

**1800 MHZ RADYOFREKANS ELEKTROMANYETİK
RADYASYONA MARUZ BIRAKILMIŞ SIÇANLARIN OVARYUM
VE UTERUS DOKULARINDAKİ p53 EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE COMET TESTİ İLE DNA
HASARININ BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞEGÜL ÇETİNKAYA

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
HAZİRAN - 2018**

**1800 MHZ RADYOFREKANS ELEKTROMANYETİK
RADYASYONA MARUZ BIRAKILMIŞ SIÇANLARIN OVARYUM
VE UTERUS DOKULARINDAKİ p53 EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE COMET TESTİ İLE DNA
HASARININ BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞEGÜL ÇETİNKAYA

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

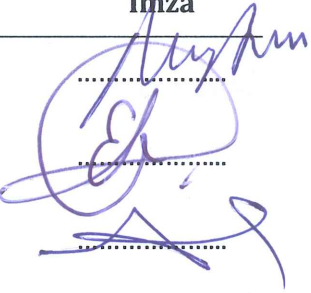


**Danışman
Prof. Dr. Nurcan ARAS**

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2016-2-TP2-1902 nolu proje olarak desteklenmiştir.

**MERSİN
HAZİRAN – 2018**

ONAY

Ayşegül ÇETİNKAYA tarafından Prof. Dr. Nurcan ARAS danışmanlığında hazırlanan "1800 Mhz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularındaki p53 Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması ve Comet Testi ile DNA Hasarının Belirlenmesi" başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 22 Haziran 2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda 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. Halit AKBAŞ	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nuntarih ve .../... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Banu GÖŞKUN YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

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.

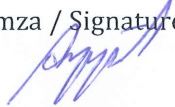
ETHICAL DECLARATION

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.

22 Haziran 2018 / 22 June 2016

İmza / Signature



Ayşegül ÇETİNKAYA

ÖZET

1800 MHZ RADYOFREKANS ELEKTROMANYETİK RADYASYONA MARUZ BIRAKILMIŞ SIÇANLARIN OVARYUM VE UTERUS DOKULARINDAKİ *p53* EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE COMET TESTİ İLE DNA HASARININ BELİRLENMESİ

Yeryüzündeki tüm canlılar ve cansızlar havada, suda, toprakta, hatta kendi vücutları içerisindeki doğal ve insanlar tarafından üretilen yapay radyasyon kaynaklarının her gün ışınımına maruz kalmaktadır. Radyasyon ısınma, kimyasal reaksiyon değişimleri, hücreler ve dokularda elektrik akımının indüklenmesi yoluyla doku hücrelerinin bölünme hızı, farklılaşması ve hasar onarım yeteneği gibi biyolojik etkilere yol açmaktadır. Hücre, stres unsuruyla karşılaştığında bu hasarları elimine edecek mekanizmaları devreye sokmaktadır. *p53* tümör baskılayıcı geni çeşitli genotoksik stresler aracılığıyla aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. Farklı tip DNA hasarına cevapta *p53* ürünü aktive olur ve hücre döngüsünün durdurulması, apoptoz ve DNA onarımı gibi birçok hücresel olayları düzenler. Çalışmamızda deney, sham ve kontrol olmak üzere her grupta 7, toplamda 21 *Wistar albino* dişi sıçan çalışmaya dahil edilmiştir. Deney grubu 8 hafta boyunca, günde 2 saat 1800 MHz elektrik alana maruz bırakılmıştır. Sham grubundaki denekler, 8 hafta boyunca, günde 2 saat elektrik alan uygulanmaksızın elektrik alan cihazı içinde bekletilmiştir, kontrol grubundaki deneklere ise hiçbir işlem yapılmamıştır. 8 hafta sonunda sıçanlar sakrifiye edilmiştir. *Wistar albino* dişi sıçanların ovaryum, uterus dokularındaki *p53* geninin ekspresyon düzeyleri Real-Time PCR sistemi ile araştırılmıştır. 1800 MHz radyofrekans elektromanyetik radyasyonun ovaryum ($p=0,564$) ve uterus ($p=0,291$) dokusunda *p53* geninin ekspresyon düzeyini etkilemediği saptanmıştır. Ayrıca, ovaryum ve uterus parametreleri için doğrusal ilişki olup olmadığı incelenmiştir, gruplar arasında doğrusal bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p=0,672$). Aynı zamanda hücre düzeyinde DNA hasarını saptamak ve miktarını belirlemek için uygulanan comet yöntemiyle dokularda oluşan hasar derecelendirilmiştir. 1800 MHz radyofrekans elektromanyetik radyasyon uygulanan ovaryum dokusunda DNA hasarı artarken ($p=0,004$), uterus dokusu etkilenmemiştir ($p=0,100$).

Anahtar Kelimeler: 1800 MHz, Cep Telefonu, Ovaryum, Uterus, *p53*, Comet Testi.

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

ABSTRACT

RESEARCH OF *P53* EXPRESSION LEVELS IN OVARIAN AND UTERINE TISSUES OF RATS WHICH ARE EXPOSED TO 1800 MHZ RADIOFREQUENCY ELECTROMAGNETIC AND DETERMINATION OF DNA DAMAGE BY COMET ASSAY

All living creatures and inanimates on earth expose natural radiation sources in water, air, soil, even in their own bodies and artificial radiation sources generated by people everyday. Radiation which causes chemical changes, heating by inducing electrical currents in cells and tissues, leads to biological effects such as division rate, differentiation and ability to repair the damage of tissue cells. When cells encounter the stress factor, they activate the mechanisms which to eliminate these damage. Tumor suppressor *p53* is a transcription factor that is activated through a variety of genotoxic stress. *p53* suppressor gene product becomes activated in various types DNA damage to response and regulate many cellular processes such as stopping the cell cycle, apoptosis and DNA repair. In our study, 7 *Wistar albino* female rats were included in the study in each group, including experiment, sham and control. The experiment group was exposed to 1800 MHz electric field for 2 hours a day for 8 weeks. Sham group were kept in the electric field without applying electric field for 2 hours a day for 8 weeks. No action was taken on the subjects in the control group. After 8 weeks the rats were sacrificed. The expression levels of *p53* gene in ovary and uterine tissues of *Wistar albino* female rats were investigated by Real-Time PCR system. 1800 MHz radiofrequency electromagnetic radiation did not affect *p53* expression levels in the ovary ($p = 0,564$) and uterus ($p=0,291$). In addition, it was examined whether there was a linear relationship between ovary and uterine parameters and it was determined that there was no linear relationship between all the groups ($p = 0,672$). At the same time, damage to tissues was graded by the comet method used to detect and quantify DNA damage at the cell level. 1800 MHz radiofrequency electromagnetic radiation increased DNA damage in the ovarium tissue ($p = 0,004$), was unaffected in uterine tissue ($p = 0,100$).

Keywords: 1800 MHZ, Mobile Phone, Ovary, Uterine, *p53*, Comet Assay.

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

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini her daim hissettiğim, bilgi ve tecrübesinden yararlanmama olanak sağlayan, çalışmalarım boyunca desteğini benden esirgemeyen, değerli danıőmanım Prof. Dr. Nurcan Aras'a,

Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi. Engin KAPLAN'a, Genom ve Kök Hücre Merkezi'nin Müdürü Yusuf ÖZKUL'a, Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Zühal HAMURCU ve yüksek lisans öğrencisi Nesrin DELİBAŐI'na, tezim aşamasında motivasyonunu ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Gülay BÖGREKÇI'ye, deney sonuçlarının istatistiksel olarak yorumlanmasında katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi. Semra ERDOğAN'a, desteğini her zaman yanımda hissettiğim Selime ZIYLAN'a Araştırma Görevlilerine, Doktora ve Yüksek Lisans öğrencilerine,

Ve beni her konuda destekleyen, arkamda duran Canım Aileme,

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR ve SİMGELER	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Radyasyon	3
2.1.1. Radyasyonun Kısa Tarihçesi	3
2.1.2. Radyasyonun Tanımı	3
2.1.3. Radyasyonun Birimleri	3
2.1.4. Radyasyonun Kaynakları	4
2.1.4.1. Doğal Radyasyon Kaynakları	5
2.1.4.2. Yapay Radyasyon Kaynakları	5
2.1.5. Radyasyon Türleri	6
2.1.5.1. İyonlaştırıcı Radyasyon	6
2.1.5.2. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon	7
2.1.6. Radyasyonun Formu	7
2.1.6.1. Parçacık Radyasyonu	7
2.1.6.2. Dalga Tipi Radyasyon	8
2.1.6.2.1. Gama Işınları	10
2.1.6.2.2. X Işınları	10
2.1.6.2.3. Morötesi Dalgalar	10
2.1.6.2.4. Görünür Işık Dalgaları	10
2.1.6.2.5. Kızılötesi Dalgalar	11
2.1.6.2.6. Mikrodalgalar	11
2.1.6.2.7. Radyo Dalgaları	11
2.1.6.2.7.1. GSM- Cep telefonları	13
2.1.6.2.7.1.1. Cep Telefonlarının Çalışma Prensibi	15
2.1.6.2.7.1.2. Cep Telefonlarının Etki Mekanizması ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi	16
2.1.6.2.7.1.2.1. Cep Telefonlarının Üreme Sistemleri Üzerine Etkisi	20
2.2. <i>p53</i>	23
2.2.1. <i>p53</i> Tümör Süpresör Geni	23
2.2.2. <i>p53</i> Tümör Süpresör Geninin Keşfi	24
2.2.3. <i>p53</i> Tümör Süpresör Geninin Yapı ve Fonksiyonu	24
2.2.4. <i>p53</i> 'ün Aktivasyonu ve DNA Hasarı	27
2.2.4.1. Hücre Döngüsü	29
2.2.4.1.1. <i>p53</i> 'ün Hücre Döngüsündeki Rolü	32
2.2.4.2. Apoptoz	34
2.2.5. <i>p53</i> , Apoptoz ve Dişi Üreme Organlarındaki Kansere Arasındaki İlişki	38
3. YÖNTEM	42
3.1. Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi	42
3.2. Deneysel Grupların Oluşturulması	42
3.3. Deneklere Elektromanyetik Alan Uygulaması	42
3.4. Dokuların Elde Edilmesi	43

	Sayfa
3.5. <i>p53</i> Gen Ekspresyonu	43
3.5.1. Doku Homojenizasyonu	43
3.5.2. Total RNA İzolasyonu	43
3.5.3. Total RNA'dan cDNA Sentezlenmesi	44
3.5.4. Real Time PCR (RT-PCR) Analizi	45
3.5.5. İstatistik Analiz Yöntemi	46
3.6. Comet Assay	46
3.6.1. Kullanılan Kimyasal ve Çözeltiler	47
3.6.2. Comet'in Uygulanması	48
3.6.3. İstatistik Analiz Yöntemi	49
4. BULGULAR	50
4.1. <i>p53</i> Gen sentez analizi	50
4.2. Comet Analizi	53
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKÇA	63
ÖZGEÇMİŞ	72

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Radyasyonun Tarihçesi	3
Tablo 2.2. Radyasyon ile İlgili Birimler ve Birbirlerine Dönüşümleri	4
Tablo 2.3. Doğal Radyasyon Kaynaklarının Radyasyon Dozunun Dünya Ortalaması	5
Tablo 2.4. Radyofrekans Oluşturan Bazı Yapay Kaynakların Uygulama Alanları ve Frekansları	12
Tablo 2.5. 1.2.3. Nesil Teknolojilerin Karşılaştırmalı Tablosu	13
Tablo 2.6. Bilgi Teknoloji Kurumu İletişim Hizmetleri İstatistikleri	14
Tablo 2.7. Elektrikli Cihazların 3 cm Uzaklıktaki Manyetik Alanları	17
Tablo 2.8. Genel Halk için Sınır Değerler	17
Tablo 2.9. Vücudun Farklı Kısımlarındaki SAR Değerleri	19
Tablo 2.10. EMF'nin Memeli Endokrin Sistemi ve Üreme Üzerine Etkileri	22
Tablo 2.11. Tümör Baskılayıcı Genler	23
Tablo 2.12. Hücre Döngüsü Evrelerine Göre Siklinler, CDK Partnerleri ve Fonksiyonları	32
Tablo 2.13. Apoptozu Uyarıcı Faktörler	35
Tablo 2.14. Apoptoz ve Genler	37
Tablo 2.15. Farklı Tümör Tiplerinde <i>p53</i> ve Apoptoz	40
Tablo 2.16. Ovaryum Kanseri ve Oynayan Tümör Baskılayıcı Genler	41
Tablo 3.1. cDNA Reaksiyon Bileşenleri ve Miktarları	44
Tablo 3.2. cDNA oluşturmak için PCR döngüsü	45
Tablo 3.3. Real-Time PCR bileşenleri	45
Tablo 3.4. Real-Time PCR döngüsü	45
Tablo 4.1. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularındaki <i>p53</i> Geninin $\Delta\Delta CT$ ve Gruplar Arası Ortalama (\bar{x}) Değerleri	50
Tablo 4.2. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularında <i>p53</i> Geninin Ekspresyon Düzeyleri	52
Tablo 4.3. Ovaryum Dokusunda Yapılan Derecelendirme	53
Tablo 4.4. Uterus Dokusunda Yapılan Derecelendirme	54
Tablo 4.5. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularında Yapılan Comet Testi Sonuçları	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Radyasyon Kaynakları	5
Şekil 2.2. Enerji Seviyelerine Göre Radyasyon Türleri	6
Şekil 2.3. Radyasyonun Yayınımı	7
Şekil 2.4. Elektromanyetik Dalganın Yayılımı	8
Şekil 2.5. Elektromanyetik Spektrum	9
Şekil 2.6. Radyo Spektrumu	11
Şekil 2.7. Cep Telefonlarının Çalışma Prensibi	15
Şekil 2.8. Elektromanyetik Alan Tayfi	16
Şekil 2.9. Elektromanyetik Alanların Hücresel Düzeyde Etkilerinin Özeti	20
Şekil 2.10. Elektromanyetik Alanların Üreme Sistemi Üzerindeki Etkilerinin Özeti.	21
Şekil 2.11. <i>p53</i> 'ün Tarihçesi	24
Şekil 2.12. <i>p53</i> Geninin Lokasyonu	25
Şekil 2.13. <i>p53</i> Proteininin Formülü	25
Şekil 2.14. <i>p53</i> Fonksiyonlarının Şematik Gösterimi	26
Şekil 2.15. <i>p53</i> 'ün İlişkili Olduğu Genlerden Bazıları	26
Şekil 2.16. <i>p53</i> Yolağının Sadeleştirilmiş Şeması	27
Şekil 2.17. <i>p53</i> 'ün Aktivasyonunun Sonuçları	28
Şekil 2.18. Hücre Döngüsü Kontrol Noktaları	30
Şekil 2.19. Siklin-Bağımlı Protein Kinaz (CDK) Sistemi	31
Şekil 2.20. Hücre Döngüsü ve Kontrol Noktaları	33
Şekil 2.21. Apoptoz	34
Şekil 2.22 Apoptozun Mekanizması	36
Şekil 2.23. <i>p53</i> ve Apoptoz	37
Şekil 2.24. <i>Bax</i> ve <i>Bcl2</i> 'nin Apoptozdaki Rolü	38
Şekil 2.25. <i>p53</i> , Apoptoz ve Kanser	39
Şekil 3.1. Elektromanyetik Dalga Düzenegi	43
Şekil 3.2. Comet Derecelendirme	47
Şekil 4.1. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum Dokularındaki <i>p53</i> Geninin $\Delta\Delta\text{CT}$ Değerleri	51
Şekil 4.2. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Uterus Dokularındaki <i>p53</i> Geninin $\Delta\Delta\text{CT}$ Değerleri	51
Şekil 4.3. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularının Tüm Veriler Bazında Kontrol, Sham ve Deney Grupları Arasındaki İlişki.	52
Şekil 4.4. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum Dokuları Üzerinde Yapılan Comet Testi Açısından Kontrol, Sham ve Deney Grupları Arası Farklılıklar	55
Şekil 4.5. Ovaryum Dokusunda Tip 0 Comet Görüntüsü	56
Şekil 4.6. Ovaryum Dokusunda Tip 4 Comet Görüntüsü	56
Şekil 4.7. Uterus Dokusunda Tip 0 Comet Görüntüsü	56

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simgesi	Tanım
E	Elektrik Alan
M	Manyetik Alan
EMA	Elektromanyetik Alan
RF	Radyo Frekans
G	Gauss
T	Tesla
f	Frekans
λ	Dalga uzunluğu (boyu)
c	Işık Hızı
Hz	Hertz
Mhz	Megahertz
kHz	Kilohertz
GHz	Gigahertz
mSv	Milisievert
1G	Birinci Nesil Hücresel Sistemler
2G	İkinci Nesil Hücresel Sistemler
3G	Üçüncü Nesil Mobil Sistemler
4G	Dördüncü Nesil Mobil Sistemler
DNA	Deoksiribonükleik Asit
RNA	Ribo Nükleik asit
AIF	Apoptosis Inducing Factor
MDM2	Murine Double Minute 2
CDK	Cyclic Dependent Kinase
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
SAR	Özgül Emilim Oranı
MR	Manyetik Resonans
AIF	Apoptoz Inducing Factor
ICNIRP	ICNIRP- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
SAR	Specific Absorption Rate
SMS	Kısa Mesaj Servisi (Short Message Center)
PBS	Phosphate Buffered Saline
NMA	Normal Melting Agaroz
LMA	Low Melting Agaroz
V/m	Volt/Metre
A/m	Amper/Metre
NaCl	Sodyum Klorür
NaOH	Sodyum Hidroksit
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
DMSO	Dimetilsülfoksit
μ L	Mikrolitre
mg	Miligram
ml	Mililitre

1. GİRİŞ

Bir elektrik yükünün diğer bir elektrik yükü üzerinde yarattığı itme veya çekme kuvveti elektrik alanıdır. Manyetik alan ise elektrik yükleri yer değiştirdiğinde ortaya çıkan bir elektrik akımı sirkülasyonudur. Elektrik ve manyetik alanların bir araya gelmesiyle elektromanyetik alanlar (EMA) oluşmaktadır [1]. Yerkürede bulunan doğal elektromanyetik alana ek olarak insan yapımı yapay elektromanyetik alanların eklenmesiyle canlılar daha fazla radyasyona maruz kalmaktadır [2]. Günümüzde yaygın olarak kullanılan enerji nakil hatları, trafo merkezleri, televizyon ve radyo alıcı-verici sistemleri, ultrason, MR (Manyetik Resonans), röntgen vb. tıp cihazları, elektrikli ev aletleri, baz istasyonları, cep telefonları vb. sistemler insan yapımı yapay radyasyon etmenlerinden bazılarıdır [3].

Radyasyon etkisine göre iyonize olan (direkt) ve iyonize olmayan (indirekt) radyasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İyonize radyasyon atomdan elektron koparıırken iyonize olmayan radyasyon yeteri kadar enerjisi olmadığı için etkileştiği materyal içindeki atomları iyonize edememekte ve sadece uyarılmakla yetinmektedir. Bu uyarının sonucunda ısınma, görülebileceği gibi hücreler ve dokularda elektrik akımının indüklenmesi veya kimyasal reaksiyon değişimleri görülebilmektedir. Bu durumun doku hücrelerinin bölünme hızı, farklılaşması ve hasar onarım yeteneği gibi biyolojik etkilere yol açtığı bilinmektedir [4-6]. İyonize veya iyonize olmayan radyasyon DNA (Deoksiribonükleik Asit) molekülünde bazlarda ve şekerlerde parçalanmaya, çapraz bağlanmalara, hidrojen ve şeker-fosfat bağlarının parçalanmasına, tüm DNA molekülünün yapısal bütünlüğünün bozulmasına yol açabilmektedir. Oluşabilecek hasarın şiddeti doza bağlıdır. Uzun yıllardan bu yana elektromanyetik alan ile kanser oluşumu arasındaki ilişki yapılan hücre ve doku kültürlerindeki in-vitro çalışmalarla ortaya konmakla birlikte, elektromanyetik alanın sağlık üzerine etkileri ortaya konmuştur [5].

Günümüzün en önemli EMA kaynaklarından biri olan ve 450, 900 ve 1800 MHz (Megahertz) frekans bandında çalışan cep telefonu kullanıcılarında doza bağlı olarak konsantrasyon eksikliğine, halsizliğe, uyku bozukluğuna, kan basıncında artışa ve baş ağrısına yol açabilmektedir. Ayrıca, yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre uzun süreli kronik cep telefonu kullanıcılarında tümör gelişimi riskinde belirgin bir artışın olduğu gözlemlenmiştir [7]. 2011 yılında yapılan bir çalışmada 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan ratların karaciğer, akciğer, testis ve kalp dokularına radyasyonun oksitativ hasara neden olduğu saptanmıştır [8]. Yaptığımız bu çalışmada cep telefonuna eş değerdeki 1800 MHz radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan ratların ovaryum ve uterus dokularında *p53* geninin ekspresyon düzeylerindeki değişimler araştırılmıştır. Tümör baskılayıcı bir gen olan *p53*, hücre bölünmesi ve DNA replikasyonu sırasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca

transkripsiyonel bir regülatör olan *p53* geni DNA hasarına karşı hücresel yanıtın oluşmasında merkezi bir rol üstlenmektedir.

Stres koşullarında genetik bilgi deposu DNA'nın replikasyonunda veya genetik bütünlüğünde moleküler düzeyde bozukluklar oluşmaktadır. Genotoksik kimyasal ajanlar, oksidatif hasar, iyonize radyasyonun neden olduğu stres koşulları *p53*'ün ifadesinde değişikliklere neden olabilmektedir. Farklı stres koşullarında aktif hale gelen *p53* tarafından hücre siklus inhibisyonu veya apoptozu gerçekleştirilir [9]. İnsan kanserlerinde *p53* mutasyonları yaygın olduğundan *p53* geni kanser araştırmalarında sıkça incelenmiştir. *p53* geninin mutant formları kolon, uterus, over, testis, mide, meme, beyin, mesane gibi pek çok malignitelere saptanmıştır [10, 11]. Dişi üreme organlarındaki çeşitli kanserlerle *p53* arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla ortaya konulmaktadır. Örneğin endometriyal intraepitelyal karsinom ve rahim seröz karsinom, epitelyal over kanserlerinin yaygın olarak *p53* ifadesindeki anormallik sonucu olduğu kanıtlanmıştır [12, 13].

Comet tekniği non-invaziv, hassas ve hızlı bir floresan mikroskopik yöntemdir. Hücre düzeyinde DNA hasarını saptamak ve miktarını belirlemek için uygulanmaktadır [14]. Hasarlı DNA fragmetleri oluşan hasardan dolayı farklı elektrik yüküne, farklı molekül ağırlığına sahip olmaktadır. Bu durum sonucunda hasarlı DNA, elektriksel alanda farklı hızlarda hareket eder ve kuyruk şeklinde bir görüntü oluşturur. Comet yönteminde kuyruk şeklindeki bu DNA göç görüntüleri değerlendirilerek hasar 0, 1, 2, 3 ve 4 olarak derecelendirilir. Hasarın boyutu 0'dan 4'e doğru artmaktadır [15]. 2011 yılında yapılan bir çalışmada 915 MHz radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan ratların beyin, karaciğer ve böbrek dokularındaki hücreler kontrol grubundaki hücrelerle comet testi ile karşılaştırılmıştır. Beyin hücrelerinde kuyruk şeklindeki görüntünün kontrol grubuna göre uzadığı gözlemlenmiş, 915 MHz ışınının böbrek ve karaciğer hücrelerinde DNA kırıklarına neden olduğu sonucuna varılmıştır [16].

Bu çalışmada, 1800 MHz radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan ratların ovaryum ve uterus dokularındaki *p53* gen ekspresyon seviyesindeki değişikliği ve comet yöntemiyle DNA hasarının ölçülmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyon

2.1.1. Radyasyonun Kısa Tarihçesi

Yeryüzünde hayatın başladığı andan itibaren var olan radyasyonun tarihçesi Tablo 2.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Radyasyonun Tarihçesi [17-23].

Yıl	Bulan Kişi	Keşif
1895	Wilhelm Conrad Röntgen	X Işınları
1896	Henry Bequerel	Radyoaktivite
1898	Marie ve Pierre Curie	Radyum Elementi
1911	Ernest Rutherford	Atom Çekirdekleri
1913	Neils Bor	Atom Modeli Tasarımı
1932	Chadwick	Nötron
1932	Juilet Curie	Yapay Radyoaktivite

Radyasyon ile ilgili araştırmalar günümüzde hala devam etmektedir. Dünyada iletişimde, endüstride, tarımda, tıpta tanı ve tedavi amacıyla, nükleer tesislerde, askeri alanda ihtiyaçları gidermek için radyasyon ışınları kullanılmaktadır [17-23].

2.1.2. Radyasyonun Tanımı

Çekirdeğindeki nötron ve proton sayılarının dengesiz olmasından dolayı bazı atomlar kararsızdır. Bu dengesizlik atom çekirdeğinde enerji açığa çıkmasına neden olur, ortaya çıkan enerji fazlalığı çekirdekdeki proton sayısı nötron sayısı ile dengeleninceye yani kararlı hale gelinceye kadar radyasyon (ışınım) olarak salınmaktadır. Dolayısıyla radyasyon elektromanyetik dalgaların yayını, bir ortamdan geçen enerji transferi veya radyoaktif parçacıkların yayımlandığı parçacık akımı olarak tanımlanmaktadır [24, 25].

2.1.3. Radyasyonun Birimleri

Radyasyon büyüklükleri radyoaktivite şiddet birimi, ışınlama birimi, soğurulan doz birimi ve biyolojik doz birimi olmak üzere 4 birimle ifade edilmektedir. Günümüzde yeni birimler geçerli

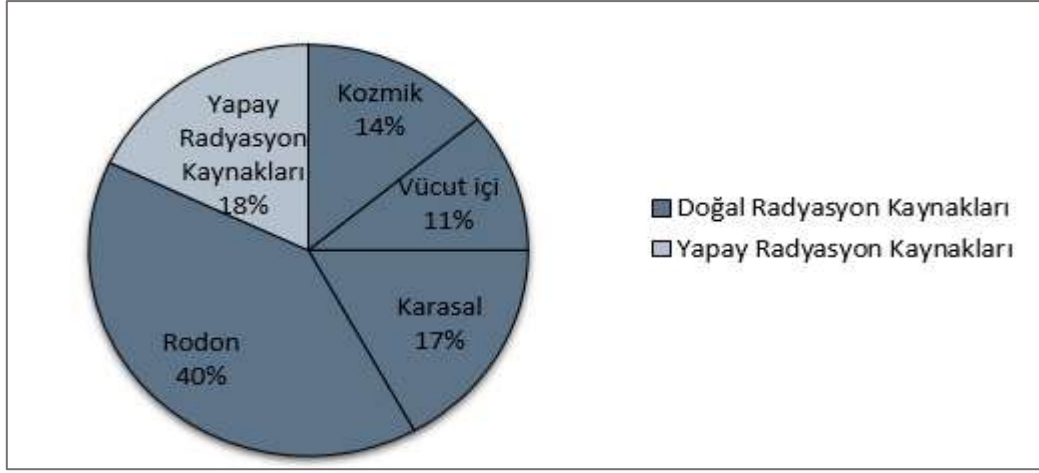
olmakla birlikte, geleneksel ve yeni Uluslararası Birim Sistemi'nin (SI) birimleri ve dönüşümleri Tablo 2.2'de verilmiştir [26, 27].

