16.
- [205]. Comings, D. E., Muhleman, D., Ahn, C., Gysin, R., Flanagan, S. D. (1994) The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 34(3): 175-80.
- [206]. Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A. H., Cohn, J. B. (1990) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263(15): 2055-2060.
- [207]. Munafo MR, Timpson NJ, David SP, Ebrahim S, Lawlor DA. Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: a meta-analysis and new data. *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 64–76.
- [208]. Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, Lu L, and Gorwood P (2009) Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol* 20:1–17.

- [209]. Pohjalainen T, Rinne JO, Na°gren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Syva°lahti EKG et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 256–260.
- [210]. Panduro, A., Ramos-Lopez, O., Campollo, O., Zepeda-Carrillo, E. A., Gonzalez-Aldaco, K., Torres-Valadez, R., & Roman, S. (2017). High frequency of the DRD2/ANKK1 A1 allele in Mexican Native Amerindians and Mestizos and its association with alcohol consumption. *Drug and alcohol dependence*, 172, 66-72.
- [211]. Smith, S. S., O'Hara, B. F., Persico, A. M., Gorelick, D. A., Newlin, D. B., Vlahov, D., Solomon, L., Pickens, R., Uhl, G. R. (1992) Genetic vulnerability to drug abuse. The D2 dopamine receptor Taq I B1 restriction fragment length polymorphism appear more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry* 49(9): 723-7.
- [212]. Comings, D. E., Ferry, L., Bradshaw-Robinson, S., Burchette, R., Chiu, C., Muhleman, D. (1996) The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 6(1): 73-9.
- [213]. Richter A, Barman A, Wustenberg T et al (2017) Behavioral and neural manifestations of reward memory in carriers of low-expressing versus high-expressing genetic variants of the dopamine D2 receptor. *Front Psychol* 8: 654.
- [214]. Richter A, Barman A, Wustenberg T et al (2017) Behavioral and neural manifestations of reward memory in carriers of low-expressing versus high-expressing genetic variants of the dopamine D2 receptor. *Front Psychol* 8: 654.
- [215]. J. MacKillop J (2013) Integrating behavioral economics and behavioral genetics: delayed reward discounting as an endophenotype for addictive disorders. *J Exp Anal Behav* 99: 14–31.
- [216]. Zhou, Q. Y., Grandy, D. K., Thambi, L., Kushner, J. A., Van, Toll, H. H., Cone, R., Pribnow, D., Salon, J., Bunzow, J. R., Civelli, O. (1990) Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. *Nature* 347(6288): 76-80.
- [217]. Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T. (1991) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 262(16): 2053-2065.
- [218]. De Leon J, Diaz FJ, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Weight gain during a double-blind multidosage clozapine study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(1):22-7.
- [219]. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A, Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 2003;19(4):1709-15.
- [220]. Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:13-23.

[221]. Andreou D, Söderman E, Axelsson T, Sedvall GC, Terenius L, Agartz I, Jönsson EG. Associations between a locus downstream DRD1 gene and cerebrospinal fluid dopamine metabolite concentrations in psychosis.

[222]. Aboul Ezz HS, Khadrawy YA, Ahmed NA, Radwan NM, El Bakry MM. The effect of pulsed electromagnetic radiation from mobile phone on the levels of monoamineneurotransmitters in four differet areas of rat brain. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Jul;17(13):1782-8.

[223]. Xiongzhaoh Zhua, Sufang Penga, Sheng Zhanga, Xiuwu Zhangb. Stress-induced depressive behaviors are correlated with Par-4 and DRD2 expression in rat striatum.

[224]. Wearick-Silva LE, Orso R, Martins LA, Creutzberg KC, Centeno-Silva A, Xavier LL, Grassi-Oliveira R, Mestriner RG. Dual influences of early life stress induced by limited bedding on walking adaptability and Bdnf/TrkB and Drd1/Drd2 gene expression in different mouse brain.



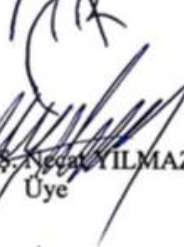
EKLER

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)**

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
04/11/2016	14	40

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Nurcan ARAS'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "1800 MHz Radyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Beyin Dokusunda Monoamin Oksidaz A (MAO-A) ve Katekol-O-metiltransferaz (COMT) Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması" adlı araştırma için hazırlanmış olan ve 31/10/2016 tarihinde sunulan Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ile ilgili belgeler ve araştırmada deney hayvanları üzerinde yapılacak tüm işlemler gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan
Prof. Dr. Ali MAYICI



(Katılmadı)
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Üye

Prof. Dr. Ş. Neçat YILMAZ
Üye

(Katılmadı)
Prof. Dr. Emine Arzu KANIK
Üye

Doç. Dr. Yusuf ÇEMİLİCA
Üye

Yrd. Doç. Dr. Leyla ŞAHİN
Üye

Dr. Vet. Hek. Famer YENER
Üye

(Katılmadı)
Uzm. Vet. Hek. Cem FIRAT
Üye

Avukat Late DAGLI
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Ada RADAVUŞ KAHRAMAN

Doğum Tarihi : 25.08.1990

E-mail : adarvus@gmail.com

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Gazi Üniversitesi	2008-2012
Pedagojik Formasyon	Biyoloji Öğretmenliği	Gazi Üniversitesi	2010-2012
Yüksek Lisans	Tıbbi Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2015-2019

Görevler

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Biyolog	Aritma Tesisleri Dai. Bşk. MESKİ Merkez Su Analiz Lab.	2012-Halen