Tablo 2.2. Radyasyon ile İlgili Birimler ve Birbirlerine Dönüşümleri [27].

TERİM	BİRİMİ		DÖNÜŞÜM
	ESKİ	YENİ	
Radyoaktivite Şiddet Birimi	Curie (Ci) ; 3.7×10^{10} parçalanma / 1 saniye	Becquerel (Bq); 1 parçalanma/1 saniye	$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10}$ Bq $1 \text{ Ci} = 37 \text{ GBq}$
Işınlama Birimi	Röntgen (R) ; Normal hava şartlarında (0°C ve 760 mm Hg basıncı) havanın 1 kg'ında 2.58×10^{-4} Coulomb'luk elektrik yükü değerinde (+) ve (-) iyonlar oluşturan X veya gama radyasyonu miktarıdır.	Coulomb/kilogram (C/kg); normal hava şartlarında havanın 1 kg'ında 1 Coulomb'luk elektrik yükü değerinde (+) ve (-) iyonlar oluşturan X veya gama radyasyonu miktarıdır.	$1 \text{ C/kg} = 3876 \text{ R}$ $1 \text{ R} = 2.58 \times 10^{-4}$ C/kg
Soğurulan Doz Birimi	Radiation Absorbed Dose (Rad); ışınlanan maddenin 1 kg'ında 10^{-2} Joule'lük enerji soğurulması meydana getiren radyasyon miktarıdır.	Gray (Gy) ; Işınlanan maddenin 1 kg'ında 1 Joule'lük enerji soğurulması meydana getiren radyasyon miktarıdır.	$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$ $1 \text{ rad} = 0.01 \text{ Gy}$
Biyolojik Doz Birimi	Röntgen Equivalent Man (Rem); 1 Röntgenlik X veya gama ışını ile aynı biyolojik etkiyi oluşturan herhangi bir radyasyon miktarıdır. $\text{rem} = (\text{rad}) \times (\text{WR})^*$	Sievert (Sv) ; 1 Gy'lik X ve gama ışını ile aynı biyolojik etkiyi meydana getiren herhangi bir radyasyon miktarıdır. $\text{Sv} = (\text{Gy}) \times (\text{WR})^*$	$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$ $1 \text{ rem} = 0.01 \text{ Sv}$
*WR, "Radyasyon ağırlık faktörü" olarak adlandırılır. Farklı radyasyonların biyolojik etkilerindeki farklılıkları hesaba katmak ve aynı zamanda radyasyondan korunma hesaplarını basitleştirmek için kullanılan bir faktördür.			

2.1.4. Radyasyonun Kaynakları

Günümüzde yeryüzündeki tüm canlı ve cansız varlıklar doğal ve yapay radyasyon kaynaklarının ışınımına maruz kalmaktadırlar [28].



Şekil 2.1. Radyasyon Kaynakları [28].

2.1.4.1. Doğal Radyasyon Kaynakları

Yaşadığımız çevrede dünyanın oluşumuyla birlikte varolan radyoaktif elementler doğal bir radyasyon kaynağıdır. İnsanoğlu yaşadığı yer, bu yerin toprak yapısı, barındığı bina, maruz kaldığı hava şartları, mevsimler gibi durumlar maruz kalınan doğal radyasyon seviyesinin büyüklüğünü belirleyen etmenlerden bazılarıdır. Bazı doğal radyasyon kaynakları nedeniyle maruz kaldığımız radyasyon dozunun dünya ortalaması Tablo 2.3.' de gösterilmektedir [4, 29-31].

Tablo 2.3. Doğal Radyasyon Kaynaklarının Radyasyon Dozunun Dünya Ortalaması [29].

Doğal Radyasyon Kaynakları	Radyasyon Dozunun Dünya Ortalaması
Kozmik Işınlr	0,39 mSv/yıl
Fosil Yakıtlar	0,46 mSv/yıl
Vücudumuzdaki Radyoaktif Elementler	0,23 mSv
Teneffüs Ettiğimiz Hava, Yiyecek, İçecek	0,25 mSv/yıl
Radon Gazı	1,3 mSv/yıl

2.1.4.2. Yapay Radyasyon Kaynakları

Teknolojik gelişimle birlikte insanoğlu hayatı kolaylaştırmak amacıyla yapay yollarla radyasyon kaynaklarını üretme ihtiyacı duymuştur. Yapay radyoaktif maddeler, X ışınları, enerji

nakil hatları, trafo merkezleri, her türlü elektrikli ev aleti (saç kurutma cihazlarından mikro dalga fırınlara kadar), ofis hizmet cihazları, tıpta kullanılan ultrason, röntgen, MR vb. cihazlar, radyo ve televizyon ve alıcı-verici sistemleri, cep telefonları, baz istasyonları gibi tüketici odaklı kullanılan maddeler günümüzde kullanılan yapay radyasyon kaynaklarıdır.

Tıpkı doğal radyasyon kaynakları gibi insanlar tarafından üretilen yapay radyasyon kaynakları da belirli miktarlarda radyasyon dozuna maruz kalınmasına neden olmaktadır. Fakat doğal radyasyon kaynaklarının aksine yapay radyasyon kaynaklarında maruz kalınacak doz miktarı kontrol altında alınabilmektedir [29, 32].

2.1.5. Radyasyon Türleri

Radyasyon çarptığı maddede yüklü iyonları oluşturup oluşturumamasına göre yüksek enerjili (iyonlaştırıcı) ve düşük enerjili (iyonlaştırıcı olmayan) radyasyon olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır:



Şekil 2.2. Enerji Seviyelerine Göre Radyasyon Türleri [28].

2.1.5.1. İyonlaştırıcı Radyasyon

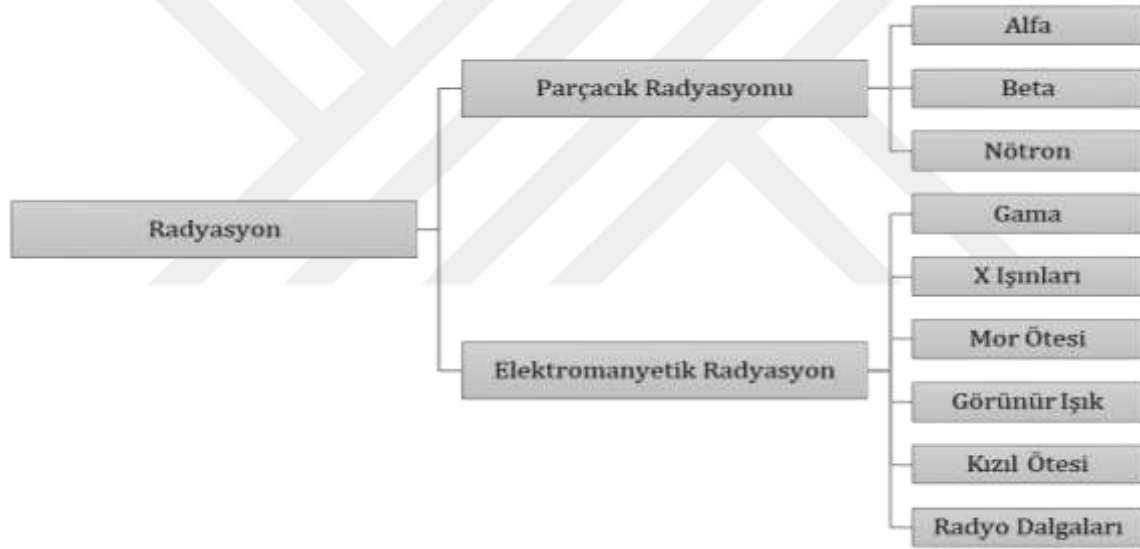
Bir diğer adı yüksek enerjili radyasyon olan iyonlaştırıcı radyasyon atomdan elektron kopararak atomu iyonize edebilen radyasyon türüdür. İyonlaşma olayı radyasyona maruz kalan bir maddede veya tüm canlıların vücudunda meydana gelebilmektedir. İyonlaştırıcı radyasyon tüm canlılar için tehlike oluşturabilen bir radyasyon türüdür. Alfa, beta, gamma, x ve nötron olmak üzere 5 çeşit iyonize radyasyon türü bulunmaktadır [28, 33, 34].

2.1.5.2. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon

Bir diğer adı düşük enerjili radyasyon olan, yeteri kadar enerjisi olmadığı için çarptığı materyal içindeki atomları iyonlaştıramayan ve sadece uyarmakla yetinen radyasyon türüdür. İyonlaştırıcı radyasyonun enerjisine göre iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun enerjisi çok daha düşüktür. Madde içinden geçerken iyonlaştırıcı radyasyonlar gibi iyon oluşturmak yerine molekül ve atomların titreşimsel, döngüsel ya da elektronik değerliğini değiştirmektedir. Mikrodalgalar, görülebilir ışık, radyo dalgaları ve kızılötesi dalgaları olmak üzere 4 çeşittir [28, 33, 35].

2.1.6. Radyasyonun Formu

Radyasyonun yayınımları parçacık veya dalga (elektromanyetik dalga) formu olmak üzere 2 şekildedir [28, 36]:



Şekil 2.3. Radyasyonun Yayınımları [28].

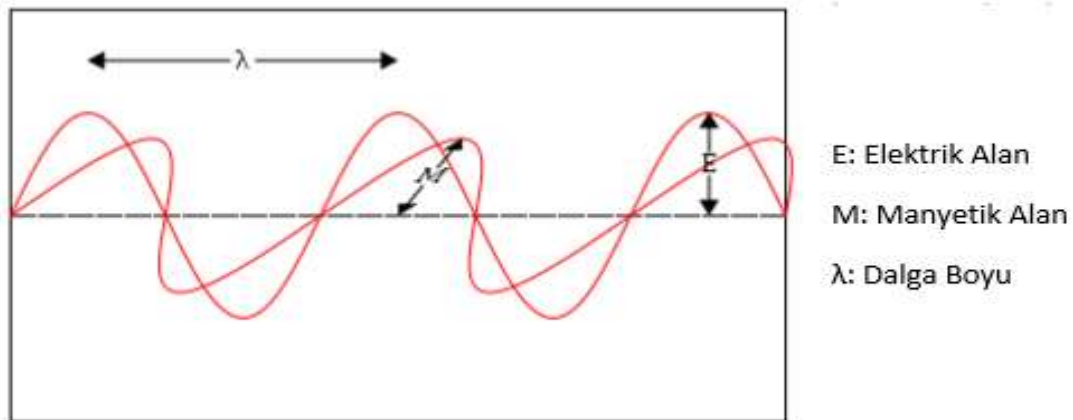
2.1.6.1. Parçacık Radyasyonu

Çok hızlı hareket edebilme yeteneğine sahip olan parçacık radyasyonu belirli bir kütle ve enerjiye sahiptir. Bir maddeye çarptıklarında sahip oldukları enerji soğrulana kadar çarptıkları maddeye enerji aktarımında bulunmaktadır. Buna bağlı olarak çarptıkları yapıda zamanla ısınma oluşmaktadır. Ayrıca parçacığın gücüne bağlı olarak çarptıkları bu yapının molekül bağlarını kırabilmektedir. Alfa parçacıkları, beta parçacıkları ve gama ışınları iyonlaştırıcı, parçacık radyasyonlarıdır. İyonlaştırıcı radyasyonun her bir tipi, her bir madde ile farklı etkileşime

girmektedir aynı zamanda farklı tipteki malzemelerle de etkin bir şekilde durdurulabilmektedir. Örneğin alfa parçacıkları yüklü ve ağır olmalarından dolayı madde içerisinden geçerken yoğun enerji kaybetmektedir. Bu özelliklerinden dolayı kağıt gibi çok az kalınlıktaki maddelerle durdurulabilmektedir. Beta parçacıkları alfa parçacıklarına kıyasla madde içinden geçerken madde ile daha az etkileşime girmektedir. Böylelikle bu parçacıklar maddenin daha içine girebilmelerine olanak sağlamaktadır. Beta parçacıkları metal veya plastik gibi ince nesnelere durdurulabilmektedir. Nötronlar ise yüksüz olduklarından dolayı madde ile zayıf etkileşime girerek madde içerisine kolaylıkla ilerleyebilmektedir. Ancak kalın beton tabakası veya su ve yağ gibi hidrojen atomları açısından zengin bir malzemeyle durdurulabilmektedir [26, 28, 33, 36,37, 38, 39].

2.1.6.2. Dalga Tipi Radyasyon

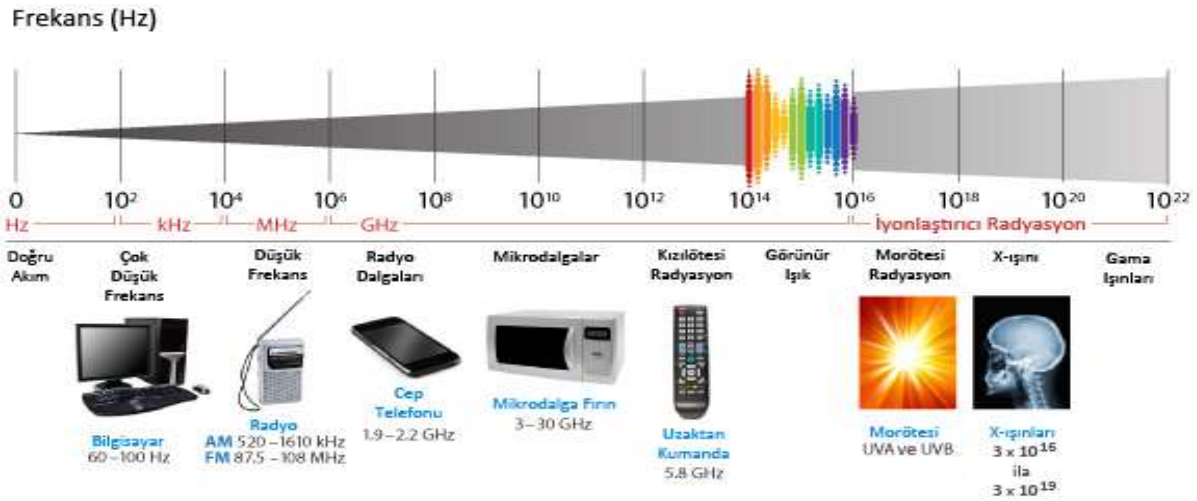
Elektromanyetik dalga olarak da adlandırılan, elektrik ve manyetik dalgaların bir araya gelmesiyle oluşan, belli bir enerjiye sahip kütsüz radyasyondur [1, 33]. Elektrik alanın birimi birimi metre başına voltur (V/m). Ortamdaki voltaj farklılıklarından kaynaklanan elektrik alan voltaj oranı yükseldikçe artmaktadır. Manyetik alanın birimi gauss (G), tesla (T) veya A/m (amper/metre)'dir. Elektrik alanla birbirine dik olan manyetik alanın (Şekil 2.4) oluşması için öncelikle elektrik alanının oluşması gerekmektedir. Ortamdaki elektrik akımının varlığında ortaya çıkan manyetik alan elektrik akımı ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Ayrıca hem elektrik alan hem manyetik alan şiddeti mesafeyle ters orantılı olup mesafe attıkça azalmaktadır [1, 41].



Şekil 2.4. Elektromanyetik Dalganın Yayılımı[42].

Elektrik ve manyetik alanlar bir araya geldiğinde elektromanyetik alanlar ortaya çıkmaktadır. Elektromanyetik alanların belirgin özelliği dalga boyları, kuvvetleri (genliği) ve frekanslarıdır. Hertz (Hz) ile ölçülen frekans (f) dalganın saniyedeki titreşim sayısıdır. Dalga boyu ise bir titreşim sırasında dalganın aldığı mesafedir (Şekil 2.4.). λ ile gösterilen dalga boyunun birimi metre gibi mesafe birimleridir. Elektrik ve manyetik dalga ışık hızında (c) birlikte yer değiştirmektedir. Işık hızı ile dalga boyu arasındaki ilişki " $c=\lambda.f$ " formülüyle ifade edilmektedir. Formülden de anlaşılacağı gibi dalga boyu ve frekans ters orantılıdır, dalga boyu kısaldığında frekans artmakta veya dalga boyu arttığında frekans azalmaktadır. Elektromanyetik alanın bir diğer özelliği olan genlik bir dalganın normal konumundan yükselme ve alçalma mesafesidir (Şekil 2.4.). Dalgayı ortaya çıkaran enerjinin miktarıyla doğru orantılı olup dalganın enerjisi arttığında artmaktadır [1, 34, 40, 41].

Elektromanyetik dalgaların frekanslarına göre özel gruplara ayrılmasına elektromanyetik spektrum adı verilmektedir (Şekil 2.5.). İyonize olan ve iyonize olmayan dalgalar olarak iki kısma ayrılan elektromanyetik spektrumun bileşenlerinin frekansları, dalga boyları ve foton enerjileri farklıdır. Elektromanyetik alan frekansla doğru orantılı olup dalga boyuyla ters orantılıdır. Yüksek frekanslı EMA, yüksek frekansa, kısa dalga boyuna sahipken düşük frekanslı EMA, düşük frekansa, uzun dalga boyuna sahiptir.



Şekil 2.5. Elektromanyetik Spektrum [45].

Elektromanyetik dalgalar dalga boyları ve frekanslarına göre iyonize olan morötesi dalgalar, x-ışınları, gamma ışınları ve iyonize olmayan radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızıl ötesi dalgalar, görünür ışık dalgaları olarak sınıflandırılmaktadır [34, 42- 45].

2.1.6.2.1. Gama Işınları

Radyoaktif bozulma sırasında çekirdekten salınan, yüksüz, kütsüz ve ışık hızında hareket eden gama ışınları atom çekirdeğinin enerji seviyelerindeki farklılıklardan meydana gelmektedir. Çekirdekteki fazla enerji elektromanyetik dalga halinde yayılmaktadır. γ sembolize edilen gama ışınlarının diğer parçacık radyasyonlara göre madde içine girme kabiliyetleri fazla ve iyonlaşma kabiliyeti çok az olduğundan kurşun levhalarla durdurulabilmektedir [33, 37].

2.1.6.2.2. X Işınları

Dalga şeklinde olan X ışını hızlı hareket eden elektronların ağır metallerin çekirdeği ile etkileşimleri sonucu frenleme radyasyonu (Bremsstrahlung) ya da orbital elektronların enerji düzeylerini değiştirmeleri esnasında salınan karakteristik X ışını olmak üzere 2 şekilde meydana gelmektedir. Yüksek enerjili olduklarından dolayı madde ile daha az etkileşime girmektedir ve kalın kurşun tabakası ile durdurulabilmektedir [36, 37].

2.1.6.2.3. Morötesi Dalgalar

Ultraviyole ışınım olarak da adlandırılan morötesi dalgaların temel kaynağı güneştir. Güneşten dünyaya ulaşma miktarları ozon tabakası mevsim, günün saati, enlem, deniz düzeyinden yükseklik gibi etkenlerle değişmektedir. Bu ışınlar ultraviyole lambalar ile yapay olarak da üretilmektedir. Maddelerden geçebilmesi çok zor olduğundan normal pencere camları, açık renkli elbiseler yüksek frekanslı bu ışınların büyük bölümünü engellemektedir. Fazla miktarda maruz kalan kişilerde bitkinlik, erken yaşlanma, bulantı, kusma durumlarına neden olmaktadır. Ayrıca soğrulma özelliği olan bu ışınımı mikroorganizmalar soğurduklarında parçalanmaktadır. Bu nedenle morötesi ışınlar tıpta sterilizasyon işleminde de kullanılmaktadır [34, 45].

2.1.6.2.4. Görünür Işık Dalgaları

Gözün retinasının duyarlı olduğu dalga boylarıyla sınırlı olan görünür ışınların sağlık etkisi doğrudan veya dolaylı olabilmektedir. Aşırı veya yetersiz aydınlanma çeşitli kazalara neden olabilmektedir. Görünür ışınların belirli odaklamalarıyla lazer ışınları oluşmaktadır. Tedavi, endüstri vb. gibi pek çok alanlarda lazer ışınları yaygın olarak kullanılmaktadır [34, 45].

2.1.6.2.5. Kızılötesi Dalgalar

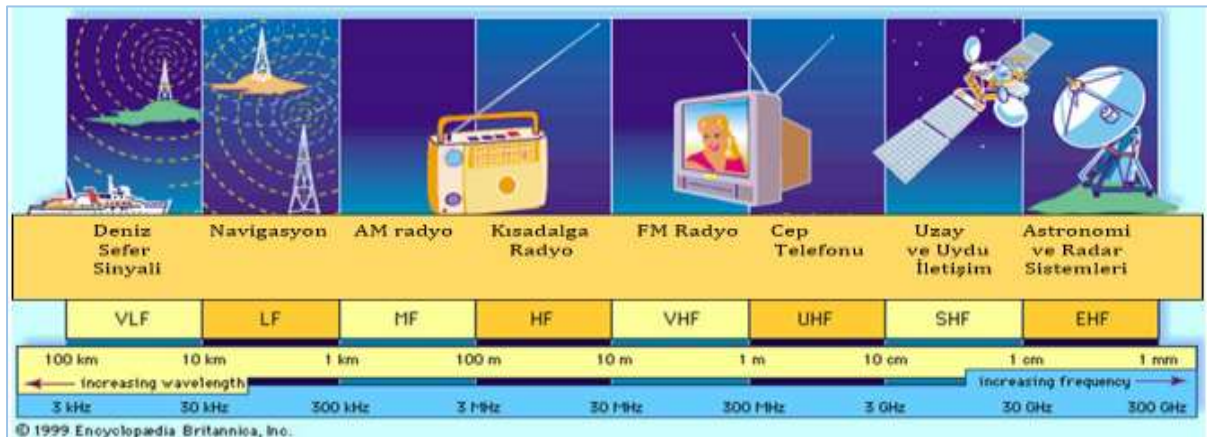
İnfrared ışın olarak da adlandırılan kızılötesi dalgalar moleküller ve sıcak cisimler tarafından üretilmektedirler. Sıcaklığın artması radyasyonun enerjisinin ve frekansının artmasına yol açmaktadır. Dalga boylarına ve frekanslarına göre uzak kızılötesi, orta kızılötesi, yakın kızılötesi olmak üzere üçe ayrılan kızılötesi ışınlar endüstri, tıp, astronomi vb. alanlarda kullanılmaktadır. Bu ışınlar insan sağlığı açısından kontrol altına alınamadığında deri yanıklarına, gözde katarakta, retina harabiyetine neden olabilmektedir [34, 45]

2.1.6.2.6. Mikrodalgalar

Elektronik aygıtlar tarafından üretilen mikrodalgalar atmosfer içerisinde kısa görme mesafelerinde dalga kılavuzu veya koaksiyel kablolarla yönlendirilerek kullanılmaktadır. Bu dalgalar atomik ve moleküler yapının ayrıntılarının çözülmesinin yanı sıra uydu, radar, telgraf, uzak telefon haberleşmeleri, televizyon-radyo yayınları, astronomi gibi farklı amaçlarda kullanılmaktadır [34, 45].

2.1.6.2.7. Radyo Dalgaları

Radyo dalgaları titreşen devrelerin bulunduğu elektronik aygıtlar tarafından üretilmektedir. Modülasyon teknikleri ve antenler kullanılarak veri aktarım kanalları olarak kullanılmaktadır. Radyo antenlerinin çalışma ilkesi, elektromanyetik radyasyonun bir iletken temas ettiğinde iletken yüzeyinde küçük bir elektrik akımı oluşmasındaki etkiye dayanmaktadır. Atmosfer içerisinde veri taşınmasına olanak tanıyan radyo dalgaları tel gibi somut bağlantılara gerek duymamaktadır. Veri taşıma özellikleri frekans, dalga yüksekliği ve faz belirli bir bant aralığında ayarlanarak belirlenmektedir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Radyo Spektrumu [45].

Radyo dalgaları elektromanyetik spektrumun geniş bir alanı kapsamaktadır. Elektromanyetik spektrumun 3 kHz – 300 GHz frekansında yer alan bu dalgalar ekstra yüksek frekans, süper yüksek frekans, ultra yüksek frekans, çok yüksek frekans, yüksek frekans, orta frekans, alçak frekans, çok alçak frekans olmak üzere 8 banda ayrılmaktadır. FM radyo çok yüksek frekans bandında yer alırken hücresel telekomünikasyon bantlarının çoğu 450 MHz, 790/900 MHz, 1800/1900 MHz ve 2100 MHz ultra yüksek frekans bandında yer almaktadır (Şekil 2.6.)

Radyo dalgaları televizyon ve radyo yayın, mobil iletişim, sivil ve askeri radar sistemlerinde, tıbbi uygulamalar gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (Tablo 2.4.). Bundan dolayı bu dalgaların kullanımı pekçok ülkede farklı resmî kuruluşlar tarafından kısıtlanmakta ve denetlenmektedir [34, 45-49].

Tablo 2.4. Radyofrekans Oluşturan Bazı Yapay Kaynakların Uygulama Alanları ve Frekansları [49].

Frekans Bandı	Hizmet	Uygulama
87.5 – 108	Yayınçılık	FM Radyo
108 – 118	Hava seyrüsefer	ILS, VOR
144 – 146	Amatör	
146 – 156	Kara mobil telsiz	Kara mobil telsiz sistemleri
156.7625 – 156.8375	Deniz haberleşmesi	Gemi-kıyı haberleşmesi
156.8375 – 174	Kara mobil telsiz	Kara mobil telsiz sistemleri
174 – 216	Yayınçılık	Analog TV vericileri
216 – 230	Yayınçılık	T-DAB
230 – 379	Telsiz haberleşmesi	
379 – 385	Acil durum haberleşmesi	Acil durum haberleşmesi
385 – 390	Telsiz haberleşmesi	
390 – 395	Acil durum haberleşmesi	Acil durum haberleşmesi
395 – 400	Telsiz haberleşmesi	Askeri
400 – 470	Kara mobil haberleşmesi	Kara mobil telsiz sistemleri
470 – 790	Yayınçılık	Analog TV
790 – 862	Yayınçılık	Analog TV (2015'ten sonra mobil)
863 – 870	Kısa mesafe telsiz	Alçak güçlü cihazlar
870 – 890	Telsiz haberleşmesi	
890 – 915	GSM	Cep telefonları
915 – 921	GSM	Cep telefonları
921 – 925	GSM-R	Cep telefonları
925 – 935	GSM	Cep telefonları
935 – 960	GSM	Cep telefonları
960 – 1215	Hava seyrüsefer	TACAN, DME
1710 – 1888	GSM	Cep telefonları
2000 – 2200	GSM	Cep telefonları

2.1.6.2.7.1. GSM- Cep telefonları

Elektromanyetik alan yaratan cep telefonları 450-2700 MHz frekansında radyo dalgaları ile çalışan, iyonize olmayan, yapay radyasyon kaynağıdır [50-52]. İlk olarak 1973 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Bell Laboratuvarları'nda çalışan Martin Cooper tarafından icat edilmiştir.

Keşfinden sonra daha çok askeri alanda ve özel amaçlı haberleşme için kısıtlı bir alanda kullanılan cep telefonları günümüzde pek çok alanda kullanılmaktadır.

Kablosuz haberleşmede pek çok uygulama alanı bulunmaktadır. En yaygın kullanılan uygulama alanlarından biri ise hücreli sistemlerdir. Hücreli haberleşme kavramının temeli ilk olarak 1947 yılında ortaya konulsa da 1977 yılında ticari amaçlı ilk hücreli telefon sistemi Bahreyn'de hayata geçirilmiştir. Birinci nesil (1G) hücreli sistemler olarak adlandırılan bu sistemler 900 MHz frekansında çalışmaktadır. 1990'lı yıllarda ise ikinci nesil (2G) sistemlere geçiş başlamıştır. Çalışma frekansı olarak 900, 1800, 1900 ve 790 MHz frekansları da kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda çalışmalara başlanılan üçüncü nesil (3G) mobil sistemler yüksek veri transfer hızı ve haberleşme kapasitesine sahiptir [48, 49, 53-58].

Tablo 2.5. 1.2.3. Nesil Teknolojilerin Karşılaştırmalı Tablosu [49].

	TEKNOLOJİ	Band genişliği	ÖZELLİKLER
1. Nesil (1G) Sistemler	AMPS (Advanced Mobile Phone System) NMT (Nordic Mobile Telephony)	9.6	- Analog ses sistemi - Veri kapasitesi yok
2/2.5. Nesil (2G/2.5G) Sistemler	GSM (Global System for Mobile Communications)	9.6 → 14.4	- Sayısal ses sistemi - Gelişmiş mesaj gönderme hizmeti - Evrensel dolaşım
	HSCSD (High Speed Circuit Switched Data)	9.6 → 57.6	- Gelişmiş GSM - Daha hızlı verici hızı
	GPRS (General Packet Radio Service)	9.6 → 115	- Gelişmiş GSM - Her zaman bağlantı imkânı
	EDGE (Enhanced Data Rates For GSM Evolution)	64 → 384	- GPRS'den hızlı
3. Nesil (3G) Sistemler	IMT-2000 (International Mobile Telecommunications-2000) UMTS (Universal Mobile Telecommunications System)	64 → 2048	- Her zaman bağlantı imkânı - Küresel dolaşım - IP olanağı

Hücreli sistemler gerekli bant genişliği ile kullanıcının ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik sunulan servislerin artmasıyla geliştirilmektedir. Teknolojinin zamanla gelişimiyle başlangıçta sadece ses sinyallerini taşıyabilen hücreli telefonlar, bugün yerlerini internet erişimi sağlanan cep telefonlarına bırakmaktadır.

Daha çok bilgi erişimi ve bilgi paylaşımında dinamik platform oluşturulması hedeflenen cep telefonları günümüzde internet kullanımı, fotoğraf/video çekmek, ürün aramak, sosyal ağlarda gezinmek, elektronik posta almak veya göndermek, oyun oynamak gibi pek çok alanlarda kullanılmaktadır.

Son yıllarda kullanılmaya başlanan mobil televizyon, video konferans, görüntülü iletişim kurma ve konum tabanlı servisler gibi yeni uygulamaların artmasıyla mobil iletişim sistemlerinde abone sayısında yaşanan artışa neden olmuştur. (Tablo 2.6.).

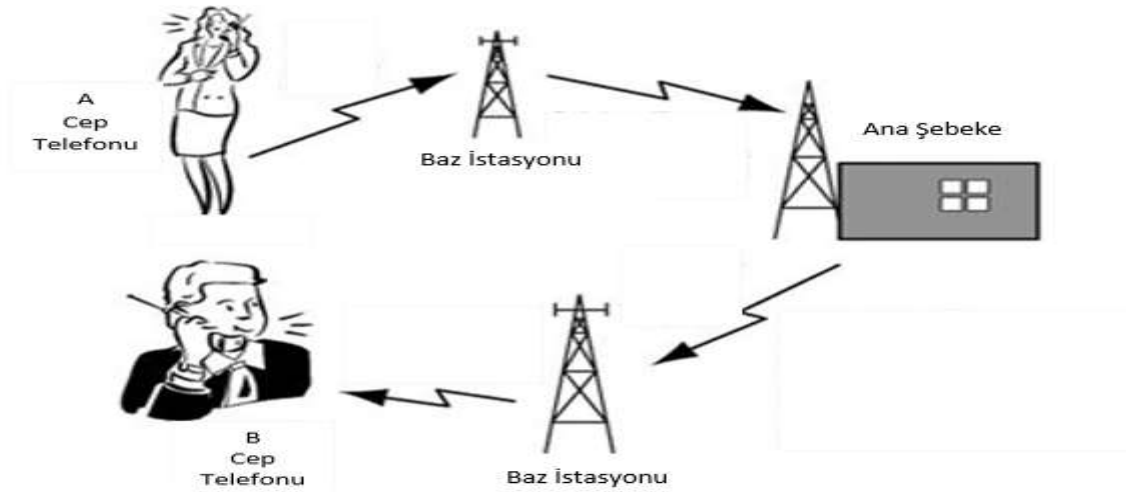
Tablo 2.6. Bilgi Teknoloji Kurumu İletişim Hizmetleri İstatistikleri [58].

ABONE SAYILARI			
Yıl	Sabit Telefon Abone Sayısı	Mobil Telefon Abone Sayısı	Genişbant İnternet Abone Sayısı
2003	18 916 721	27 887 535	18 604
2004	19 124 163	34 707 539	506 011
2005	18 977 223	43 608 965	1 588 327
2006	18 831 616	52 662 709	2 864 652
2007	18 201 006	61 975 797	4 609 085
2008	17 502 205	65 824 110	5 986 101
2009	16 534 356	62 779 553	8 849 779
2010	16 201 466	61 769 635	14 332 900
2011	15 210 846	65 321 745	22 299 794
2012	13 859 672	67 679 537	27 589 309
2013	13 551 705	69 661 108	32 566 534
2014	12 528 865	71 888 416	41 227 022
2015	11 493 056	73 639 261	48 562 148
2016	11 077 559	75 061 699	62 236 606
2017	11 308 444	77 790 170	68 869 568

2.1.6.2.7.1.1. Cep Telefonlarının Çalışma Prensibi

Mobil telefonlar, kullanıcıları baz istasyonları üzerinden şebekeye bağlayan donanımlardır. Mobil haberleşme şebekeleri her biri bir baz istasyonu tarafından hizmet verilen ve hücre olarak adlandırılan coğrafik alanlara bölünmüşlerdir. Hücreler kapsama alanına göre makro, mikro ve piko hücreler olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Makro hücreler GSM 900 ve GSM 1800 sistemi için kullanılmakta yerleşimin daha az olduğu bölgelerde hizmet vermektedir. Mikro hücreler, genellikle yerleşimin yoğun olduğu havaalanı gibi yerlerde kurulmaktadır. Bina içinde kullanılan piko hücreler ise haberleşmelerde kullanılmaktadır ve birkaç watt çıkış gücündedir.

Haberleşme birbirlerine ağ yapısı şeklinde bağlı olan baz istasyonları sayesinde gerçekleştirilmektedir. Baz istasyonları ile mobil telefonlar arasındaki iletişim elektromanyetik dalgalar yoluyla gerçekleştirilmektedir. Cep telefonları baz istasyonları adı verilen sabit antenler ağı vasıtasıyla radyo dalgaları göndererek iletişim kurmaktadır. Cep telefonuyla arama yapıldığında cep telefonundan yayılan radyo frekans (RF) sinyali en yakın baz istasyonuna iletilmektedir. Baz istasyonuna gelen bu sinyal dijital telefon santraline yönlendirilip buradan ana telefon şebekesine aktarılmaktadır. Ana şebeke tekrar bir baz istasyonu aracılığıyla sinyali alıcı telefona bağlamaktadır (Şekil 2.7.).



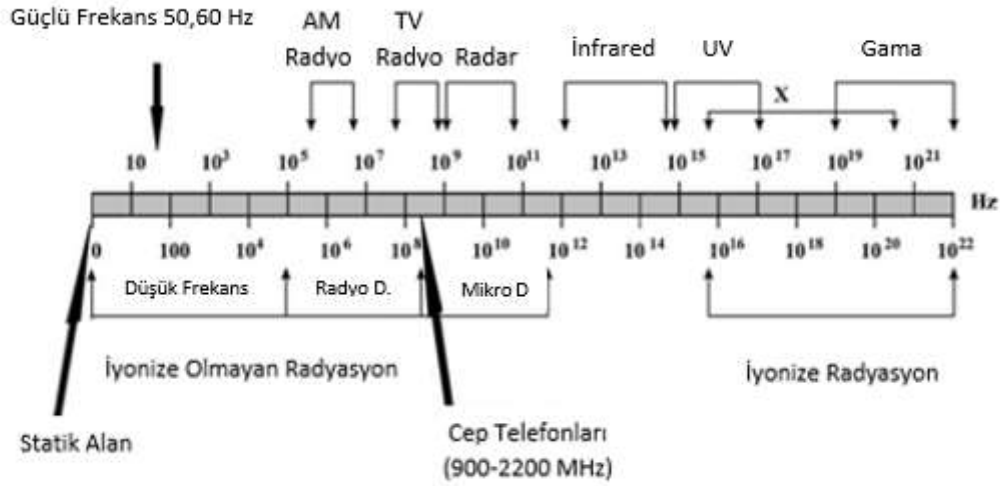
Şekil 2.7. Cep Telefonlarının Çalışma Prensibi [65].

GSM 900 ile GSM 1800 arasındaki ana fark frekans bandındaki yerleşimleridir. Frekanslara bağlı olarak baz istasyonu sayısı ihtiyacı değişmektedir. Aynı alanı kapsamak için 1800 MHz kullanan işletmeci 900 MHz kullanan işletmeciye nazaran iki kat daha fazla baz

istasyonu kurmak zorundadır. 3G sistemlerinde ise daha düşük sistemlere göre frekans daha yüksek olduğu için daha fazla sayıda baz istasyonuna ihtiyaç vardır.

Baz istasyonları ile dar bir frekans bandı tahsis edilen cep telefonlarının (Şekil 2.8.) radyasyon yayma şekilleri farklıdır. Baz istasyonları sürekli olarak radyasyon yayarken cep telefonları açık durumda ve konuşma süresince belirli aralıklarla radyasyon yaymaktadır.

Cep telefonu açık olduğunda aralıklı olarak baz istasyonuna sinyal göndermektedir. Telefon bağlantısı sırasında radyasyon en üst seviyeye çıkmakta daha sonra bağlantı olduğunda seviyesi azalmaktadır [51, 59-66].



Şekil 2.8. Elektromanyetik Alan Tayfı [64].

2.1.6.2.7.1.2. Cep Telefonlarının Etki Mekanizması ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi

İnsan vücudu dünyadaki doğal manyetik alan kaynakları ile uyum içindedir. Dünyadaki bu doğal kaynaklara ilaveten yapay elektromanyetik alan kaynakları gün geçtikçe artmaktadır (Tablo 2.7.). Yapay elektromanyetik kaynakların artmasıyla insan vücudunun maruz kaldığı elektromanyetik alan seviyesi günümüzde en üst seviye ulaşmaktadır. Sonuç olarak bu maruziyetten kaynaklanan artışın insan vücudunda birtakım uyum bozukluklarına yol açması beklenen bir durumdur.

Tablo 2.7. Elektrikli Cihazların 3 cm Uzaklıktaki Manyetik Alanları [5].

Elektrikli Cihaz	3 cm uzaklık (μT)
Saç Kurutma Makinası	6 – 2000
Elektrikli Tıraş Makinası	15 – 1500
Elektrik Süpürgesi	200 – 790
Floresan Lamba	40 – 400
Mikrodalga Fırın	73 – 200
Taşınabilir Radyo	16 – 56
Fırın	1 – 50
Çamaşır Makinası	0.8 – 50
Ütü	8 – 30
Bulaşık Makinası	3.5 – 20
Bilgisayar	0.5 – 30
Buzdolabı	0.5 – 1.7
Renkli TV	2.5 – 50

Elektromanyetik dalgaların limit değerleri her ülkenin kendi standartlarına göre farklılık gösterse bile pek çok ülkede ortak sınır değerler kabul görmektedir.

Yayılan radyasyonun frekansına bağlı olarak değişmekte olan bu sınır değerler İyonize Olmayan Radyasyondan Koruma Komisyonu (ICNIRP- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) tarafından kabul edilmektedir.

Tablo 2.8. Genel Halk için Sınır Değerler [5].

EMK Kaynağı	Elektrik Alan Şiddeti (V/m)	Manyetik Alan Şiddeti (A/m)
Yüksek Gerilim Hattı ve Trafolar	5000	79
Baz İstasyonları (900MHz)	41,25	0,111
Baz İstasyonları (1800MHz)	58,34	0,156

10 MHz ila 3000 GHz aralığında frekanslara sahip olan cep telefonları radyo dalgaları arasında ultra yüksek frekans aralığında bulunan elektromanyetik frekanslardır. Vücudun biyolojik sistemi elektrik akımları ve alanları üreten bu elektromanyetik frekanslara (EMF) maruz kaldığında normal fizyolojik denge bozulabilmektedir [65, 67-69].

Elektromanyetik frekansların biyolojik etkileri genellikle termal ve termal olmayan etkiler olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılabilir.

Termal etkiler, belirli bir alanda elektromanyetik frekanslar tarafından üretilen ısı olarak tanımlanmaktadır. Cep telefonlarından yayılan radyo frekans enerjisi vücut tarafından soğurulmaktadır. Soğrulan bu enerji vücutta ısı oluşturmakta ve bu ısı termoregülatuar sistem tarafından bertaraf edilmektedir. Cep telefonlarının termal etkileri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular termal etkilerin hücre, doku veya vücut düzeyinde 1°C veya daha fazla bir sıcaklık artışına yol açtığı görülmektedir. Oluşacak riskin sınır değeri termal etkilere bağlıdır. Örneğin cep telefonu radyasyonuna maruziyetin yüz sınırları ve çevresindeki yumuşak dokuların ortalama sıcaklığını 0.39 kat arttırdığı, farklı bir çalışmada ise beyinde cep telefonu radyasyonuna maruziyetin maksimum 0.1 °C sıcaklık artışı yaklaşık olduğu gösterilmiştir.

Dokulardaki radyo frekans kaynaklı sıcaklık artışı ile ilişkilendirilen biyolojik etkiler Özgül Soğrulma Oranı (Specific Absorption Rate-SAR) ile ölçülmektedir. Özgül soğrulma oranı birimi doku bir kilogramda absorbe edilen enerji anlamında olan W/kg olarak ifade edilmektedir. SAR değeri dokunun iletkenliği ile ilgilidir. Su içeriği fazla olan dokuda iletkenlik artmakta ve sıcaklık artışı ise daha fazla olmaktadır.

SAR değeri matematiksel olarak aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$SAR = \frac{\sigma}{2\rho} E^2 \quad (1)$$

E: Elektrik alan (V/m),

σ : Ortalama Elektriksel İletkenlik (S/m),

ρ : Dokunun Kütle Yoğunluğu (kg/m³).

SAR ile sıcaklık artışı arasındaki matematiksel olarak aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$SAR = c \frac{dT}{dt} \quad (2)$$

c: Spesifik Isı Kapasitesi

dT/dt : Doku İçindeki Sıcaklık Artışı

İnsan vücudu 1°C sıcaklık artışı olduğunda bazı moleküler yapılarda farklılıklara neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İnsanların genel yaşam alanlarında bu sınır değer 0,08 W/kg SAR değeridir.

Bu değer Tablo 2.9. 'da gösterildiği gibi vücudun farklı kısımlarında değişmektedir [51, 70-73].

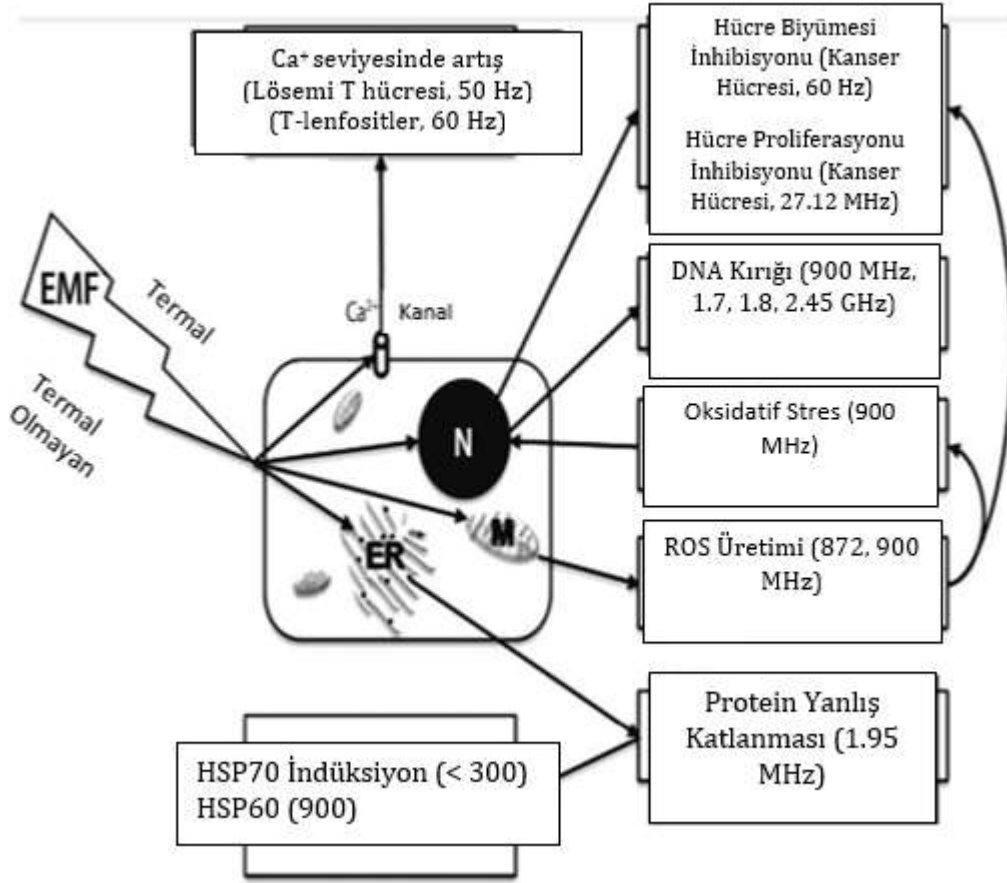
Tablo 2.9. Vücudun Farklı Kısımlarındaki SAR Değerleri [73].

Average Specific Absorption Rate, SAR (Ortalama Özgül Emilim Oranı)	Specific Absorption Rate, SAR (W/kg) (Özgül Emilim Oranı)
Tüm vücut için ortalama SAR	0.08
Baş ve gövde için ortalama SAR	2
Uzuvlar için ortalama SAR	4

Termal olmayan etkiler ise enerjinin emilmesine ve ısı üretmeden dokuların davranışındaki değişikliklere bağlıdır. Elektromanyetik frekanslar yüksek penetrasyon gücüne sahiptir ve büyük makro moleküllerin ve polimerlerin elektronları ve iyonları gibi yüklü parçacıkları hareket ettirebilmektedir [74]. Dolayısıyla EMF'lerin yüksek konsantrasyonlarda elektron ve iyonlarla doku üzerinde yıkıcı etkileri olabilmektedir [75]. Elektrik akımının yoğunluğu stimülasyon eşiğine yükselirse sinirlerin ve kasların zar depolarizasyonuna yol açabilmektedir. Serbest radikallerin ömrü uzayabilmektedir ve bunun sonucunda insanların deoksiribonükleik asidine (DNA) zarar verebilmektedir. [50, 69].

Çeşitli hücrel sinyal iletim yollarını değişikliklere neden olan bu EMF'ler [76] hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücrelerde hasarlı DNA, kromozomal anormallikler, kan bozuklukları, doğum kusurları ve EMF'lere uzun süre maruz kalma ile ilişkili çeşitli mutasyonlar dahil olmak üzere hücrel bileşenler üzerinde farklı etkilere sahip olabilir [77-79].

EMF'lerin zararlı etkilerinin çoğu protein sentez sürecinde rol oynamaktadır. Buna bağlı olarak amino asitlerin kombinasyonu nedeniyle enzimler etkilenir ve katalitik aktiviteleri azalmaktadır. EMF'lerin sitotoksosite ve genotoksosite etkileri ile ilgili çalışmalar çoğunlukla insanlarda ve sıçanların granolosa hücrelerinde fibroblastlar, melanositler, lenfositler, monositler ve kas hücreleri üzerinde odaklanmıştır. 1975 Savunma İstihbarat Ajansı raporunda, termal olmayan mikrodalga radyasyona maruz kalan askeri personelde baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, anksiyete ve konsantrasyon eksikliği olduğu ortaya konulmuştur [68, 80-83].

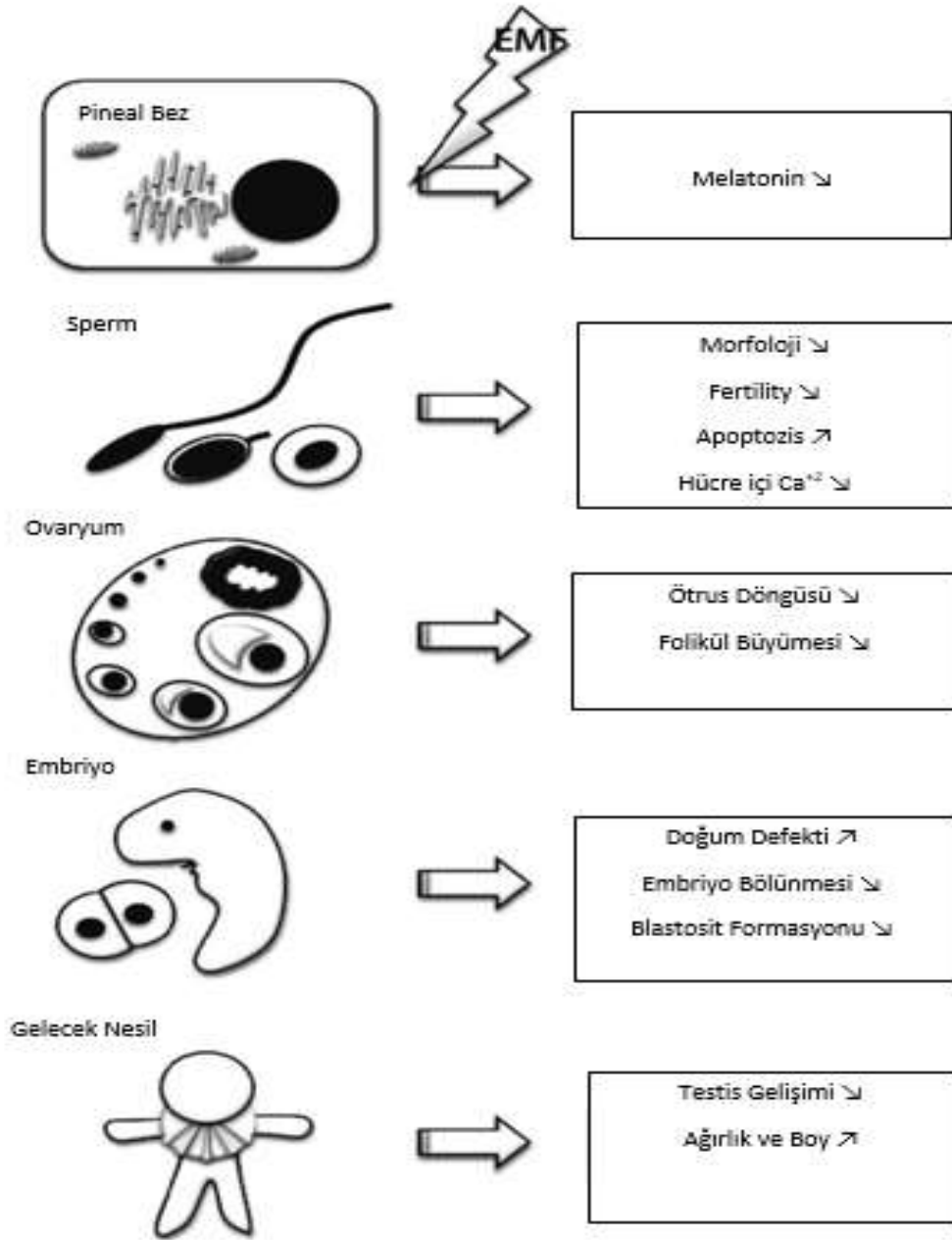


Şekil 2.9. Elektromanyetik Alanların Hücresel Düzeyde Etkilerinin Özeti [67].

EMF, Elektromanyetik Alan; N, Çekirdek; ER, Endoplazmik Retikulum; M, Mitokondri.

2.1.6.2.7.1.2.1. Cep Telefonlarının Üreme Sistemleri Üzerine Etkisi

Elektromanyetik dalgalar gibi çevresel faktörler, biyolojik ve genetik etkileri indüklemektedir. Elektromanyetik alanlarla ilgili en önemli fizyolojik sistemlerden biri üreme sistemidir. İnsanların EMF'lerden etkilenme derecesini etkileyen birçok faktör vardır. Örneğin, vücut kütle indeksi, vücut ağırlığı, elektrolit ve su seviyeleri, kemik yoğunluğu EMF'lerin iletkenliğini ve biyolojik reaktivitesini değiştirebilmektedir. Dolayısıyla, bu çevre kirliliğinin etkileri cinsiyete, vücudun doku yoğunluğuna, yaşam süresine ve EMF'lere maruz kalma düzeylerine bağlı olabilir. EMF maruziyetten kaynaklanan üreme toksisitesi her iki cinsiyette de çalışılmıştır (Şekil 2.10.).



Şekil 2.10. Elektromanyetik Alanların Üreme Sistemi Üzerindeki Etkilerinin Özeti [67].

↑: Artma; ↓: Azaltma veya İnhibisyon

EMF'lerin her iki cinsiyet üzerindeki yıkıcı etkileri farklı maruziyetlerde incelenmiştir. Üreme sistemi, sinir ve endokrin sistemlerinin kontrolü altındadır. Tablo 2.10.'da görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda cep telefonu radyasyonu ile üreme sistemi arasındaki ilişki ortaya konulmaktadır [68, 75, 84, 85].

Tablo 2.10. EMF'nin Memeli Endokrin Sistemi ve Üreme Üzerine Etkileri [67].

Frekans	Kullanılan Kaynak	Endokrin Hipofiz	Üremeye Etkisi		
			Kadın	Erkek	Gelişim Embriyo
300mhz- 3ghz	Cep Telefonu	ACTH (N)	Endometriyal Apoptoz (+)	Akrozom Reaksiyonu (N)	Fare Embriyonik Kök Hücrede DNA Kırılması (+)
		TSH (N)	Endometriyal Histopatolojik Bozukluk (+)	Sperm Morfolojisi (-)	
		FSH (N)		Sperm Hemizona Bağlanması (-)	
		LH (N)		Seminifer Tüpü (-)	
				Serum Testosteronu (-)	
				Üreme Organı Ağırlığı (N)	
				Epididimal Sperm Sayısı (N)	
				Testiküler Sperm Sayısı (+)	
				Apoptosis-Tübüller (+)	
				Leydig Hücre Sayısı(-)	

N: Normal, +: Artma, -: Azalma

2.2. p53

2.2.1. p53 Tümör Süpresör Geni

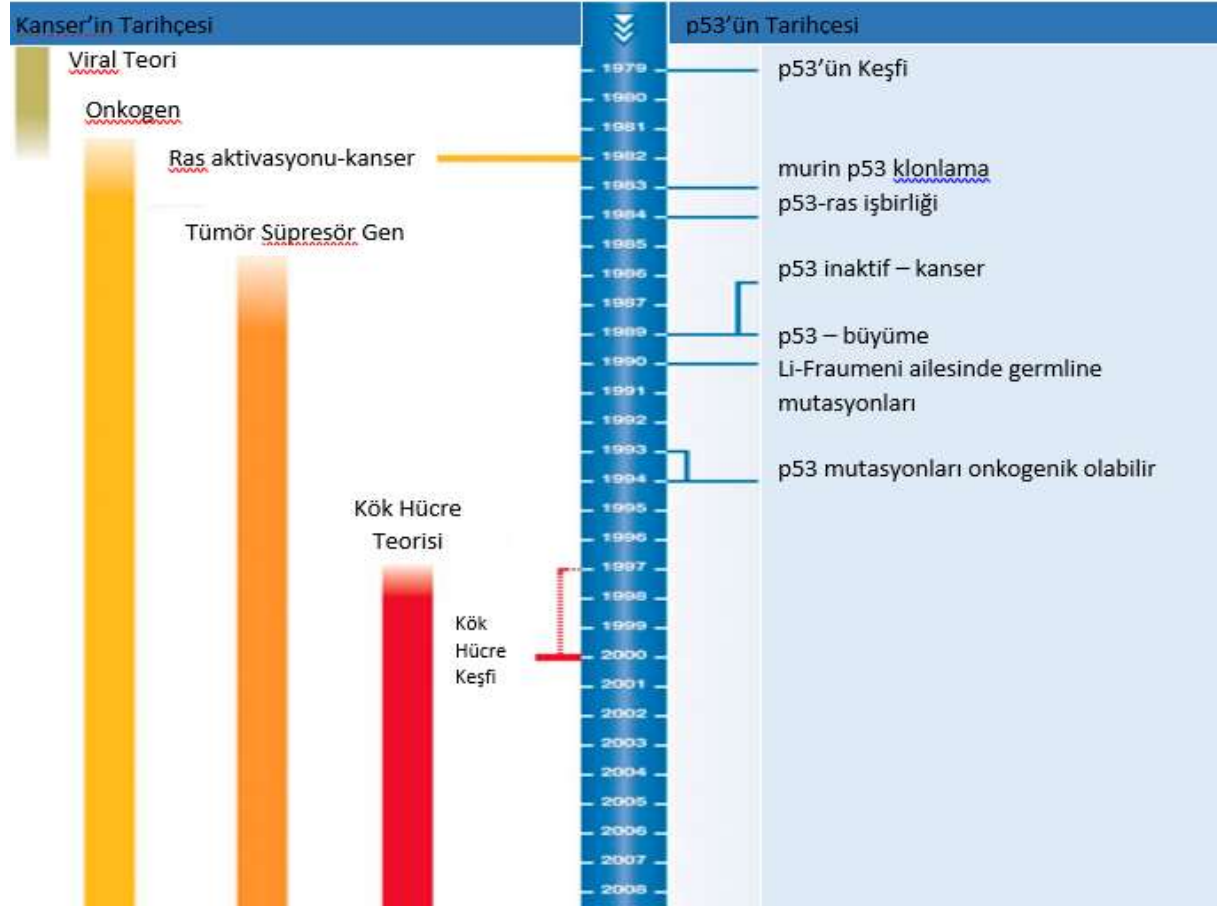
Bir tümör baskılayıcı gen olan *p53* geni hücrede pek çok rol üstlenmektedir. Özellikle hücre siklusunun kontrolü ve apoptoz sürecinin başlamasında önemli rolü olan *p53* aktivitesini yitirdiğinde ya da mutasyona uğradığında hücre siklusu kontrol noktalarına yanıt ya da DNA hasarı arttığında hücreyi apoptoza yönlendirme yeteneklerini kaybetmektedir. Bu da sonuçta mutasyonlardaki bir artışa, hücrenin hücre döngüsünü terk edebilme ve sessiz döneme girebilme yetisinin yitirilmesine yol açar. Tümör baskılayıcı bir genin her iki alleli de inaktive olduğunda ve hücredeki diğer değişiklikler hücrenin büyümesini ve bölünmesini devam ettirdiğinde bu hücreler tümörjenik olabilirler.

Tablo 2.11. Tümör Baskılayıcı Genler [86].

Tümör Baskılayıcı Genler	Normal Fonksiyonları	Kanserdeki Değişiklik	İlgili Olduğu Kanser Hastalıkları
p53	Hücre döngüsü kontrol noktaları, apoptoz	Mutasyon, viral onkogenlerin ürünleri ile inaktivasyon	Beyin, akciğer, kolorektal, meme ve birçok tip
RB1	Hücre döngüsü kontrol noktaları, E2F'ye bağlanır	Mutasyon, delesyon, viral onkogen ürünleri ile inaktivasyon	Retinoblastoma, osteosarkoma ve birçok tip
APC	Hücre-hücre etkileşimi	Mutasyon	Kolorektal kanser, beyin, tiroid
Bcl2	Apoptoz düzenlenmesi	Aşırı ifade apoptozi durdurur	Lenfoma, lösemi
XPA-XPG	Nükleotit kesme-çıkarma tamiri	Mutasyon	Xeroderma pigmentosum, deri kanseri
BRCA2	DNA tamiri	Nokta mutasyonları	Meme, yumurtalık, prostat kanserleri

2.2.2. p53 Tümör Süpresör Geninin Keşfi

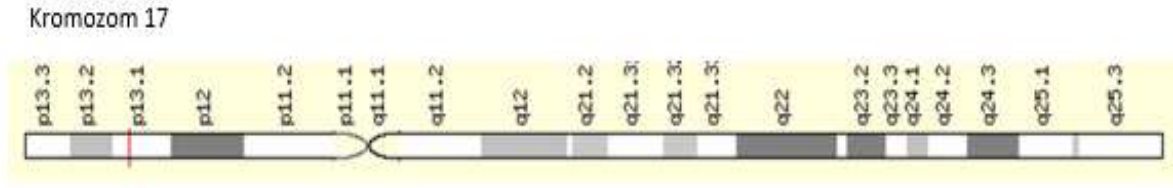
Hücre döngüsü kontrol noktaları, apoptozda rol oynayan *p53* geni tümör baskılayıcı genler arasında önemli bir role sahiptir. İlk kez 1979 yılında keşfedilen *p53* geni başlangıçta onkogen olarak tanımlanmış daha sonra yapılan çalışmalarla tümör süpresör geni olduğu kanıtlanmıştır [86, 87, 88].



Şekil 2.11. p53'ün Tarihçesi [88].

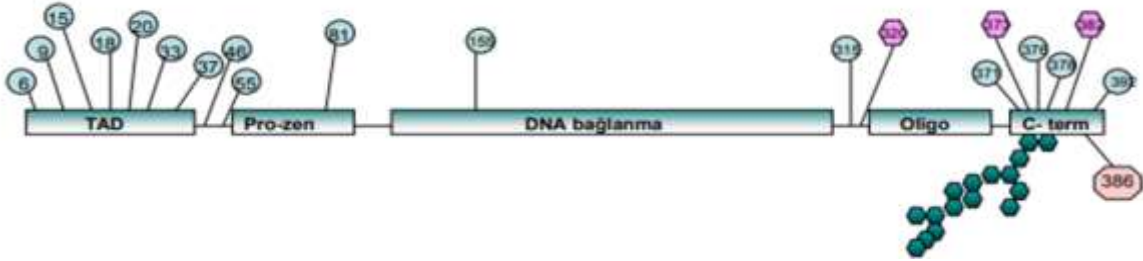
2.2.3. p53 Tümör Süpresör Genin Yapı ve Fonksiyonu

Önemli bir tümör süpresör geni olan *p53*, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir (17p13.1). 11 ekzon ve 10 intron içermektedir, 5. ve 8. ekzona karşı gelen protein bölgesi ile DNA'ya bağlanmaktadır.



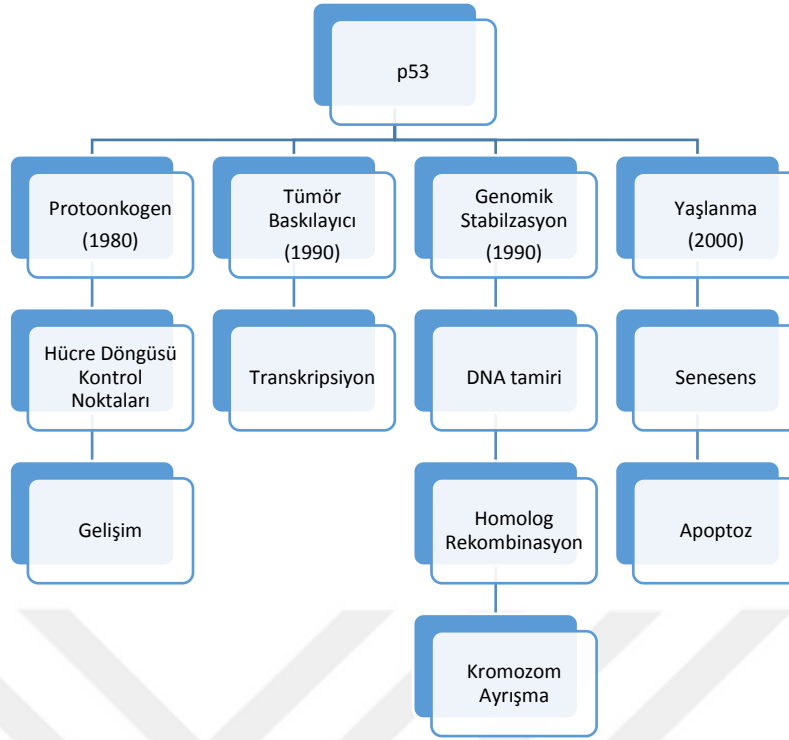
Şekil 2.12. p53 Geninin Lokasyonu [90].

Kodladığı protein 393 aminoasitten oluşur, 53 kDa ağırlığındadır ve hücre içinde bir tetramer formunda bulunmaktadır. p53 proteinin beş önemli bölgesi vardır (Şekil 2.13.). p53 proteinin N terminal ucunda transaktivasyon domaini (TAD; 1-42 aminoasit) yer almaktadır. Transkripsiyonel aktivasyon için gerekli olan bu bölgeden sonra proline zengin olan bir bölgesi bulunmaktadır. p53'te merkezi rolü üstlenen DNA bağlanma bölgesi spesifik DNA bağlayıcı kısımlar içermektedir. Tetramerizasyon kısmı transaktivasyon ve spesifik dizlere bağlanabilmesi için gereklidir. DNA rekombinasyonu, DNA tamiri ve apoptozla ilgili olan C terminali ise esnek bağlanma bölgesi ve oligomerizasyon domainini kapsamaktadır [89-93].



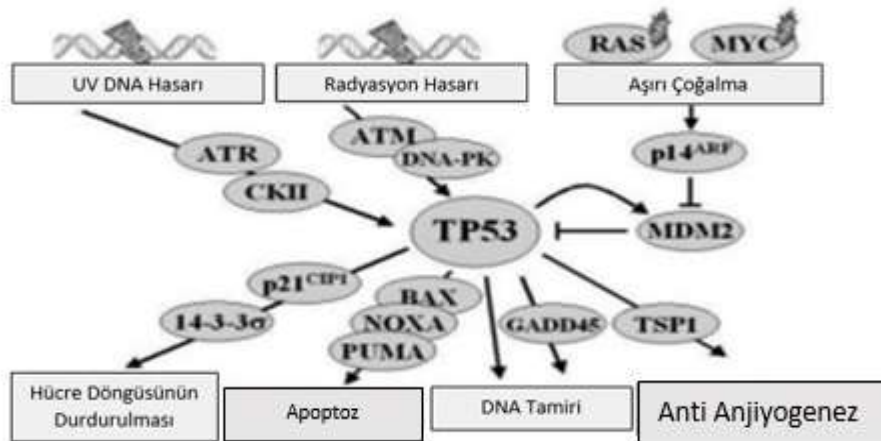
Şekil 2.13. p53 Proteininin Formülü [93].

p53 geni tüm bu işlevleri ve özellikle tümör gelişimini baskılayıcı rolleri ile "genomun gardiyanı" olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 2.14. p53 Fonksiyonlarının Şematik Gösterimi [87].

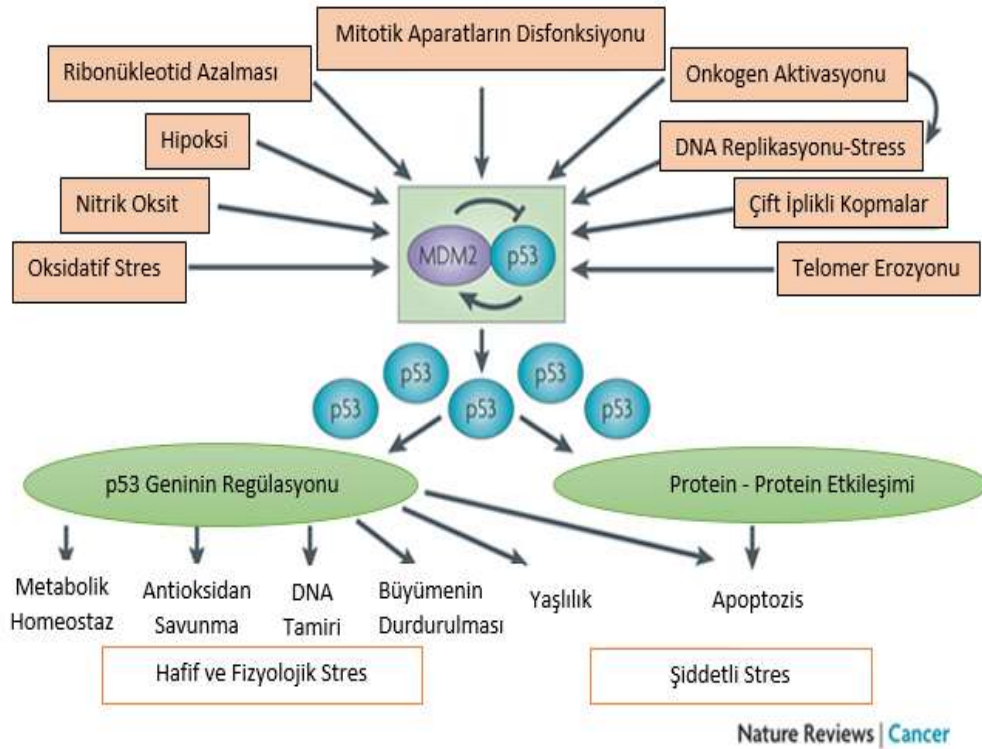
Bir transkripsiyon faktörü olan p53; p21, MDM2, Bax, siklin G, GADD45 gibi birçok hedef genin transkripsiyonel aktivasyonunda ya da baskılanmasında rol almaktadır (Şekil 2.15) [87, 93].



Şekil 2.15. p53'ün İlişkili Olduğu Genlerden Bazıları [93].

2.2.4. p53'ün Aktivasyonu ve DNA Hasarı

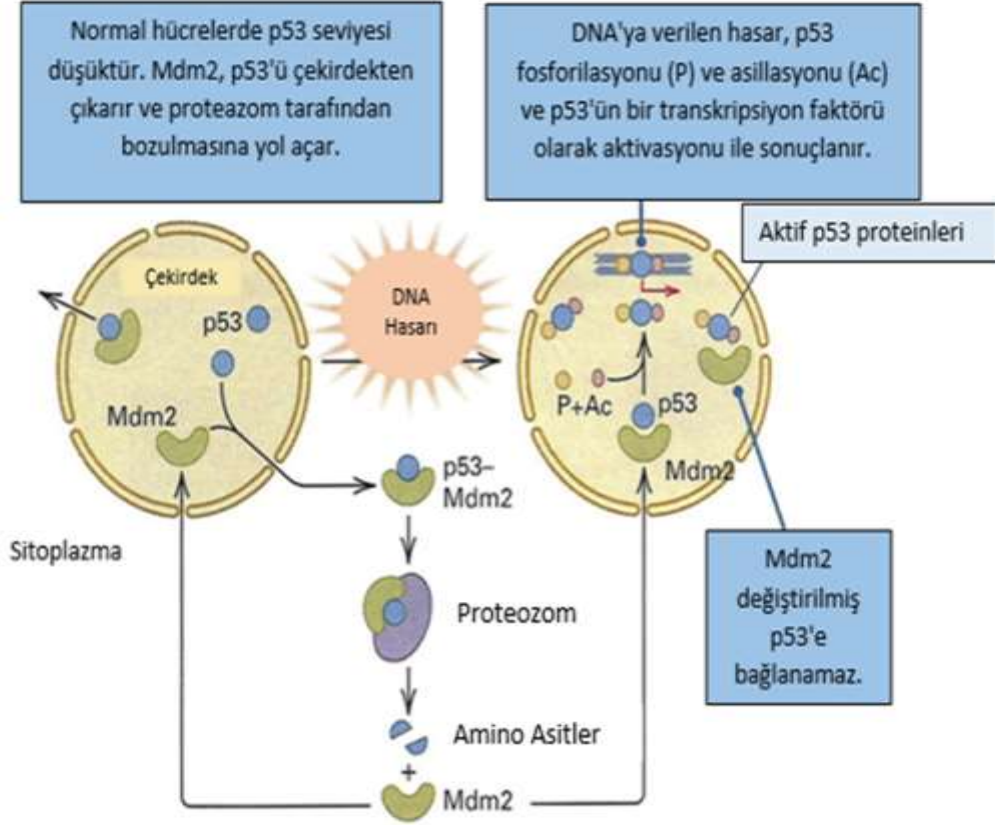
Normalde p53 proteini sürekli olarak sentezlenmektedir, ancak hızla parçalandığından hücrelerde çok düşük bir seviyede bulunmaktadır. Hipoksi, nükleotid azalması, oksidatif stres, onkogen aktivasyonu, viral enfeksiyonlar, DNA'nın kimyasal hasara uğraması gibi birçok stres faktörü p53'ün üç boyutlu yapısını değiştirerek ve hücre içi yoğunluğunu artırarak p53'ü aktive etmektedir.



Şekil 2.16. p53 Yolağının Sadeleştirilmiş Şeması [97].

p53 normal şartlarda hücrede inaktif olarak ve düşük yoğunlukta bulunmaktadır. MDM2 (Murine Double Minute 2) adlı protein p53'ün stabilizasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. p53'ün bazı C-terminal lizin rezidüleri 26S proteozom kompleksi tarafından ubiquitinasyona uğramaktadır. MDM2 p53 için temel ubiquitin ligazdır. MDM2, p53'ün transkripsiyonel aktivasyon domainine bağlanarak hedef genlerin düzenlenmesini sağlamaktadır ayrıca antiproliferatif etkisini bloke etmektedir. Ayrıca proteozom adlı komplekslere yönlendirilerek burada degradasyonunu (proteoliz) sağlamaktadır. Ayrıca p53, MDM2'nin ekspresyonunu aktive ederek geri bildirim mekanizmasıyla otoregülasyonu sağlamaktadır.

DNA'nın hasarlanması durumunda *p53*'ün fosforilasyonu ve asetilasyonu artmakta bunun sonucunda ise *MDM2*'den ayrılmaktadır. Dolayısıyla yarılanma ömrü uzayan *p53*'ün aktivitesi artmaktadır.



Şekil 2.17. *p53*'ün Aktivasyonunun Sonuçları [97].

p53 DNA hasarına karşı iki farklı yanıtı başlatmaktadır:

- DNA hasarının onarımı için hücre döngüsünün durdurulması
- DNA hasarı onarılmaz ise hücrenin apoptoza yönelmesi

Bir transkripsiyon faktörü olan *p53*, ilişkili genlerin ifadelerinin baskılanması ya da uyarılmasını sağlayarak bu her iki tepkimedede rol almaktadır [86, 93-97].

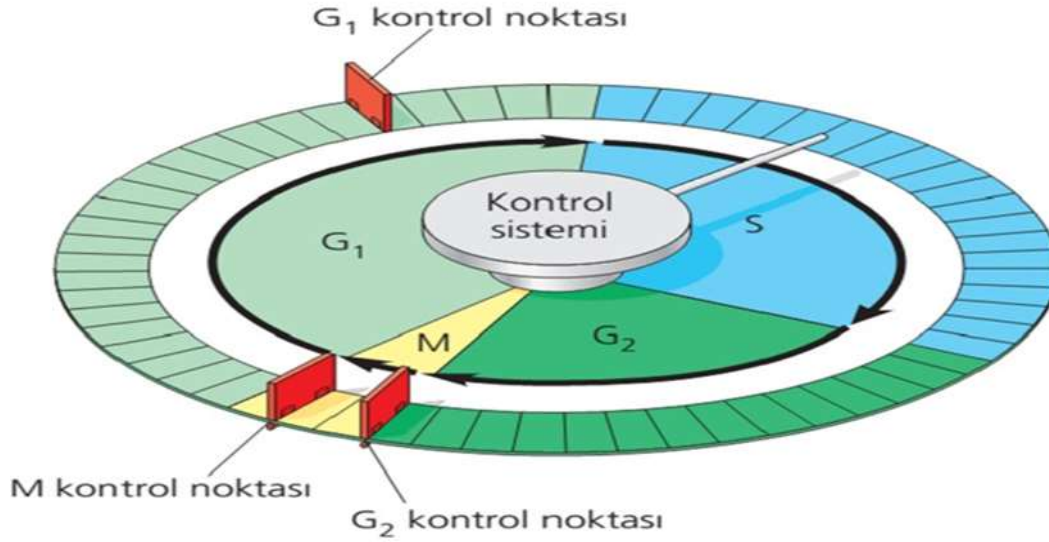
2.2.4.1. Hücre Döngüsü

Bir hücre bölünmesinden diğer hücre bölünmesine kadar olan sürede meydana gelen hücrenel olaylar hücre siklusunu oluşturmaktadır. Bu döngü interfaz (G1, S, G2) ve mitoz (M) olmak üzere 2 aşamada gerçekleşmektedir. İnterfaz hücre döngüsünün %90' nını kapsayan kısımdır. Mitoz bölünme 1-2 saat sürerken interfaz 16-24 saat sürmektedir. İnterfaz evrelerinden olan G1 fazında DNA replikasyonu gerekli olan enzim ve moleküller biriktirilerek DNA sentezinin hazırlığı yapılmaktadır. Bu fazda büyüme indüklenmektedir. G1 fazından sonra gelen S fazında DNA sentezlenmektedir. Bu fazdan sonra G2 fazına giren hücre mitoz hazırlanmaktadır. Hücre büyümesi devam ederken protein sentezi gerçekleşmektedir. Mitoz; profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere 4 ana basamaktan oluşmaktadır.

Sürekli bölünen hücrelerde siklus interfaz ve mitoz şeklinde tekrarlanır. Bu hücreler hücre döngüsünden çıkmaz. Hücre döngüsün durması yani G0 aşamasına girmesi için G1, S, G2 ve M aşamalarında gerekli sinyallerin alınması gerekmektedir. Hücre G0 fazında metabolik olarak aktif olup büyüme veya bölünme özelliği yoktur. Nöronlar gibi bazı hücreler asla hücre siklusuna tekrar giriş yapmazlar buna zıt olarak kanser hücrelerinin G0 fazına girebilme yeteneği yoktur.

Hücre döngüsünde hücre kendi iç dengesini kurmakta ve kontrol etmektedir. Her aşamadan bir sonraki aşamaya geçişte hücrenin siklusa devam edip etmeyeceği kararı verilen noktalar bulunmaktadır. Bu noktalar G1/S, G2/M ve M kontrol noktalarıdır (Şekil 2.18.).

G1/S kontrol noktasında hücre öncelikle boyutunu izler ayrıca DNA'sının hasar görüp görmediğini kontrol etmektedir. Eğer DNA hasar görmüşse veya hücre olması gereken boyuta ulaşamamışsa hücre bu koşullar doğrulanana kadar durdurulmaktadır. Eğer DNA hasarı yoksa ve hücre gerekli boyuta ulaşmışsa G1/S kontrol noktasından geçilir ve hücre S aşamasına ilerlemektedir. Diğer bir kontrol noktası mitozun başlaması için hücredeki fizyolojik koşulların izlenmesinin gerçekleştiği G2/M kontrol noktasıdır. Bu noktada DNA kopyalanmasının gerçekleşip gerçekleşmediği ve herhangi bir DNA kusurunun olup olmadığı kontrol edilmektedir. Herhangi bir kusur varsa hücre siklusu durdurulmaktadır. Sorun yoksa hücre siklusu ilerler ve siklus bir diğer kontrol noktası olan M kontrol noktasında kontrol edilir. Mitoz sırasında görülen bu kontrol noktasında iğ iplikçiklerinin oluşması ve kinetokorlara bağlanması denetlenmektedir. İğ iplikçikleri uygun bir şekilde biçimlendirilmediğinde veya bağlanmaları uygun olmadığında mitoz durdurulmaktadır [86].

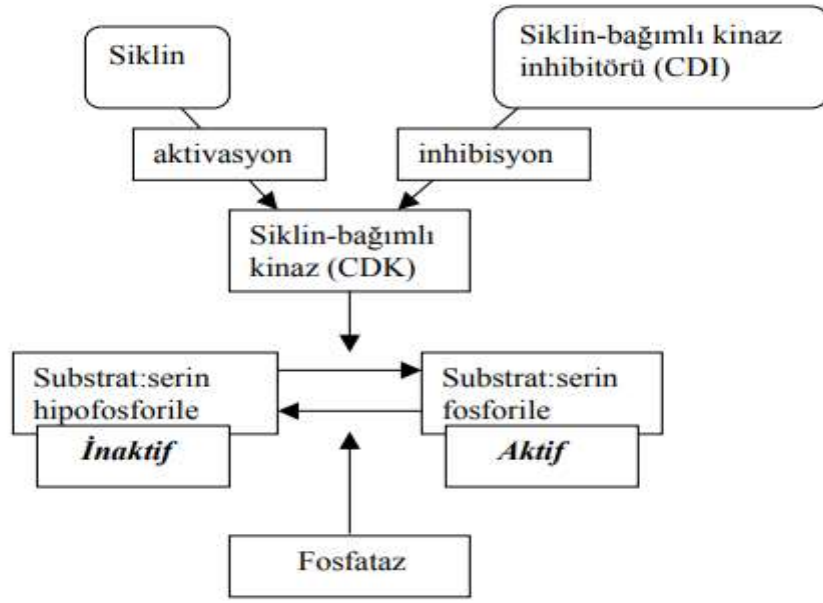


Şekil 2.18. Hücre Döngüsü Kontrol Noktaları [86].

Hücre döngüsü siklin, siklin bağımlı kinaz (cyclic dependent kinase = CDK) ve onların inhibitörleri (CDI) tarafından düzenlenmektedir. Siklinler hücre siklusunun farklı kısımlarında bir taraftan sentezlenirken diğer taraftan da yıkılmaktadır. Bu yapım ve yıkım CDK'ların aktivitelerinin düzenlenmesini sağlamaktadır. Siklin-CDK protein kompleksinde CDK'lar katalitik alt üniteler iken siklinler regüle edici alt üniteler şeklinde görev yapmaktadır.

CDK'ların aktiviteleri özgün fosforilasyon-defosforilasyona yol açan yollarla düzenlenmektedir. Hücre döngüsünün temelinde bulunan CDK'lar ancak siklin'e bağlı olduklarında aktif hale geçebilen protein kinazlardır. Hedef protein yapısındaki serin ve treonin veya tirozin aminoasitlerine fosfat grubu bağlayarak yani fosforilasyonları ile onu aktifleştirirler. Aktif hale geçen protein görevini tamamladığı zaman protein fosfataz enzimi ile defosforile edilerek kendisindeki fosfor ayrılır ve böylece tekrar inaktif hale geçmektedir (Şekil 2.19.).

CDI'lar (*p15*, *p18*, *p19*, *p21* ve *p27*) ise siklinlere, CDK'lara veya siklin-CDK komplekslerine bağlanarak CDK'ların aktivitelerini inhibe etmektedir. Siklin seviyeleri transkripsiyon düzeyinde düzenlenirken yıkımları "ubiquitin" metabolik yoluyla gerçekleşmektedir.



Şekil 2.19. Siklin- CDK Sistemi [98].

Tablo 2.12.'de gösterildiği gibi her siklin kendine özgü bir CDK ile kompleks oluşturmaktadır. Aktif siklin-CDK kompleksi hedef proteinleri fosforile ederek döngünün devamlılığını sağlamaktadır.

D tip siklinler CDK4 ve CDK6 ile kompleks oluşturmaktadır. Başlama siklinleri olarak adlandırılan D tip siklinler büyüme faktörleri ya da mitozu uyan faktörlere yanıt olarak regüle edilmektedir. Mitozu uyan faktörler ortamdaki uzaklaştırıldığında ise hızla yıkılmaktadır. Hücre döngüsünde G1 aşamasında aktifleşen siklin D-CDK4 kompleksi, S aşamasında DNA replikasyonu için gerekli olan ürünleri şifreleyen proteinleri aktive etmektedir. G1/S aşamasında aktifleşen Siklin E- CDK2 kompleksi hücre S aşamasına girdiğinde hızla yıkılmaktadır. Siklin A ve siklin B mitotik siklinlerdir. S fazı boyunca sentezlenen Siklin A anafaz sırasında ise yıkılmaktadır. Siklin A-CDK2 kompleksinin DNA'nın replikasyonunda direkt rolünün olduğu düşünülmektedir. Siklin B-CDK1 kompleksi hücre içi iskeletin yeniden organizasyonu, çekirdek zarının yıkımı gibi mitozun erken olaylarını tetikleyen bazı proteinleri fosforlamaktadır. S fazının geç döneminde sentez edilen Siklin B, G2 fazından M fazına geçtiğinde sentezi maksimum seviyeye erişip sonrasında anafazda yıkılmaktadır. Mitoz aşaması, siklin B yıkıldığında M aşamasının karakteristik protein fosforilasyonları sona erdiğinde tamamlanabilmektedir.

Tablo 2.12. Hücre Döngüsü Evrelerine Göre Siklinler, CDK Partnerleri ve Fonksiyonları [98].

Siklin-CDK Kompleksi	Siklin	CDK Partner	Fonksiyon
G1-Cdk	Siklin D	CDK4, CDK6	Geç G1'de özel Cdk'lara (Cdk4 ve Cdk6) bağlanarak kısıtlama noktasından geçişi sağlar.
G1/S-Cdk	Siklin E	CDK2	G1 sonunda daha geç sentezlenir ve Cdk2'ye bağlanarak G1'den S fazına geçişi ve DNA sentezine karar verilmesi için gereklidir.
S-Cdk	Siklin A	CDK2	Cdk2'ye S fazında bağlanarak replikasyonun başlaması hücrenin S fazında ilerlemesi için gereklidir.
M-Cdk	Siklin B	CDK1	G2'den M evresine geçiş için Cdk1'e bağlanarak mitoz olaylarını başlatır.

Hücre döngüsü kontrol noktalarının her biri tıpkı hücre döngüsü kontrol moleküllerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde olduğu gibi genetik olarak düzenlenmektedir. Genel olarak hücre siklusunun moleküllerini sentezleyen genler hücre döngüsünü ilerletmektedir veya baskılamaktadır. Hücre bölünmesinin kontrol genlerde mutasyon varsa kontrolsüz hücre bölünmeleri olmaktadır. Örneğin G1/S ya da G2/M kontrol noktalarını kontrol eden genler kusurlu ise hücre DNA hasarını onarmadan döngünün ilerlemesi devam edebilmektedir. Bu durum genlerde mutasyon birikmesine neden olup bunun sonucunda kontrolsüz çoğalma ve metastaz meydana gelebilmektedir. Benzer şekilde eğer hücre döngüsünün ilerleyişini kontrol eden siklinleri kodlayan genler uygun olmayan şekilde ifade edilirse, hücre belki de döngünün devamı için hazırlanmakta ve böylece hücre döngüsünden çıkıp G0 fazına girmeyi başaramayabilmektedir [75-79, 98].

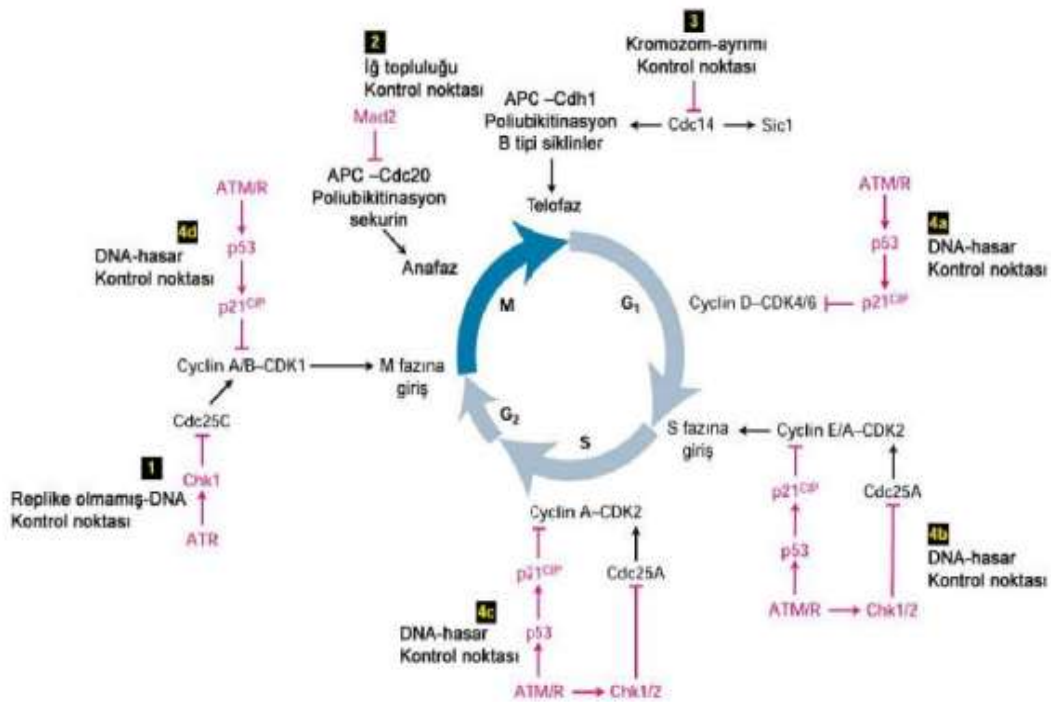
2.2.4.1.1. *p53*'ün Hücre Döngüsündeki Rolü

DNA hasarı, hücre döngüsünü düzenleyen normal koşullarda hücre içinde inaktif halde, düşük yoğunlukta bulunan *p53*'ün aşırı miktarda eksprese olmasına neden olmaktadır. *p53* proteininin kendisinin inaktif formdan aktif forma dönüşümüne neden olan fosforilasyonunu ve asetilasyonunu engelleyen MDM2 proteininin *p53*'e bağlanma yerinde asetilasyon ve fosforilasyon gibi yapısal değişiklikler meydana geldiğinde *MDM2* *p53*'ü bağlayamamaktadır. Bundan dolayı serbest *p53* hücre siklusunun durmasını sağlamaktadır.

Hücre döngüsünü birçok aşamada durdurabilen (Şekil 2.20.), *p53* geni, DNA hasarında hücrelerde aktive olarak döngüsünün çeşitli kontrol noktalarından geçmesini engellemekte dolayısıyla hasarın onarılması için hücreye gerekli zamanı sağlamaktadır. *p53* hücre

döngüsündeki bu işlevlerini ilgili genlerin transkripsiyonlarını düzenleyerek veya proteinlerinin doğrudan DNA ile etkileşmesi ile gerçekleştirmektedir. Örneğin *p53* hücre döngüsünün G₀/G₁ evresinde rol alan birçok siklin bağımlı kinazın işlevini engelleyen p21 proteininin ifadesini, *p21WAF2/Cip1* geninin transkripsiyonunu uyararak düzenlemekte ve böylece p21 proteini aracılığı ile hücre döngüsünü G₁ aşamasında durdurmaktadır. G₁/S kontrol noktasında hücre döngüsünü durdurabilmek için, aktive olmuş p53 proteini p21 proteinini kodlayan bir genin transkripsiyonunu uyarmaktadır. p21 proteini CDK4/siklin D1 kompleksini inhibe ederek hücrenin G₁ aşamasından S aşamasına geçişini önlemektedir. Hücre döngüsünün G₂ evresinde durdurulması için *p53* ile mitoz bölünme için gerekli proteinleri kodlayan *c-myc* ve *c-fos* gibi genlerin transkripsiyonlarını düzenleyen *E2F*'nin fiziksel olarak etkileşmesi gerekmektedir.

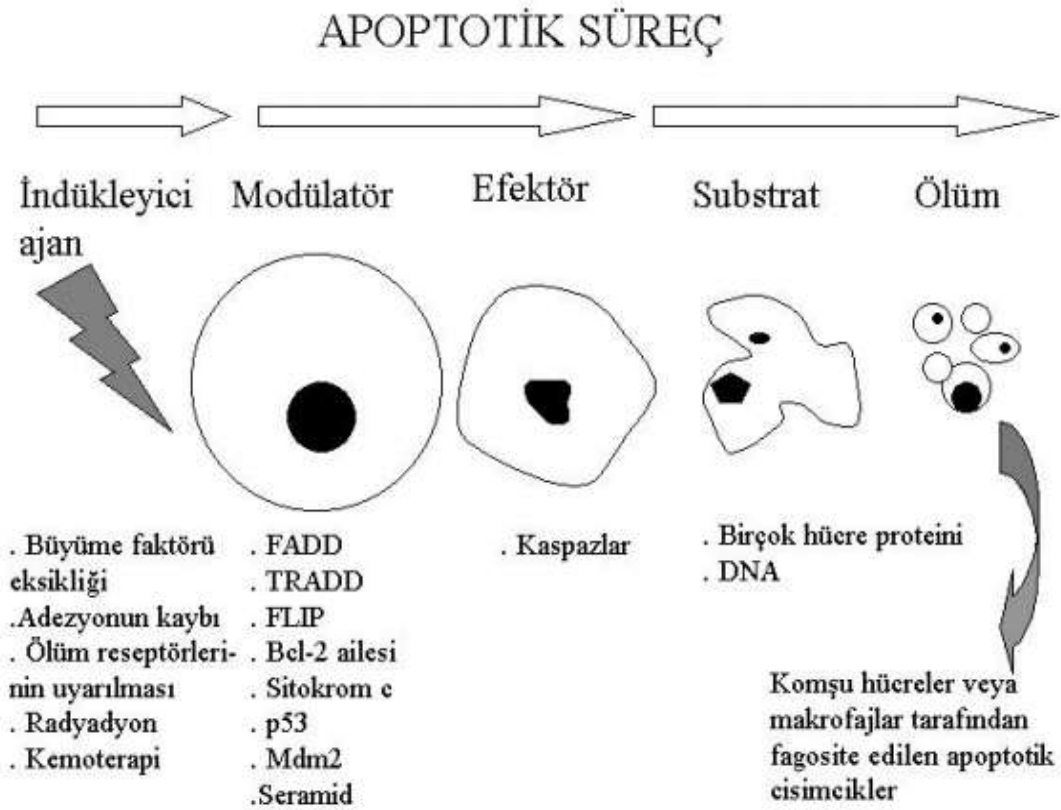
Meydana gelen hasar onarıldıysa *p53 MDM2* geni aktive olmaktadır. MDM2 proteini E3 ubiquitin ligaz aktivitesi ile *p53*'ü N-terminal trans-aktivasyon domaininden tanıyarak proteozomal yıkımına sebep olmakta ve *p53*'ün transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederek hücre döngüsünü negatif olarak düzenlemektedir. Hasarın onarılamaması durumunda *p53* hücreyi apoptoza sürüklemektedir [86, 93, 97, 98-105].



Şekil 2.20. Hücre Döngüsü ve Kontrol Noktaları [106].

2.2.4.2. Apoptoz

Apoptoz (Programlı hücre ölümü); hücrenin genetik olarak kontrol edildiği ve sonunda intihar ettiği bir süreçtir. Apoptoz aynı zamanda normal çok hücreli ve yüksek yapıları canlıların gelişimi sırasında, son yetişkin organizmaya ulaşmaya kadar gelişime katkısı olmayan belli hücreleri elemek için de başlatılmaktadır. Hücre döngüsü sırasında DNA hasarı veya kromozomal hasar onarılamayacak derecede ciddi ise hücre apoptoz yoluyla intihar edebilmektedir.



Şekil 2.21. Apoptoz [105].

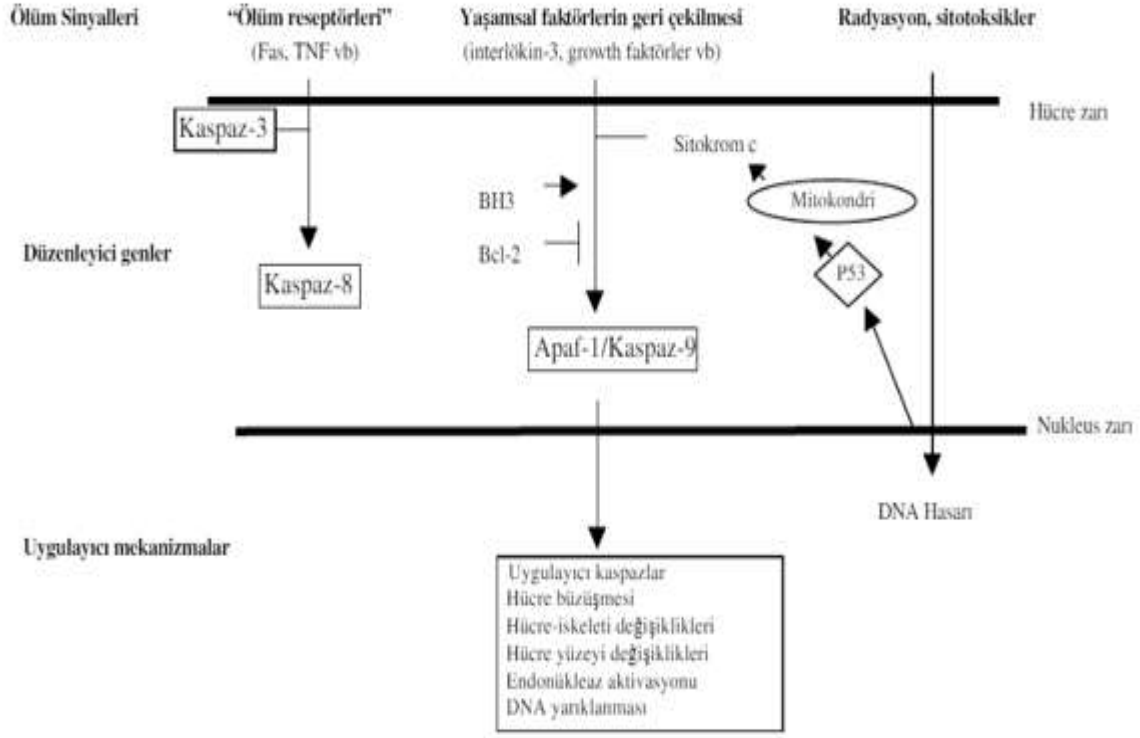
Apoptoz hücrede genlerin aktivasyonu veya çevreden gelen sinyallerle başlamaktadır. Primer olarak başlayabildiği gibi bir uyarı sonucu sekonder olarak da gelişebilmektedir.

Tablo 2.13. Apoptozu Uyaran Faktörler [107, 108].

Apoptozu hücre içi uyaranlar:	Apoptozu hücre dışı uyaranlar:
<ol style="list-style-type: none">1. Büyüme faktörlerinin geri çekilmesi2. Hücre içi kalsiyum miktarındaki artış3. TGF-B (Transforming Growth Factor), Fas/FasL sisteminin aktive olması4. DNA hasarı nedeniyle bir tümör süpresör gen olan p53'ün aktive olması5. Viral-bakteriyal enfeksiyonlar ve glukokortikoidler6. Tümör nekroz faktör (TNF)7. Sitokinler	<ol style="list-style-type: none">1. Tümör Nekroz Faktörü (TNF),2. Koloni Uyarıcı Faktörler (CSF),3. Nöron Büyüme Faktörü (NGF),4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF), IL-2 gibi Maddelerin Ortamda Azalması,5. Glukokortikoidler,6. Radyasyon,7. Otoimmün hastalık gelişiminde rolü olduğu belirtilen Fas/FasL, sFas proteinleri,8. İnfluenza virüsü (TNF reseptörü üzerinden; adenovirüs hücre genetik yapısını bozarak hücreyi apoptoze götürmektedir)

Apoptozun başlaması için 3 sinyale gerek vardır. Bunlar; ölüm sinyali olan Fas ligandının reseptöre bağlanması, proteolitik enzimin hücre içine doğrudan girmesi ve DNA hasarına genlerin yanıtıdır.

Bcl-2 ailesi proteinleri, kaspazlar ve Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor-1) proteinleri programlı hücre ölümündeki üç anahtar bileşen olarak rol oynamaktadır. Bu bileşenler DNA fragmentasyonu, kromatin yoğunlaşması ve apoptotik cisimlerin şekillenmesi gibi pek çok morfolojik değişikliklerden sorumludur.



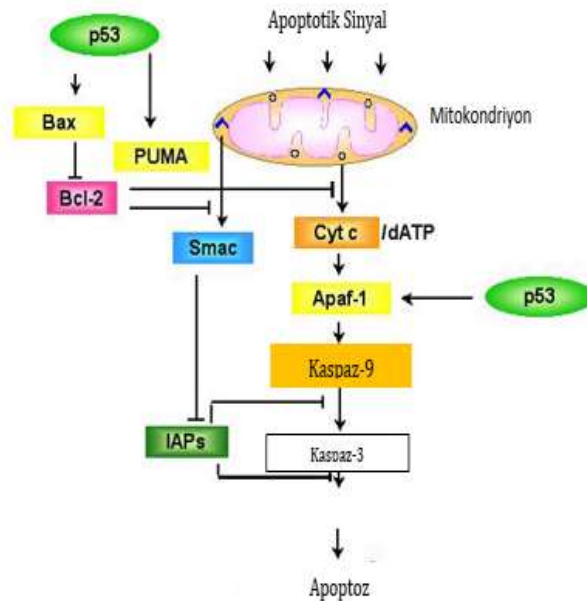
Şekil 2.22: Apoptozun Mekanizması [107].

Apoptozun düzenlenmesinde *Bcl-2* ve *Bax* gen ailesi önemli rol üstlenmektedir. Tablo 2.14.'de gösterildiği gibi bu genlerin bir kısmı proapoptotik genler iken bir kısmı antiapoptotik genlerdir. Hücrede proapoptotik proteinlerin fazlalığı hücreyi apoptoza sürüklemektedir. Hücrenin sitozolünde bulunan bu proteinler sitokrom-c ve *AIF* (Apoptoz Inducing Factor) salınımını artırarak apoptozu indüklemektedir. Antiapoptotik üyeler ise mitokondri dış zarında, endoplazmik retikulumde ve çekirdek zarında yer almaktadır. Por oluşumunu sağlayıp iyon transportunu düzenleyen bu antiapoptotik üyeler hücredeki özellikle Ca^{++} oranını kontrol etmektedir. Antiapoptotik proteinlerin fazla olması ise hücreyi apoptoza daha az eğilimli hale getirmektedir. Bu proteinler kaspazların öncüleri olan *AIF* ve sitokrom-c salınımını bloke ederek apoptozu durdurmaktadır.

Tablo 2.14. Apoptoz ve Genler [108].

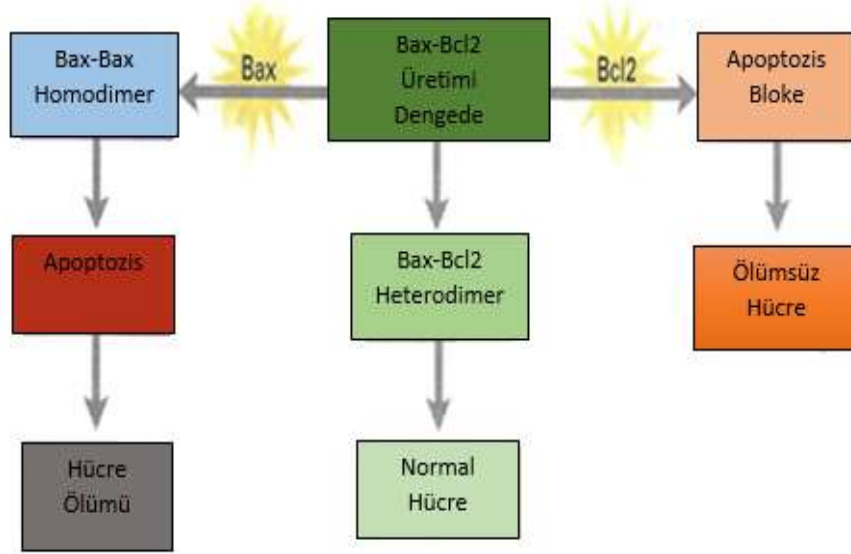
Apoptozisi baskılayan genler	Apoptozisi indükleyen genler
<ul style="list-style-type: none"> Bcl-2 grubundan; BHRL-1, bcl-xl, bcl-w, bfl-1, brag-1, mcl-1, A1 c-abl geni ras onkogeni çözünebilir fas p35 A20 	<ul style="list-style-type: none"> Bcl-2 grubundan; Bad, Bax, Bak, Bcl-xS, bid, bik, Hrk1 c-myc p53, p21 fas (CD95/APO1) FADD/MORT, RIP, FAST interlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler (İCE) LOH (MTS1/CDK41)

Bax gibi proapoptotik proteinler apoptotik sinyalin alınmasından sonra mitokondri zarının iyon geçirgenliğini azaltabilmektedir. Zarda meydana gelen bu değişikliklerden dolayı mitokondri zarı içinde yer alan AIF ve sitokrom c gibi faktörler sitoplazmaya geçmektedir. AIF doğrudan parçalanarak çekirdeğe, yoğunlaşan kromatine yönelirken, sitoplazmada bulunan sitokrom c apoptozun en son basamağında yer almaktadır. Sitokrom c bir sitoplazma proteini olan Apaf-1'e bağlanarak prokaspaz-9'u aktive etmektedir ve oluşan bu kompleks 'apoptozom' olarak isimlendirilmektedir. Prokaspaz-9'un aktivasyonu, bir seri kaspaz aktivasyonunu başlatmakta ve sonunda apoptoz gerçekleşmektedir (Şekil 2.23.) [86, 106, 108].

**Şekil 2.23.** p53 ve Apoptoz [109].

2.2.5. *p53*, Apoptoz ve Dişi Üreme Organlarındaki Kanser Arasındaki İlişki

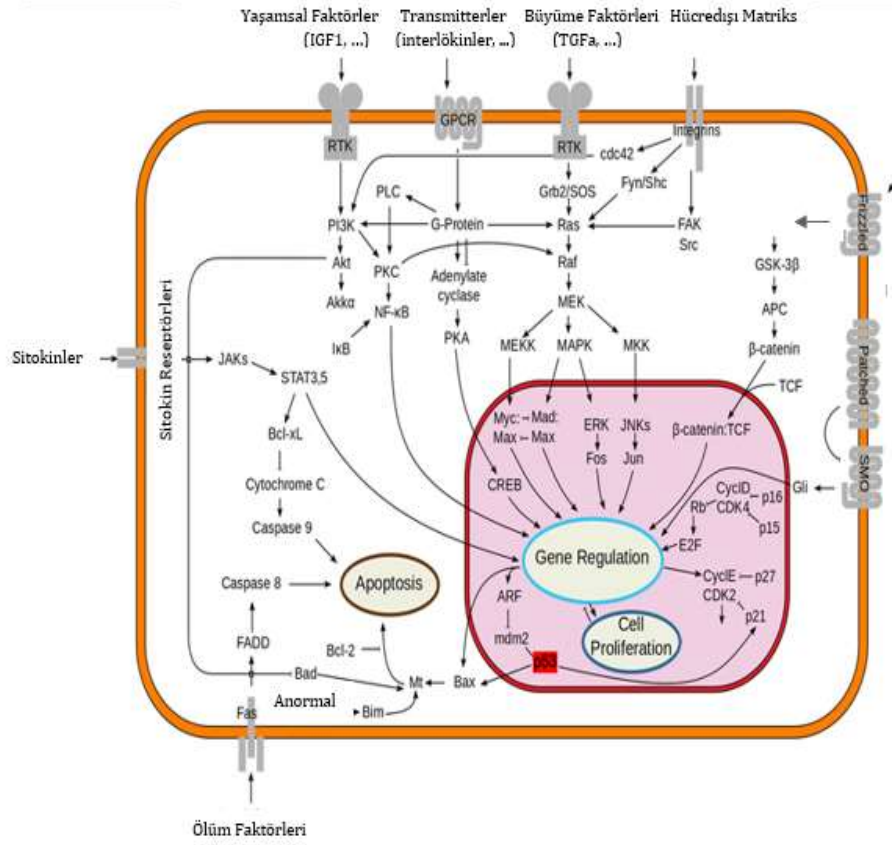
Programlı hücre ölümünün düzenlenmesinde moleküller, proteinler ve mitokondriler rol oynamaktadır. Kalsiyum, seramid ve *Bcl-2* ailesi gibi moleküller, kaspazlar, sitokrom-c gibi proteinler apoptoz sürecinde rol üstlenmektedir. Hücrede pek çok rol üstlenen *p53* geni de apoptozu tetikleyebilmektedir. Hücrede meydana gelen hasar tamir edilemeyecek durumda olduğunda devreye giren *p53* geni *Bax*, *Apaf-1* ve *Fas* transkripsiyonunu artırır, *Bcl-2* ve *Bcl-xL*'yi baskılamakta böylelikle apoptozu indüklemektedir. Normal hücrelerde *Bax* proteini *Bcl2* proteini ile heterodimer halde bulunurken *p53*'ün *Bax* transkripsiyonunu uyarmasına yanıt olarak *Bax* protein seviyeleri arttığında, *Bax* homodimeri oluşur ve bu homodimerler hücrelerin kendi kendilerini yok etmelerine neden olan hücresel değişiklikleri aktive etmektedirler (Şekil 2.24). Böylece *Bax* gibi proapoptotik proteinler tarafından alınan apoptotik sinyalin ardından apoptotik süreç Şekil 2.23.'de gösterilen şekilde devam etmekte ve sonunda hücre intihar etmektedir.



Şekil 2.24. *Bax* ve *Bcl2*'nin Apoptozdaki Rolü [97].

İşlevsel *p53* kaybı olan hücrelerde hücresel hasar meydana geldiğinde *p53* geni *BAX* genini uyaramaz böylece işlevsel *p53* kaybı olan hücreler DNA hasarına karşı apoptozu yönelemezler. Bu durum hücrenin DNA hasarını göz önünde bulundurmadan hücre siklusunun kontrolsüz ilerlemesine neden olmaktadır. *p53* kaybı hücrelerde mutasyon oranını arttırmaktadır. Böyle hücrelerde kansere neden olan çeşitli tipte mutasyonlarla kromozomal anomaliler oluşmaktadır.

Hücre döngüsünün kontrol noktalarını düzenleyen *p53* geni pek çok kanser tipinde mutasyona uğramıştır [86, 106, 110-113].



Şekil 2.25. *p53*, Apoptoz ve Kanser [97].

İnsan tümörlerinin %50'den fazlasında mutasyona uğradığı tespit edilen *p53* geninin kanser oluşumunu önlemede kritik rol oynadığı kabul edilmektedir. Mutant formları pek çok dokuda meydana gelen kötü huylu tümörlerde saptanmıştır. *p53* geninin mutasyonları insan kanserinin etiyojisi ve moleküler patogenezi ile ilgili hipotezler üretmekte ve *p53* genindeki somatik mutasyonların spektrumu, çevresel karsinojenleri ve hem endojen ajanları hem de insan kanserinin etiyojisindeki süreçleri etkilemektedir [11, 49, 87, 106].

Tablo 2.15. Farklı Tümör Tiplerinde *p53* ve Apoptoz [106].

Değişiklik	Anti-Apoptotik Etki Mekanizması	Tümörlerin Tipleri
CASP3 Baskısı	Kaspazının İnaktivasyonu	Göğüs Kanseri
p53 Mutasyonu	Pro-Apoptotik Genleri İndükleme Yetenek Kaybı	Birçok Tip
NF-kB Aktivasyonu	Anti-Apoptotik Genlerin İndüksiyonu	Birçok Tip
Mdm2 Aşırı Ekspresyonu	P53 Seviyelerinin Baskılanması	Sarkomlar
ARAF-1 Metilasyonu	Sitokrom c Tarafından Prokaspaz-9 Aktivasyon Kaybı	Melanomlar
Bax Mutasyonu	Pro-Apoptotik Proteinin Kaybı	Kolon Kanseri
Bcl-2 Aşırı Ekspresyonu	Mitokondriyal Kanalları Kapatır	İnsan Tümörlerinin Yaklaşık %50'si
Akt / PKB Aktivasyonu	Pro-Apoptotik Bcl2 Benzeri Proteinlerin Fosforilasyonu Ve İnaktivasyonu	Birçok Tip

p53 ile dişi üreme sistemlerindeki kanser arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. BRCA1 ve BRCA2'deki germline mutasyonları kalıtsal yumurtalık karsinomlarında en sık rastlanan genetik sapmalar iken, sporadik epitelyal over kanserinde rol oynayan tümör baskılayıcı genlerde en sık görülen değişiklikler *p53* ve *Rb* (Retinoblastoma) yolaklarındadır. Bu iki tümör baskılayıcı yolaktaki kusurlar, insan kanserlerinin yüzde sekseninde mevcuttur ve yumurtalık karsinomlarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. *Rb* ve *p53*, tümör hücrelerinde inaktive olan ve kontrolsüz büyüme ve proliferasyona yol açan 2 ortak tümör süpresördür. Çoğu kanser hücresi çoğalmaya devam etmek için normal büyüme baskılayıcılarını atlamaktadır. *Rb*, G1 hücre döngüsü fazında hücre geçişini aktif olarak inhibe etmektedir. Mutasyona uğramış *Rb*'ye sahip kanser hücreleri çoğalmaya devam etmektedir. *p53* apoptozun ana düzenleyicisi olarak işlev görmektedir, çünkü DNA hasarı olan hücrelerdeki hücre döngüsünü durdurmaktadır. *p53*'ün kaybı, DNA hasarına ve hücre streslere rağmen hücre döngüsünün ilerlemesine izin vermektedir. Yapılan pek çok çalışmada over kanserleri ile *p53* geni arasındaki ilişki ortaya konulmaktadır [13, 97, 112-117].

Tablo 2.16. Ovaryum Kanserinde Rol Oynayan Tümör Baskılayıcı Genler [117].

Gen	Kromozomdaki Yeri	Fonksiyon	Mutasyonların Spektrumu
APC	5q21	A Ve B Katenin'i Bağlar	Çoklu Mutasyonlar
CDKN2/MTS 1	9p21	Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü	Çoklu Mutasyonlar
PTEN	10q23.3	Fosfataz	Çoklu Mutasyonlar
WT1	11p13	Transkripsiyon Faktörü	Mutasyonlar
ATM	11q22-q23	Protein Kinaz	Mutasyonlar
p27 ^{KIP1}	12p13	Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü	Ekspresyon Kaybı
TEL	12p13	Transkripsiyon Faktörü	Mutasyonlar
RB1	13q14	Hücre Döngüsü Regülatörü	Çoklu Mutasyonlar ve Ekspresyon Kaybı
TP53	17p13.1	Hücre Döngüsü Düzenleyicisi Ve Apoptoz	Çoklu Mutasyonlar Ve Aşırı Ekspresyon
NM23	17q21.3	Nükleosit Difosfat Kinaz	Mutasyonlar
BRCA1	17q21	Transkripsiyon Faktörü	Çoklu Mutasyonlar

Yüksek dereceli uterus seröz karsinom ve yumurtalık yüksek dereceli seröz karsinom *p53* geninin ekspresyon seviyesi artış ile ilişkilendirilmiştir. *p53* tümör baskılayıcı gen mutasyonu, endometrium kanserinde ileri evre ve rekürensle ilişkili olup, kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarla uterus kanseri ile *p53* arasındaki ilişki ortaya konulmaktadır [12, 118, 119].

3. YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi

Deney protokolü Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 04.11.2016 tarih ve 40 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan alınan 170-240 gr ağırlığında 21 adet *Wistar albino* dişi rat kullanılmıştır. Ratlar deney boyunca sıcaklığı ortalama $22 \pm 2^\circ\text{C}$, nem oranı %45-65 olan ortamda hazır pellet yem ve çeşme suyu ile beslenmiştir.

3.2. Deneysel Gruplarının Oluşturulması

Ratlar rastgele olarak deney (7), sham (7) ve kontrol (7) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

1.Kontrol Grubu: Bu gruptaki deneklere hiçbir işlem uygulanmamıştır.

2. Sham Grubu: Bu gruptaki denekler 8 hafta boyunca günde 2 saat elektrik alan uygulanmaksızın elektrik alan cihazı içinde bekletilmiştir.

3. Deney Grubu: Bu gruptaki denekler 8 hafta boyunca günde 2 saat 1800 MHz elektrik alana maruz bırakılmıştır.

3.3. Deneklere Elektromanyetik Alan Uygulaması

Bu çalışmada EMA uygulamasında Everest GSM Simulator 1800CW2 modeli kullanılmıştır. Everest GSM Simulator, 1750 MHz ile 1850MHz frekans aralığında, 0-2 W maksimum çıkış gücünde, 217 Hz modülasyonunda, sürekli veya kesikli dalga yayabilmektedir. Deneklere EMA uygulanmadan önce fanus boş durumdayken ölçüm cihazıyla (PMM 7953 Portable Field Meter; ELA Medical Sorin, Milan, Italy) elektrik alan şiddeti ölçülmüştür. Ratların RF radyasyon maruziyeti, 6 dilimli pie cage restrainer içerisinde uygulanmış ve elektrik alanın eşit dağılımını sağlamak amacıyla anten, 6 dilimli pie-cage restrainer'ın orta noktasına yerleştirilmiştir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Elektromanyetik Dalga Düzenegi

3.4. Dokuların Elde Edilmesi

8 hafta tamamlandıktan sonra tüm gruplar anestezi altında sakrifiye edilmiştir. Anestezik madde olarak Ketamin/Ksilazin 90/10 mg/ml olacak şekilde uygulanmıştır. Anestezi ardından buz aküsü üzerinde hızlıca ratların ovaryum ve uterus dokuları çıkarılmış, 5ml steril saklama kaplarına konulan bu dokular deney yapılıncaya kadar -80°C 'de saklanmıştır.

3.5. p53 Gen Ekspresyonu

3.5.1. Doku Homojenizasyonu

Bu çalışmada homojenizasyon için magna lyser cihazı (Roche, İsviçre) kullanılmıştır. İçinde bilve bulunan her tüpe 600 μL lysis buffer ve 6 μL 2-mercaptoetanol konulmuştur. Bistüri yardımıyla yaklaşık 0.5 gram kesilen uterus ve ovaryum dokuları magna lyser cihazında parçalanmış ve 10-15 dk $+4^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilmiştir.

3.5.2. Total RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu aşağıdaki aşamalar gerçekleştirilerek Ambion Life Technologies RNA mini kiti kullanılarak yapılmıştır.

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 15 sn 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 15 sn 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 1-2 dk oda ısısında santrifüj yapılmıştır.
10. Spin kolonlar RNase içermeyen toplama tüplerine yerleştirilmiş, üzerlerine 100 µL RNase içermeyen moleküler su eklenmiş ve oda ısısında 1dk inkübe edilmiştir.
11. Tüpler 12,000g x 2 dk oda ısısında santrifüj edilmiştir.
12. Elde edilen RNA örneği -20°C'de saklanmıştır.

3.5.3. Total RNA'dan cDNA Sentezlenmesi

Ovaryum ve uterus dokularından izole edilen RNA örneklerinden cDNA (Applied Biosystems High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, USA) elde edilmiştir. PCR reaksiyon koşulları Tablo 3.2.'deki gibi oluşturulmuştur:

Tablo 3.1. cDNA Reaksiyon Bileşenleri ve Miktarları.

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

Tablo 3.2. cDNA Oluşturmak için PCR Döngüsü.

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

3.5.4. Real Time PCR (RT-PCR) Analizi

Elde edilen cDNA'lar kullanılarak *p53* geninin sentez düzeylerini belirlemek için *p53* TaqMan Assay (Applied Biosystems, USA) ve Actb TaqMan Assay (Applied Biosystems, USA) kullanılmıştır. Tablo 3.3.'de gösterildiği gibi hazırlanan PCR bileşenleri Real-Time PCR cihazı (Applied Biosystems ViA Seven™, USA) ile Tablo 3.4.'de gösterildiği gibi PCR döngüsü ayarlanarak analiz edilmiştir.

Tablo 3.3. Real-Time PCR Bileşenleri.

PCR Bileşenleri	20 µl Reaksiyon
Taqman Gene Ekspresyon Master Mix (2X)	10.0 µl
Taqman Gene Ekspresyon Assay (20X)	1.0 µl
cDNA	4.0 µl
H ₂ O	5.0 µl

Tablo 3.4. Real-Time PCR döngüsü.

Basamak	UDG (Uracil-DNA Glycosylase) İnkübasyonu	Ampli Taq Gold, UP Enzim Aktivasyonu	PCR	
	Bağlanma	Bağlanma	40 Siklus	
			Denatürasyon	Anneling/ Uzama
Süre	2 dk	10 dk	15 sn	1 dk
Sıcaklık	50 °C	95 °C	95 °C	60 °C

Sentez düzeylerinin kantitasyonunda “Comparative CT (Comparative Threshold Cycles - $\Delta\Delta CT$ -Delta Delta CT)” analizi kullanılmıştır. Her örnek 3 tekrarlı olacak şekilde çalışılmıştır. Hedef gen (*p53*) ve endojen kontrolün (*Actb*) sentez düzeylerindeki farklılıkların belirlenmesinden elde edilen $\Delta\Delta CT$ değerleri kullanılarak $2^{-\Delta\Delta CT}$ hesaplanmıştır ve araştırılan *p53* geninin sentez düzeyi belirlenmiştir.

3.5.5. İstatistik Analiz Yöntemi

Çalışmada deney (7), sham (7) ve kontrol (7) olmak üzere 3 grup oluşturulmuş, totalde 21 adet *Wistar albino* dişi sıçan çalışmaya dahil edilmiştir.

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Ovaryum ve uterus parametreleri için gruplar arası farklılıklar Varyans analizi ile yapılmıştır. Varyansların homojenliği testi için Levene testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılıklar, varyansların eşitliği durumunda One Way ANOVA ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Parametreler arasında doğrusal ilişkinin varlığı Pearson korelasyon katsayısından yararlanılarak tespit edilmeye çalışılmıştır. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

3.6. Comet Assay

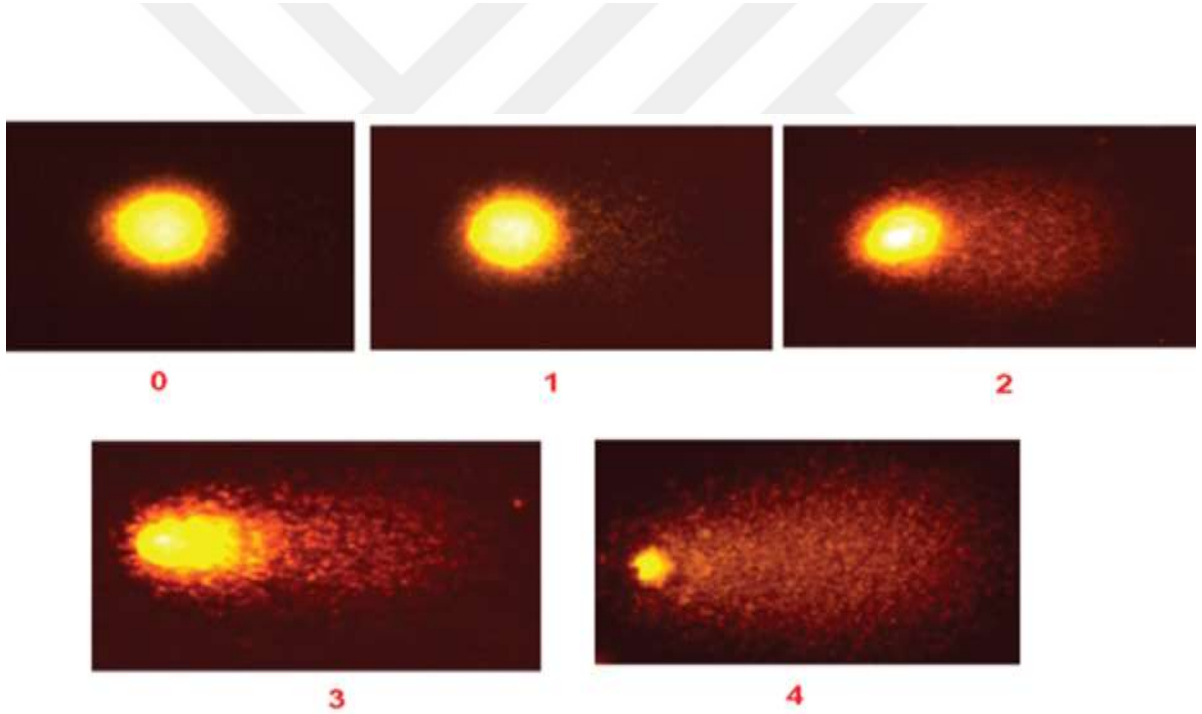
Tek hücre jel elektroforezi olarakta isimlendirilen Comet testi, DNA hasarının ölçülmesine ve analiz edilmesine olanak sağlayan bir yöntemdir. Normal hücrede DNA nükleus sınırları içerisinde yoğun bir halde bulunurken, hasara uğramış DNA’da, DNA bu yoğunlaşmış yapısını kaybetmektedir ve ana nükleus bölgesinden dışarı doğru uzanmaktadır. Negatif yüklü DNA elektrik akımı uygulandığında katoda (+ uca) doğru hareket etmektedir. Bu hareketi sırasında DNA zinciri çok büyük olduğundan nükleus bölgesinden çıkmadan hareketini sürdürmektedir. Hasarlı DNA’da ise küçük fragmentler elektrik akımı uygulandığında ana DNA’dan ayrılarak hareket etmektedir. DNA’nın negatif yüklü olan kırık uçları elektrik akımı uygulandığında katoda doğru hareket etmektedir. Bunun sonucunda da floresan boyama ile gözlenebilen kuyruklu yıldız (Comet) benzeri görüntüler meydana gelmektedir. Ana nükleus bölgesinden ayrılan DNA’nın miktarı hücrede meydana gelen DNA hasarının miktarının göstergesi olarak kabul edilmektedir. DNA’nın göç miktarı (kuyruk uzunluğu) ile DNA’daki kırık sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. DNA’da meydana gelen hasar düşük seviyede ise DNA’da kuyruk gözlenmezken, hasar seviyesinin artmasıyla oluşan DNA’daki kırık sayısının artmasıyla kuyruk uzunluğunda artış gözlenmektedir. Comet genel olarak baş ve kuyruk olmak üzere iki temel kısımdan

oluşmaktadır. Comet ölçümlerinde yaygın olarak kuyruk uzunluğu, kuyruk momenti ve kuyruktaki DNA yüzdesi parametreleri kullanılmaktadır. Hasarın kantitatif olarak ölçülmesinde comet görüntü analiz bilgisayar programları kullanıldığı gibi gözle değerlendirmeye dayanan ölçümler yapılarak da analiz edilmektedir.

Gözle sayım yapılırken comet Tip 0'dan Tip 4'e kadar beş farklı kategoride incelenmektedir. Tip 0'dan Tip 4'e doğru gidildikçe DNA'da meydana gelen hasar seviyesi artmaktadır.

Cometlerin değerlendirilmesinde hasarlı hücre yüzdesi ve genetik hasar indeksi yaygın olarak kullanılan parametrelerdir [120, 121].

- Hasarlı Hücre Yüzdesi= Tip 2 + Tip3 + Tip4
- Genetik Hasar İndeksi (GHI)= [Tip 1+ (2xTip2)+(3xTip3)+(4xTip4)]



Şekil 3.2.Comet Derecelendirme [121].

3.6.1. Kullanılan Kimyasal ve Çözeltiler

Etil Alkol

PBS (Phosphate-Buffered Saline) (Sigma)

NMA (Normal Melting Agaroz) (Sigma)

LMA (Low Melting Agaroz) (Sigma)

Etidyum Bromür (Thermo Fisher)

Lizis Çözeltisi (pH:10)

2.5M NaCl (Merck)

100mM Tris (Sigma)

100nM EDTA (Thermo Fisher)

Distile Su

Triton X (Sigma)

DMSO (Thermo Fisher)

Elektroforez Çözeltisi

10 M NaOH (Merck)

0,2 M EDTA (Thermo Fisher)

Distile Su

Nötralizasyon Çözeltisi (pH 7.5)

400 nM Tris (Sigma)

Distile Su

3.6.2. Comet'in Uygulanması

- 1) Rodajlı lamalar bir gün önceden NMA (Normal Melting Agaroz) ile kaplanmıştır.
- 2) Lizis çözeltisi, nötralizasyon çözeltisi, elektroforez çözeltisi hazırlanmış ve buzdolabına konulmuştur.
- 3) Ovaryum ve uterus dokuları PBS (Phosphate-Buffered Saline) ile buz üzerinde homojenize edilmiştir.
- 4) Numaralandırılan ependorflara 100 µL LMA (Low Melting Agaroz) ve 50 µL PBS ile buz üzerinde homojenize edilen örnek eklenmiş daha sonra su banyosuna yerleştirilmiştir.
- 4) Karışım mikropipetle karıştırılarak lamlara üç noktaya damlatılmış ardından üzerlerine lameller kapatılmıştır.
- 5) Buz kalıplarının üzerine yerleştirilmiş, buzdolabında 30 dk bekletilmiştir.

- 6) Lizis solüsyonunun konulacağı şaleler alüminyum folyo ile sarılmıştır.
- 7) Buzdolabından çıkarılan lamalar üzerindeki lameller kaldırılmış, lamalar soğuk lizis çözeltisine konularak buzdolabında 1 saat bekletilmiştir.
- 8) Lizis çözeltisinden çıkarılan lamalar 30 dk. elektroforez tamponunda bekletilmiştir.
- 9) Lamalar elektroforez tankına yerleştirilmiş, üzerine elektroforez çözeltisi dökülüp elektroforez çalıştırılarak 45 dk (15V, 300mA) bekletilmiştir.
- 10) Elektroforez tankından alınan lamalar içinde nötralizasyon çözeltisi olan 3 şalenin her birinde 5'er dk bekletilmiştir.
- 11) Daha sonra içinde %50, %75, %100'lük etanol olan 3 şale hazırlanmış, her birinde 5'er dk bekletilmiştir.
- 12) Durulanmadan kurumaya bırakılmıştır.
- 13) Etidyum bromür ile boyanarak florasan mikroskop (Nikon Eclipse Ti, Japonya) altında değerlendirilmiştir.

Her örnek için 2 preparat hazırlanmıştır. Mikroskopik değerlendirme yapılırken her preparat için en az 100 tane hücre sayılmıştır. Her bir hücre kuyruk uzunluğuna göre tip 0, 1, 2, 3, 4 olarak numaralandırılmıştır.

3.6.3. İstatistik Analiz Yöntemi

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Ovaryum ve uterus parametreleri için gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis testi ile test edilmiştir. Gruplar arası farklılıklar, Mann Whitney U testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum, maksimum, ortanca ve % 25-75 yüzdeler verilmiştir. Parametreler arasındaki doğrusal ilişki ise Spearman korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. p53 Gen sentez analizi

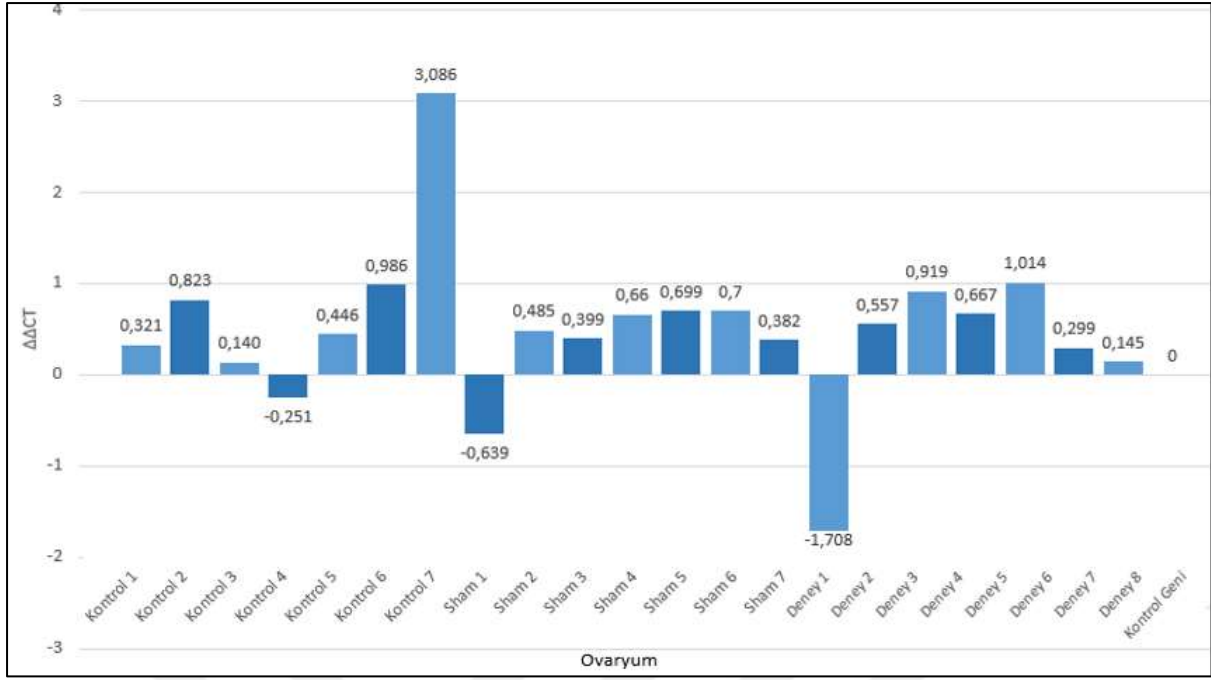
1800 MHz radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılmış sıçanların ovaryum ve uterus dokularında p53 gen sentezi açısından kontrol, sham ve deney grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,564$, $p=0,291$).

1800 MHz Radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılmış sıçanların ovaryum ve uterus dokularındaki p53 geninin Real-Time PCR analizi sonucu elde edilen $\Delta\Delta CT$ değerleri Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.'de, $\Delta\Delta CT$ değerleri ve gruplar arası ortalama değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Sıçanların ovaryum ve uterus dokularında p53 gen sentezinin p değerleri ise Tablo 4.2'de verilmiştir.

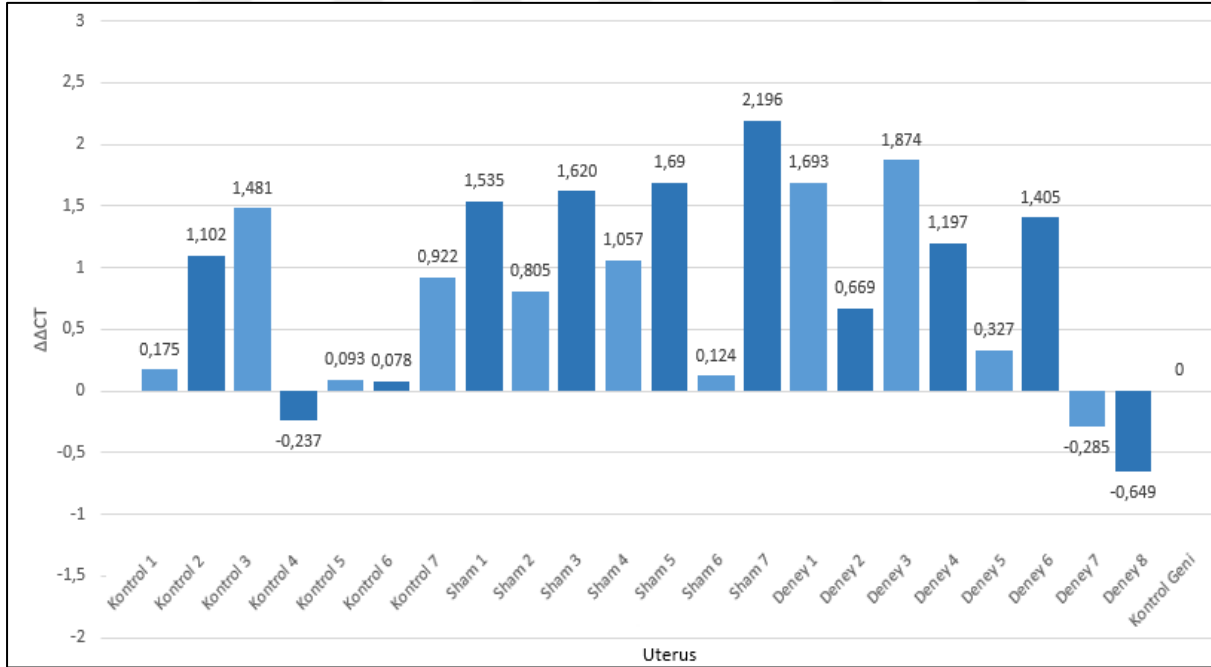
Tablo 4.1. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularındaki p53 Geninin $\Delta\Delta CT$ ve Gruplar Arası Ortalama Değerleri.

Gruplar	Ovaryum	Uterus
Kontrol 1	0,321	0,175
Kontrol 2	0,823	1,102
Kontrol 3	0,140	1,481
Kontrol 4	-0,251	-0,237
Kontrol 5	0,446	0,093
Kontrol 6	0,986	0,078
Kontrol 7	3,086	0,922
Kontrol Grubu \bar{x}	0,793	0,516
Sham 1	-0,639	1,535
Sham 2	0,485	0,805
Sham 3	0,399	1,620
Sham 4	0,66	1,057
Sham 5	0,699	1,69
Sham 6	0,7	0,124
Sham 7	0,382	2,196
Sham Grubu \bar{x}	0,384	1,29
Deney 1	-1,708	1,693
Deney 2	0,557	0,669
Deney 3	0,919	1,874
Deney 4	0,667	1,197
Deney 5	1,014	1,405
Deney 6	0,299	-0,285
Deney 7	0,145	-0,649
Deney Grubu \bar{x}	0,270	0,843

\bar{x} : Ortalama Değer



Şekil 4.1. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum Dokularındaki p53 Geninin $\Delta\Delta CT$ Değerleri.



Şekil 4.2. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Uterus Dokularındaki p53 Geninin $\Delta\Delta CT$ Değerleri.

Tablo 4.2. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularında *p53* Geninin Ekspresyon Düzeyleri.

	Kontrol (n=7)	Sham (n=7)	Deney (n=7)	p Değeri
Ovaryum	0.688 ± 0.339	0.799 ± 0.336	1.045 ± 0.990	0,564
Uterus	0.756 ± 0.305	0.453 ± 0.236	0.687 ± 0.506	0,291

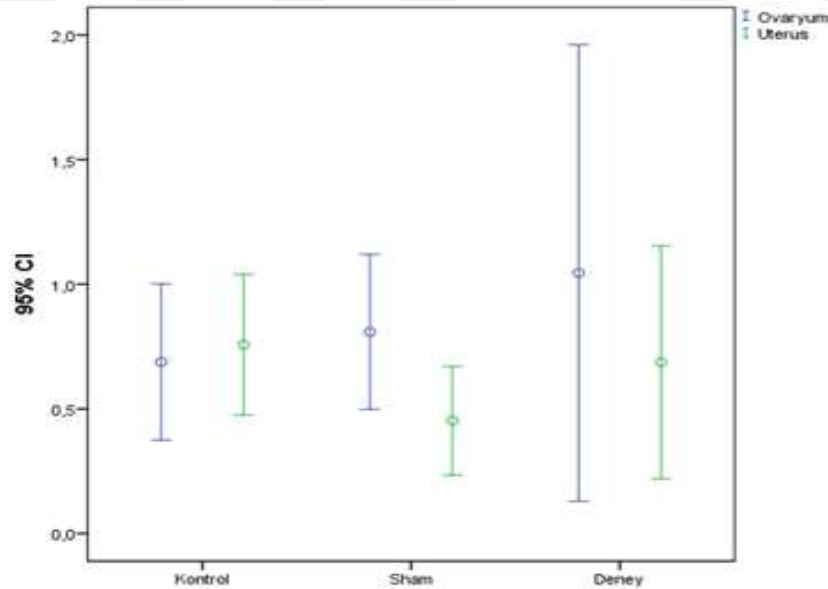
Ayrıca, bu iki parametre için doğrusal ilişki incelenmiş ve gruplar bazında da tüm veriler arasında doğrusal bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($r=-0,098$, $p=0,672$).

Her bir grup bazında ise;

Kontrol grubunda her iki parametre arasındaki ilişki; ($r=0,449$, $p=0,312$)

Sham grubu için ($r=-0,300$, $p=0,513$)

Deney grubu için ise; ($r=-0,192$, $p=0,679$)



Şekil 4.3. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularının Tüm Veriler Bazında Kontrol, Sham ve Deney Grupları Arasındaki İlişki.

4.2. Comet Analizi

1800 MHz Radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılmış kontrol, deney ve sham grubu sıçanların ovaryum ve uterus dokularındaki farklılıkla comet testi uygulanarak DNA hasarı incelenmiş ve ovaryum dokusu için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunurken ($p=0,004$), uterus dokusunda gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,100$). 1800 MHz Radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılmış sıçanların ovaryum ve uterus dokularında yapılan comet testi derecelendirmeleri Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Ovaryum Dokusunda Yapılan Derecelendirme.

Grup	Tip 0	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Toplam
D1	84		1		15	100
D2	50		3	10	37	100
D3	40		2	6	52	100
D4	82		2	2	14	100
D5	78			1	21	100
D6	92		2	2	4	100
D7	50	8	1	6	35	100
K1	100					100
K2	99	1				100
K3	96				4	100
K4	100					100
K5	99	1				100
K6	100					100
K7	66				34	100
S1	92				8	100
S2	88		2		10	100
S3	87				13	100
S4	92		1		7	100
S5	96				4	100
S6	93				7	100
S7	98				2	100

Tablo 4.4. Uterus Dokusunda Yapılan Derecelendirme.

Grup	Tip 0	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Toplam
D1	100					100
D2	96				4	100
D3	98				2	100
D4	100					100
D5	98				2	100
D6	100					100
D7	100					100
K1	100					100
K2	100					100
K3	100					100
K4	100					100
K5	100					100
K6	100					100
K7	100					100
S1	100					100
S2	100					100
S3	99				1	100
S4	100					100
S5	100					100
S6	100					100
S7	100					100

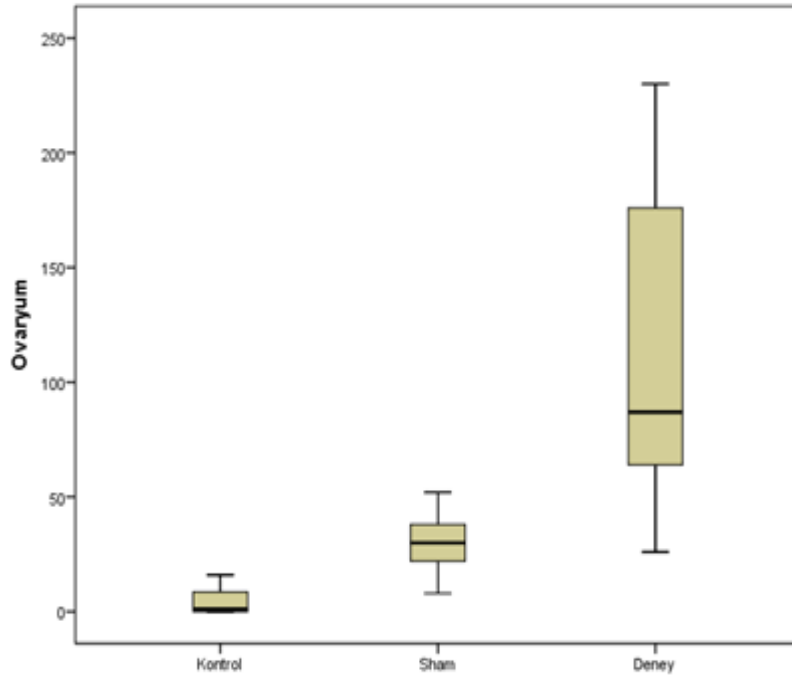
Ovaryum dokusunda ikili karşılaştırmalar incelendiğinde kontrol grubunun ortalama değeri sham ve deney grubunun ortalama değerinden çok daha küçük olduğu (sırasıyla p değerleri; 0,040; 0,008), sham grubunun ortalama değerinin de deney grubunun ortalama değerinden daha küçük olduğu ($p=0,013$) gözlenmektedir. Gruplar arası farklılık incelendiğinde ovaryum dokusunda deney grubundaki hasar oranının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Sıçanların ovaryum ve uterus dokularında yapılan comet testinin istatistiksel p değerleri Tablo 4.5.'de verilmiştir.

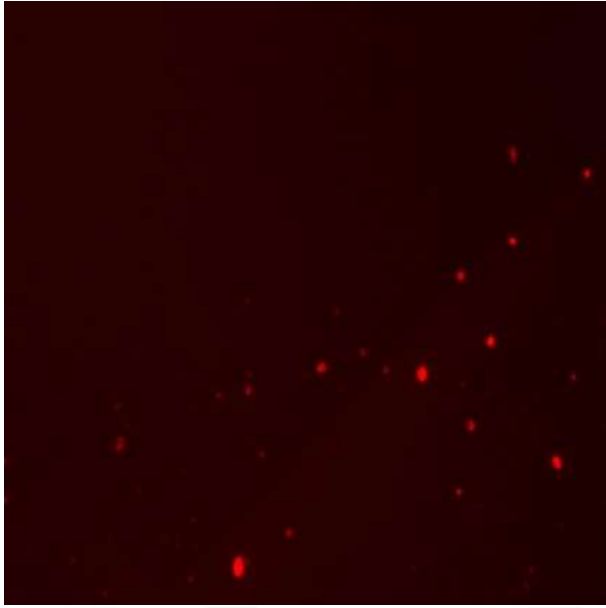
Tablo 4.5. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum ve Uterus Dokularında Yapılan Comet Testi Sonuçları.

	Kontrol		Sham		Deney		P
	Min- Max	Medyan [% 25-75 yüzdeler]	Min- Max	Medyan [% 25-75 yüzdeler]	Min- Max	Medyan [% 25-75 yüzdeler]	
<u>Ovaryum</u>	0-136	1 [0-16]	8-52	30* [16-44]	26-230	87*† [62-184]	0,004
<u>Uterus</u>	0-0	0 [0-0]	0-4	0 [0-0]	0-16	0 [0-8]	0,100

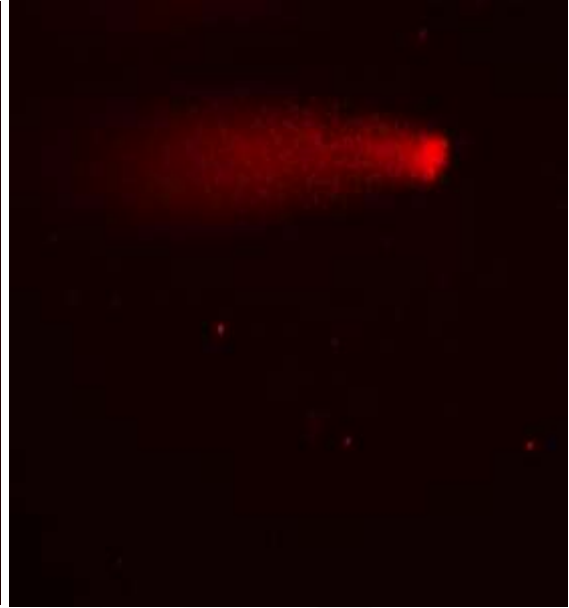
*: Kontrol ile olan farklılıkları; †: Sham ile olan farklılıkları göstermektedir.



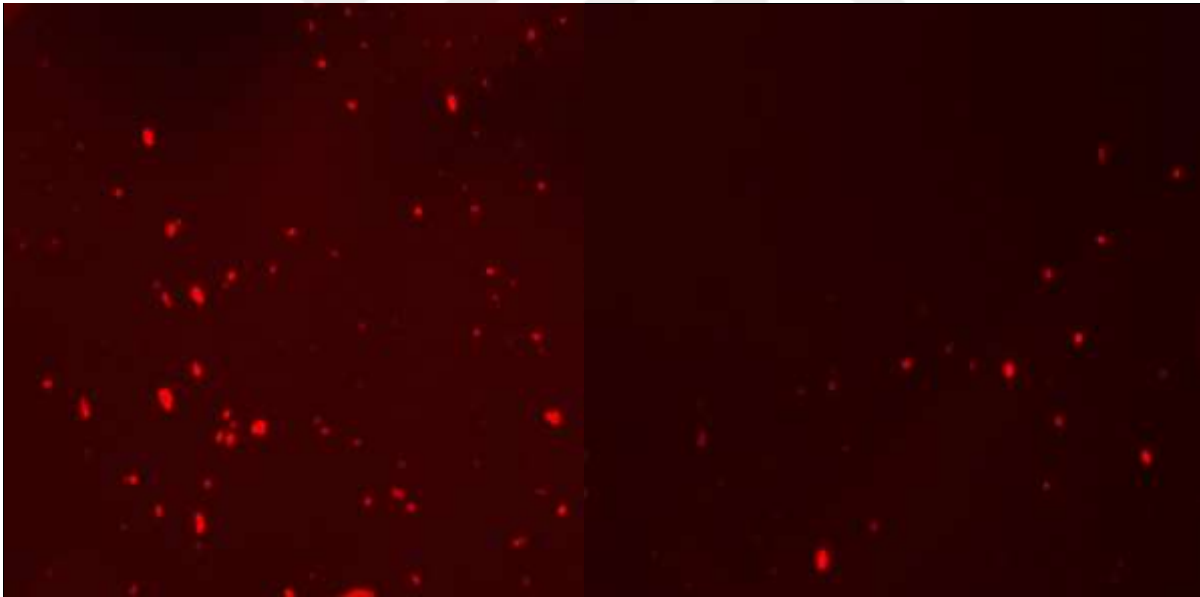
Şekil 4.4. 1800 MHz Radyofrekans Elektromanyetik Radyasyona Maruz Bırakılmış Sıçanların Ovaryum Dokuları Üzerinde Yapılan Comet Testi Açısından Kontrol, Sham ve Deney Grupları Arası Farklılıklar.



Şekil 4.5. Ovaryum Dokusunda Tip 0 C.G.*.



Şekil 4.6. Ovaryum Dokusunda Tip 4 C.G.*.



Şekil 4.7. Uterus Dokusunda Tip 0 Comet Görüntüleri.

C.G.*: Comet Görüntüsü

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, insanlar elektrikli ev aletleri, mobil telekomünikasyon gibi cihazlar tarafından üretilen birçok elektromanyetik alana maruz kalmaktadır. Radyo frekans radyasyonunun, özellikle cep telefonları tarafından üretilen sağlık risklerine ilişkin kamuoyunda artan bir endişe her geçen gün artmaktadır. EMF'lere maruz kalma potansiyel risklerine dair endişe, birçok epidemiyolojik araştırmaya yol açmıştır, ancak EMF maruziyetinin insan ve diğer memeli hücreleri üzerindeki etkileri hala belirsizdir. RF alanlarının etkilerine ilişkin yapılan in-vitro çalışmalar, esas olarak genotoksik ve genotoksik olmayan etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Genotoksik etkiler arasında DNA iplikçik kırılmaları, mikronükleus oluşumu, mutasyon ve kromozomal aberasyon, yani DNA'ya zarar veren değişiklikler yer almaktadır. Nongenotoksik etkiler ise hücre proliferasyonu, sinyal transdüksiyonu ve gen ekspresyonu (mRNA ve protein) dahil olmak üzere hücre fonksiyonlardaki değişikliklere karşılık gelmektedir. Yapılan bazı çalışmalar RF maruziyetinin hücre ve genetik düzeylerde belirgin bir etkisi olmadığını göstermesine rağmen bazı çalışmalar RF etkilerini göstermektedir. Dolayısıyla sonuçlar daha fazla araştırmayı gerektirmektedir [122].

Radyasyonun frekans, süre, dalga şekli, diğer radyo frekansa maruz kalma parametreleri, biyolojik tepkilerin önemli belirleyicileridir ve dozun yanıt verme şeklini etkilemektedir [123]. Örneğin cep telefonunu başından 10 santimetre ya da daha uzak olan birinin maruz kaldığı radyasyon kulağına yapışık olarak tutan birine göre çok daha azdır. Cep telefonundan yayılan radyo frekanslar frekansa bağlı olarak 1 santimetre derinliğe kadar ulaşabilmektedir [51]. 2013 yılında yapılan bir çalışmada cep telefonu (900 MHz ve 1800 MHz) ve kablosuz internet (2450 MHz) kaynaklı elektromanyetik alana maruz bırakılan kanser hücrelerinde kalsiyum sinyali, oksidatif stres ve apoptoz değerlerine, bu radyasyon türlerine maruz kalınan mesafelerin etkileri (0 cm, 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 25 cm) araştırılmıştır. Sonuç olarak elektromanyetik radyasyonun (900 MHz, 1800 MHz, 2450 MHz) neden olduğu hücre içi Ca^{+2} düzeyleri, oksidatif stres ve apoptoz artışını önlemede radyasyon kaynağından 10 cm ve daha uzak mesafelerin koruyucu rolünün olduğu sonucuna varılmıştır [110].

Literatürde radyasyonun sağlık üzerindeki etkisinde daha çok radyasyonun termal etkisine odaklanılmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar radyasyonun termal olmayan etkilerinin de sağlık üzerindeki etkilerini oraya koymaktadır. Termal olmayan etkiler enerjinin emilmesine ve ısı üretmeden dokuların davranışındaki değişikliklere bağlıdır. Elektromanyetik frekanslar yüksek penetrasyon gücüne sahiptir ve büyük makro moleküllerin ve polimerlerin elektronları ve iyonları gibi yüklü parçacıkları hareket ettirebilirler böylelikle bu EMF'ler indirekt olarak doku ve hücre sistemlerinde değişikliğe neden olabilmektedir [75]. Diem ve ark.'larının yaptığı çalışmada insan fibroblastları ve sıçan granüloza hücreleri sürekli ve aralıklı olarak 1800

MHz EMF'ye maruz bırakılmıştır. Hücrelerdeki hasarın aralıklı EMF'ye maruziyetin sürekli EMF maruziyetine göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, indüklenen DNA hasarının termal etkilere dayanamayacağı sonucuna varılmıştır [124].

Bu çalışmada 21 adet *Wistar albino* dişi sıçanlar kontrol (7), deney (7) ve sham (7) grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Deney grubu 8 hafta boyunca günde 2 saat süreyle 1800MHz cep telefonu radyofrekans radyasyonuna maruz bırakılmıştır. Sham grubu aynı süre cihaz içerisinde radyofrekans radyasyonu uygulanmadan bekletilmiş, kontrol grubuna ise hiçbir işlem uygulanmamıştır. Maruziyet sonrası tüm gruplar sakrifiye edilmiştir. Gruplar arasında 1800MHz cep telefonu radyasyonuna maruziyetin ovaryum ve uterus dokularında *p53* geninin ifadesinde değişikliğe, aynı zamanda comet ile DNA hasarına etkisi belirlenmiştir.

Radyofrekans radyasyonunun farklı dokulara ait hücrelerde neden olduğu fizyolojik, biyokimyasal ve genetik değişiklikleri inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Dişi üreme sistemleri kuşkusuz üreme sinir sistemi ve endokrin sisteminin kontrolü altındadır. Dişi üreme organlarında EMF maruziyetine bağlı üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. 2017 yılında yapılan bir çalışmada cep telefonu radyasyonunun (1800 MHz), kadın üreme fonksiyonu ve stres tepkileri (oksidatif ve nitrozatif stres) üzerindeki uzun süreli etkileri araştırılmıştır. Bulgular cep telefonu radyasyonunun dişi farelerin üreme performansını etkileyen oksidatif ve nitrozatif strese yol açtığını göstermektedir [4]. 2016 yılında Yüksel ve ark.'larının yaptığı çalışmada cep telefonu (900 ve 1800 MHz) ve Wi-Fi kaynaklı (2450 MHz) EMF' ye uzun süreli maruziyet sonucunda maternal sıçanların ve yavrularının plazmasındaki prolaktin, östrojen ve progesteron düzeylerini düzeyleri azalmış ancak anne sıçanlarının uterusunda EMF'ye bağlı oksidatif stresin yavruların gelişimi sırasında arttığı saptanmıştır [125]. Benzer bir çalışmada gebelik sırasında 1800 MHz EMF'ye uzun süre maruz kalmanın, doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerinde olumsuz etkileri olan kronik strese yol açtığını vurgulanmıştır [126]. Elektromanyetik dalgaların neden olduğu oksidatif stresle ilişkili ovaryum ve uterus dokularındaki histopatolojik değişiklikleri değerlendirmek için yapılan biyokimyasal analiz, kontrol grubuna göre hem ovaryum hem de uterus dokularında oksidatif stres parametrelerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Deney gruplarında histopatolojik değişiklikler daha belirgin olarak saptanmakla birlikte ovaryum interstisyel, granüloza, luteal hücreler ve ooplazmda vakuolasyon, korona radiatanın disorientasyonu, zona pellucida da bozulma ve incelme gözlemlenmiştir. Hücre çekirdeği nükleusun parçalanmasına benzer şekilde değiştiği, graafien foliküllerinde dejenerasyon sürecinin başlangıcını ve oosit çekirdeğinde ve bazı luteal hücrelerde mikronükleus oluşumunu göstermiştir. Uterus dokusunda histopatolojik değişiklikler, lümen epitel hücrelerinin yüksekliğini, glandüler ve luminal epitel hücrelerinin ciddi apoptozini ve myometriyum ve endometriyum tabakalarında ciddi eozinofiller, polimorfonükleotit lenfositleri ve

makrofaj infiltrasyonu gözlemlenmiş, vasküler konjesyon, endometriumda inflamatuvar yanıt değişikliklerinin varlığına işaret etmiştir [127].

Genom toksisitesi hücresel fonksiyonlarda, kanserde ve hücre ölümlerinde bir değişime yol açabilmektedir. Radyo frekansına maruz kalmanın hücre proliferasyon hızını düşürdüğü *p53*'ün önemli bir rol üstlendiği hücre döngüsü dağılımını etkilediği, ancak bazı çalışmada hücre proliferasyonu ve hücre döngüsü dağılımı üzerine RF maruziyetinin hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca çevresel etkenlerin ve sıcaklık kontrolünün etkilerinin RF maruziyetinin bir etkisini gösteren sonuçlarda tamamen dışlanmadığı ve sonuç olarak RF'nin hücre çoğalması üzerindeki etkisinin kesin bir kanıtı olmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan çalışmalarda *p53* mutasyonlarının uterus seröz karsinom ve endometriyal intraepitelyal karsinom da çok yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Farklı bir çalışmada *p53*'ün mutasyon ve aşırı ekspresyonu, erken evre over kanserlerinde, ileri evre olgulardan daha az görülmektedir. Erken evre over kanserinde *p53* aşırı ekspresyonu olumsuz sonuçlarla ilişkilendirmemektedir. *P53*'teki değişiklikler, ilerlemiş epitelyal over kanserinde yaygın bir olaydır. Yapılan bazı çalışmalarda uterus kanserinde de *p53*'ün rolü olduğu ortaya konulmaktadır. Yüksek dereceli uterus seröz karsinom ve ovaryum yüksek dereceli seröz karsinom *p53* geninin ekspresyon seviyesi artış ile ilişkilendirilmiştir. *p53* tümör baskılayıcı gen mutasyonu, endometrium kanserinde ileri evre ve rekürensle ilişkili olup, kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır [12, 119, 128-132].

Yapılan literatür taramasında 1800 MHz cep telefonu radyasyonunun ovaryum ve uterus dokularında *p53* geninin ifade düzeyinde etkisine dair bir çalışma bulunamamıştır. Yaptığımız çalışmada 1800 MHz cep telefonu radyasyonunun ovaryum ve uterus dokularında *p53* geninin ifade düzeyinde bir değişiklik saptanamamıştır. Farklı dokularda, farklı frekanslardaki radyasyonun *p53* geninin ekspresyon seviyesindeki üzerindeki farklı etkileri gösterilmiştir. Örneğin 2015 yılında beyindeki glial hücrelerde yapılan bir çalışmada 900 MHz radyasyonun *p53* geninin ekspresyon seviyesi değiştirmedeği gözlemlenmiştir. Farklı bir çalışmada serebral dokuda yapılan immünohistolojik incelemede 1900-2100 MHz radyasyonun *p53* ekspresyonunda değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır. Bourthoumieu ve ark'larının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre, insan embriyonik hücrelerinde 900 MHz radyasyona maruz bırakıldıktan sonra serin 15 ve 37'de fosforilasyon ile *p53* proteininin ekspresyonunda değişiklik olmamıştır. 2015 yılında beyindeki hipokampal bölgede 2.45 GHz radyasyonun *p53* geninin ekspresyon seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir. 2016 yılında yapılan farklı bir çalışmada 1800 MHz radyasyona maruz bırakılan NIH/3T3 fare embriyo fibroblast hücre hattında *p53* geninin ekspresyon seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda RF maruziyetinin apoptosisi teşvik etmediği vurgulanmasına rağmen son çalışmalar, memeli hücrelerinin 1800MHz cep telefonu radyasyonuna maruz

kalmasının hücre apoptozu indüksiyonu gibi olumsuz etkilere sahip olabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte, 1800MHz radyo frekans kaynaklı memeli hücre apoptozunun altında yatan moleküler mekanizmalar ise tam olarak aydınlatılmamıştır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada 1800MHz radyasyona maruziyetin sitokrom c-aracılı kaspaz-3 aktivasyon yolu yoluyla p53'e bağımlı hücre apoptozunu indüklediği gözlemlenmiştir. Ayrıca EMR maruziyeti, p53 proteini ve p53 hedef gen ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiş, mitokondriden sitokrom c salınımı ve artmış kaspaz-3 aktivitesini arttırmıştır. 1800MHz EMF'nin, ROS (reaktif oksijen türleri-serbest radikaller) aşırı artması ve oksidatif DNA hasarı gibi apoptosis ile ilgili olayları indüklediğini ve bunun da sitokromun c mitokondriyondan salınmasıyla p53-bağımlı kaspaz-3 aktivasyonunu teşvik ettiğini göstermektedir. Bu bulgular, cep telefonu radyasyonu kaynaklı hücre apoptozunun altında yatan fizyolojik mekanizmalara yeni bakış açıları sağlamaktadır. 1800 MHz EMA maruziyetinin, tuba uterina ampullasındaki silli epitel hücrelerinde ultrastrüktürel değişikliğe yol açtığı belirlenmiştir. Ayrıca, bu hücrelerde mitokondriyal hasarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada, EMA'ya bağlı ortaya çıkan mitokondriyal hasarın mitokondriyal apoptotik yolların aktive olmasına neden olarak hücre apoptozu arttırabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca mitokondriyal membranlarının ultrastrüktürel yapısında meydana gelen değişikliklerin, oksidatif hasar ve ROS'un aşırı üretimine neden olarak reproduktif çağıdaki kadınlarda infertilite gelişme olasılığını arttırabileceği kanaatine varılmıştır.

Apoptozun indüksiyonu, kanser kontrolünde önemli bir yaklaşımdır. Hücrelerde morfolojik değişikliklerin dışında apoptoz nükleer DNA'nın parçalanması ile karakterizedir. Öte yandan, alkalın comet testi çeşitli kimyasalların genotoksitesini ölçmek için bir sitogenetik test olarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte, apoptozla ilgili genlerin ekspresyonu gibi tipik apoptotik özelliklerin kuyruk oluşumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kuyruklu tahlilin DNA fragmentasyonunun ölçüsünü doğru bir şekilde yansıtabildiği ve dolayısıyla apoptozla giren bir hücreyi tespit etmek için kullanılabilirliği açıktır. Cep telefonu radyasyonunun potansiyel yan etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada fare embriyonik fibroblastlarında (NIH / 3T3) reaktif oksijen türleri (ROS), DNA hasarı araştırılmıştır. Bu çalışma EMR'ye maruz kalan grupta 1800-MHz EMR'nin ROS oluşumunu arttırdığını ve NIH/3T3 hücrelerinde apoptosisi teşvik ettiğini göstermektedir. İnsan fibroblastlarında ve GFSH-R17 rat granüloza hücre hattında 1800 MHz EMF kaynaklı DNA kırıkları comet yöntemiyle gösterilmiştir.

Yapılan bu çalışmada 1800 MHz cep telefonu radyasyonunun ovaryum ve uterus dokularında DNA hasar tesbiti için yapılan comet testinde ovaryum parametresi için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,004$). Uterus dokusu için gruplar arası farklılıklar anlamlı bulunmamıştır ($p=0,100$). Yapılan literatür taramasında 1800 MHz cep telefonu

radasyonunun uterus dokularında DNA hasar tesbitine dair (comet testi) bir çalışma bulunamamıştır. Yapılan bu tez çalışması bu konuda literatüre öncülük edecektir.

p53 kaynaklı apoptozis çalışmalarında *p53* geninin ekspresyon seviyesinin arttığı görülmektedir. Apoptoza bağlı genlerin ekspresyonu gibi tipik apoptotik özelliklerin kuyruk oluşumu (comet) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada ovaryum dokusunda *p53* ekspresyon seviyesi değişmemiş ancak comet testi anlamlı bulunmuştur. Bu durum apoptotik mekanizma içinde p53 gerektirmeyen uyarıların da olmasıyla ilişkili olabilmektedir. Örneğin TNF ve Fas, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine bağlanarak direkt kaspazı aktive ederek apoptozu başlatmaktadır. Ayrıca bir hücre tipinde hücre ölümünü başlatmak için p53 sinyali gerektiren uyarılar bir diğer hücre tipinde p53 sinyalini gerektirmeyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda radasyonun frekans, süre, dalga şekli, diğer radyo frekansa maruz kalma parametreleri biyolojik etkileri değişikliklik göstermektedir [132-142]. Dolayısıyla ovaryum ve uterus dokularında *p53* geninin ekspresyon seviyesi farklı radasyon dozu veya süresi gibi parametrelerle değişiklik gösterebilir. Cep telefonu radasyonunun bu dokularda farklı moleküler yolların araştırılması, bu alanda az bulunan çalışmalara öncülük edecektir. Daha çok moleküler çalışmaların yapılması cep telefonlarının verdiği hasarın aydınlatılmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışma sonucunda, 1800MHz radyofrekans radyasyonunun 8 hafta boyunca günde iki saat uygulandığında erişkin dişi ratların ovaryum ve uterus dokularında hücre döngüsünde önemli rol oynayan *p53* geninin sentez ifadesini değiştirmedeği tespit edilmiştir.
- 1800MHz radyofrekans radyasyona maruziyetin erişkin dişi ratların ovaryum ve uterus dokularında yapılan comet testi sonucunda ovaryumda DNA hasarının meydana geldiği gözlenirken, uterusu böyle bir durum gözlenmemiştir.
- Ovaryumda DNA hasarının meydana geldiği göz önüne alındığında yeni çalışmalarla daha uzun süre ve/veya daha yüksek doz uygulanarak tekrarlandığında *p53* geninin ifade düzeyinde de anlamlı artış gözlenebilir.
- Apoptozla ilişkili başka genlerin ifade düzeyleri araştırılabilir.
- Bu çalışma daha uzun süre ve/veya daha yüksek doz uygulanarak tekrarlandığında uterus dokusunda DNA hasarı oluşacağı gözlenebilir.
- Cep telefonu kullanımı dişi üreme organlarında ciddi hasarlara neden olup infertiliteye neden olabilir. İleri çalışmalarla cep telefonu radyasyonunun etki mekanizmasının bu dokularda açığa kavuşturulması ayrıca doğrulanması gerekmektedir.
- Cep telefonu radyasyonuna maruziyetin insan sağlığı üzerine etkisi, maruz kalma süresi ve doz açısından halk bilgilendirilmelidir.
- Gereksiz görüşmelerden kaçınılmalı, cep telefonu kullanımı sınırlandırılmalıdır.
- Yasal olarak gerekli önlemler alınmalıdır.

KAYNAKÇA

- [1]. TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası İzmir Şubesi, Elektromanyetik Alanların Etkileri. http://www.emo.org.tr/ekler/99bb08f940d7461_ek.pdf (23.04.2018).
- [2]. Çerezci, O., Kartal, Z., Pala, K., Türkkkan, A. *Elektromanyetik Alan ve Sağlık Etkileri*. F. Özsan Matbaacılık: Bursa, 2012;p9
- [3]. Akyolcu M.C. , Barutçu B., Dursun Ş., Toplan Ş.S., Kalkan T. , Özçelik D., Tuncel H., Özdemir S. , Körpınar M. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri Biyofizik Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi: İstanbul, 2010; p449-468.
- [4]. Kuş, K. Radyasyonun Biyolojik Etkileri. Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2012.
- [5]. Türkkkan, A., Pala K. Çok düşük frekanslı elektromanyetik radyasyon ve sağlık etkileri. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering*. 2009,14,(2).
- [6]. Ercan A.M. Radyasyonun Moleküler Düzeydeki Etkisi Biyofizik Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi: İstanbul, 2010; p 469-484.
- [7]. Aksoy, M., Donma, S., Karataş, E., Sungur, E., Sönmez, Z., Cep telefonu ve baz istasyonlarının insan sağlığı, özellikle de üreme sağlığı üzerine etkileri, Başkent Üniversitesi, <http://tip.baskent.edu.tr/kw/upload/600/dosyalar/cg/sempozyum/ogrsmpzsnm13/13.P12.pdf>
- [8]. Esmekaya, M. A., Ozer, C., Seyhan, N. 900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues. *Gen Physiol Biophys* **2011**, 30(1), 84-89.
- [9]. Oskay, S., P53-/- ve P53 +/- HCT116 Kolon Kanseri Hücre Serilerinde Radyasyonun Hücre Proliferasyonu ve Telomeraz Aktivitesi Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, 2008.
- [10]. Karaman, A. Mide kanserinde p53 tümör supresör geninin rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* **2003**, 23(1), 67-73.
- [11]. Özbilim, G., Özkal Ü.M., Karpuzoğlu, G., Sargın, F., Sarper, A. Mezotelyomalarda İmmunohistokimyasal olarak p53 değeri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* **1997**, 5(2), 122-125.
- [12]. Tashiro, H., Isacson, C., Levine, R., Kurman, R. J., Cho, K. R., & Hedrick, L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *The American Journal of Pathology* **1997**, 150 (1), 177.
- [13]. Hartmann, L. C., Podratz, K. C., Keeney, G. L., Kamel, N. A., Edmonson, J. H., Grill, J. P., et al. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* **1994**, 12(1), 64-69.
- [14]. Dinçer, Y., Kankaya, S., DNA hasarının belirlenmesinde comet assay. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* **2010**, 30 (4), 1365-1373.
- [15]. Fidan, A. F., DNA hasar tespitinde tek hücre jel elektroforezi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* **2008**, 8(1), 41-52.

- [16]. Trošić, I., Pavičić, I., Milković-Kraus, S., Mladinić, M., & Željezić, D. Effect of electromagnetic radiofrequency radiation on the rats' brain, liver and kidney cells measured by comet assay. *Collegium antropologicum* **2011**, 35(4), 1259-1264.
- [17]. Röntgen, W., Über Eine Neue Art Von Strahlen: Vorläufige Mitteilung Sitzungsber. *Phys. Med. Gesell.* 1895.
- [18]. Curie, M. and Lippmann, Rayons Émis Par Les Composés De L'uranium Et Du Thorium. Rayons émis par les composés de l'uranium et du thorium. Gauthier-Villars. 1898
- [19]. Stefanovic, L., The beginnings and development of diagnostic imaging in nuclear medicine. *Med Pregl* 2001,54, (5-6), 289-96.
- [20]. Schwarz, W., 100th Anniversary of Bohr's Model of the Atom. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52, (47), 12228-12238.
- [21]. Heberle, F.A., Myles, D.A. Katsaras J. , Biomembranes research using thermal and cold neutrons. *Chemistry and physics of lipids* **2015**, 192, 41-50.
- [22]. Grammaticos, P.C., Pioneers of nuclear medicine. *Hell J Nucl Med* **2004**, 7,(1), 30-1.
- [23]. Özalpan, A. *Radyobioloji*. İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi: İstanbul, 1980; p 152.
- [24]. Bor, D., Radyasyon Nedir? Halkımız için Bilgilendirme Kılavuzu. Nükleer Akademi, <http://nukleerakademi.org/radyasyon-nedir-halkimiz-icin-bilgilendirme-kilavuzu/> (24.01.2018)
- [25]. Johns, H.E. *Physics of radiology*. 4th ed. Charles River Media: Hingham, 1983; p 796.
- [26]. Oyar, O., Gülsoy, U.K. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Süleyman Demirel Tıp Fakültesi: Isparta 2003; p 600.
- [27]. Yaren, H., Karayılanoğlu, T., Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* **2005**, 4(4), 199-208.
- [28]. Türkiye Atom Enerji Kurumu, *Nükleer Enerji*, <http://www.taek.gov.tr/tr/kurumsal/birimler/bagli-kuruluslar/cnaem.html>
- [29]. Seyrek, E., Radyoizotopların Üretimi ve Radyoterapide Kullanılması, Bitirme Tezi, Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Fizik Eğitimi Anabilim Dalı, Ankara, 2007
- [30]. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Non-Ionizing Radiation*. Third International Non-Ionizing Radiation Workshop, Baden, Austria, 22–26 April 1996) 1998, pp.388.
- [31]. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation*. UNSCEAR 2000 report: New York, 2000, (1).
- [32]. Polk, C. Postow, E. *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*. CRC Press, Boca Raton, 1996; p 15.
- [33]. Krane, K.S., Halliday D., *Introductory nuclear physics*. Wiley New York. 1988, 465.
- [34]. Orhun, M.T., Elektromagnetik Dalgalar, Teknolojinin Bilimsel İlkeleri. Nobel Yayın Dağıtım: Ankara. 2009; p. 177-194.

- [35]. Radyasyondan Korunma Derneği. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon. <http://www.trkd.org.tr/yararli-bilgiler/radyasyon-nedir/642-iyonlastirici-olmayan-radyasyon.html> (28.04.2018).
- [36]. Türkiye Atom Enerjileri Kurumu. Radyasyondan Korunma. <http://www.taek.gov.tr/tr/sss/radyasyondan-korunma/201-egitim-arastirma/sss/nukleer-enerji-ve-nukleer-reaktorler-sss.html?start=10> (28.04.2018)
- [37]. Lombardi, M.H., *Radiation safety in nuclear medicine*. 2th ed. CRC Press: Boca Raton, 2006, p 58.
- [38]. Sanctis, E., S. Monti, M., Ripani, Radioactivity and Penetrating Power of Nuclear Radiation, in Energy from Nuclear Fission. *Springer* **2016** p. 39-87.
- [39]. Atakan, Y., İyonlayıcı radyasyon. <http://www.bilimteknik.tubitak.gov.tr/system/files/iyonlayici.pdf> (30.04.2016)
- [40]. National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, EMF Electric and Magnetic Fields Associated with the Use of Electric Power, https://www.niehs.nih.gov/health/materials/electric_and_magnetic_fields_associated_with_the_use_of_electric_power_questions_and_answers_english_508.pdf (28.04.2018)
- [41]. Başokur, A., *Manyetotellürük Yöntemde Temel Kavramlar*. 2008.
- [42]. Light: Electromagnetic waves, the electromagnetic spectrum and photons, <https://www.khanacademy.org/science/physics/light-waves/>, (28 Nisan 2018)
- [43]. Adey, W., Tissue interactions with nonionizing electromagnetic fields. *Physiological reviews* **1981**, 61 (2), 435-514.
- [44]. As, N., Dilek, B., Şahin, M.E., Karan, Y., Electromagnetic pollution measurement in the RTE university campus area. *Global Journal on Advances in Pure & Applied Sciences*, 2014, 3, 65-72.
- [45]. National Institutes of Health. <https://www.nih.gov/tr> (28.02.2018).
- [46]. Güler, Ç., Çobanoğlu Z. , Elektromanyetik Radyasyon. Sağlık Bakanlığı, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi, 1994, 32.
- [47]. Ahlbom, A., et al., Possible effects of electromagnetic fields (EMF) on human health opinion of the scientific committee on emerging and newly identified health risks (SCENIHR). *Toxicolog* **2008**, 246(2-3), 248-250.
- [48]. Poole, I., *Cellular communications explained: from basics to 3G*. Newnes, 2006.
- [49]. Eşmekaya, M.A.. 2.1 GHz Frekanslı Mikrodalga Radyasyonun Meme Fibroblast Hücrelerine Etkileri. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013.
- [50]. Coşkun, Ö., RF (Radyo Frekans) Alanlar ve Biyolojik Dokular Arasındaki Etkileşim Mekanizmaları. *SDU Teknik Bilimler Dergisi* **2011**, 1(1).
- [51]. Ocaktan, M.E., Akdur R., Cep Telefonu Teknolojisi ve Sağlık. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* **2008**, 28(1), 58-65.
- [52]. Electromagnetic Fields and Public Health: Mobile Phones Online, World Health Organization, <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/electromagnetic-fields-and-public-health-mobile-phones> (28 Nisan 2018).

- [53]. Agar, J., *Constant touch: A global history of the mobile phone*. Icon Books: London, 2013.
- [54]. Goldsmith, A., *Wireless communications*. Cambridge University: England, 2005.
- [55]. Zheng, P., Peterson, L., Davie, B., Farrel, A., *Wireless networking complete*. Morgan Kaufmann: ABD,2009
- [56]. Osseiran, A., *Mobile and wireless communications for IMT-advanced and beyond*. John Wiley & Sons: ABD, 2011.
- [57]. Muszynski, P. Holma, H., *Introduction to WCDMA. WCDMA for UMTS—Radio Access for Third Generation Mobile Communications*. 3th ed. 2004, 43-49.
- [58]. Bilgi Teknolojileri ve İletişimi Kurumu. İletişim Hizmetleri İstatistikleri. <https://www.btk.gov.tr/iletisim-hizmetleri-istatistikleri> (29 Nisan 2018).
- [59]. Yılmaz, S., TC65 GSM/GPRS modülü kullanılarak uzaktan kontrol sistemi gerçekleştirilmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.
- [60]. Dural, G., Ruacan,Ş. Elektromanyetik Dalgalar ve İnsan Sağlığı (Sıkça sorulan sorular ve yanıtları). Tübitak-Bilten. http://www.fmo.org.tr/wp-content/uploads/2010/03/baz_istasyonlari.pdf.
- [61]. Cep Telefonu Nasıl Çalışır. http://www.vodafone.com.tr/VodafoneHakkinda/kurumsal_sorumluluk_ceptelnasil.php.%20Er%20i%20C5%20Fim%20Tarihi:%202005.02.2018 (28 Nisan 2018)
- [62]. Gökrem, L. Ferikoğlu, A. Hücresel Sistemler. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi **2003**, 7(2), 115-120.
- [63]. Ahlbom, A., Green, A., Kheifets, L., Savitz, D., Swerdlow, A., ICNIRP Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. Environmental health perspective **2004**, 112 (17), 1741.
- [64]. Feychting, M., Ahlbom, A., Kheifets, L., EMF and health. Annu. Rev. Public Health **2005**. 26, 165-189.
- [65]. How do cellphone towers work? I mean how do they direct calls to the right phone numbers?, <https://www.quora.com/How-do-cellphone-towers-work-I-mean-how-do-they-direct-calls-to-the-right-phone-numbers> (30 Nisan 2018)
- [66]. Adamson Ave Salk tiler. Fukuda University Journal of The Faculty of Engineering, 14(2).
- [67]. Gye, M.C. Park, C.J.. Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system. Clinical and experimental reproductive medicine **2012**, 39(1), 1-9.
- [68]. Lai, H. and N.P. Singh, Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat. Environmental health perspectives **2004**, 112(6), 687.
- [69]. Lai, H., Neurological effects of radiofrequency electromagnetic radiation. Paper presented to the workshop on possible biological and health effects of RF electromagnetic fields. Mobil Phone and Health Symposium, Austria. 25-28 Oct 1998, pp. 1-2.
- [70]. Atılgan, E., Y. Karadana, Çömlekçi S., Wi-Fi haberleşmede İnsan kafası modelinde sar değerinin hesaplanması ve ölçüm çalışması. SDU Teknik Bilimler Dergisi, **2014**. 4(1).

- [71]. Acar, G.O., et al., Thermal effects of mobile phones on facial nerves and surrounding soft tissue. *The Laryngoscope* **2009**, 119(3), 559-562.
- [72]. Wainwright, P., Thermal effects of radiation from cellular telephones. *Physics in Medicine & Biolog* **2000**, 45(8), 2363.
- [73]. Thajjiam, C., Woradit, K., Leela, N., Kaewwibool, P., Can cell phone electromagnetic radiation harm human health? *Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON)* **2016**, 1-5.
- [74]. Scenirh, Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risks. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. Luxembourg, 27 January 2015.
- [75]. Asghari, A., Khaki, A.A. Rajabzadeh, A. Khaki, A. A review on Electromagnetic fields (EMFs) and the reproductive system. *Electronic physician* **2016**, 8, (7), 2655.
- [76]. Leszczynski D., Joenväärä S., Reivinen J., Kuokka R., Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer-and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*, **2002**, 70, (2-3), 120-129.
- [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 872MHz radiofrequency radiation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **2009**. 662(1), 54-58.
- [78]. Aitken, R. J., Bennetts, L. E. Sawyer, D. Wiklendt, A. M. King, B. V. Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *International journal of andrology* **2005**, 28(3), 171-179.
- [79]. Cao, Y., Zhang, Y. Liu, Y. Effects of exposure to extremely low frequency electromagnetic fields on reproduction of female mice and development of offsprings. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases* **2006**, 24(8), 468-470.
- [80]. Mancinelli F., Caraglia M., Abbruzzese A., d'Ambrosio G., Massa R., Bismuto, E.. Non-thermal effects of electromagnetic fields at mobile phone frequency on the refolding of an intracellular protein: Myoglobin. *Journal of cellular biochemistry* **2004**, 93(1),188-196.
- [81]. Lin H., Blank M., Rossol-Haseroth K., Goodman R.. Regulating genes with electromagnetic response elements. *Journal of Cellular Biochemistry* **2001**, 81(1),143-148.
- [82]. Heynick, L.N., Merritt, J.H.. Radiofrequency fields and teratogenesis. *Bioelectromagnetics* **2003**, 24(6).
- [83]. Havas, M., Biological effects of low frequency electromagnetic fields. *Electromagnetic Environments and Health in Buildings* **2004**, 207-232.
- [84]. Poulis A.F. Reproductive and developmental effects of EMF in vertebrate animal models. *Pathophysiology* **2009**, 16,179-89.
- [85]. Nelson J.F., Karelus K., Bergman M.D., Felicio L.S. Neuroendocrine involvement in aging: evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction. *Neurobiol Aging* **1995**,16:837-43.
- [86]. Klug, W.S., Cummings M.R., Palladino M.A., Spencer C.A. *Genetik Kavramlar*. Palme Yayınevi. Ankara. 2018.

- [87]. Hussain, S.P. and C.C. Harris, p53 biological network: at the crossroads of the cellular-stress response pathway and molecular carcinogenesis. *Journal of Nippon Medical School* **2006**, 73(2): p. 54-64.
- [88]. Soussi, T., The history of p53: A perfect example of the drawbacks of scientific paradigms. *EMBO reports* 2010, 11(11), 822-826.
- [89]. Malkin D. The Li-Fraumcni Syndrome. *The Genetic Basis o f Human Cancer*. New York. ABD. 1998, 93.
- [90]. p53 geni. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TP53>. (13.04.2018)
- [91]. Nigro J.M., Baker S.J., Preisinger A.C., Jessup J.M., Hostetter R., Cleary K., Bigner S.H., Davidson N., Baylin S., Devilee P., et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* **1989**..342(6250), 705.
- [92]. http://p53.free.fr/p53_Info/gene/p53GENE.html. Erişim Tarihi: 13.04.2018.
- [93]. Sümbül, A.T., Hepatosellüler Karsinomalı Hastalarda p53 Kodon72 Ve Mdm2 Snp309 Gen Polimorfizimlerinin Sıklığı ve Tümöre Ait Karakteristiklerle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Adana. 2008.
- [94]. Levine A.J., Oren M. The first 30 years of p53. Growing ever more complex. *Nature reviews cancer* 9, 749, 758.
- [95]. Arı, B., p53 Yolağında Yer Alan Mdm2 ve P53 Genlerinde Görülen Tek Nükleotid Polimorfizimlerinin Meme Kanseri Hastalarda Araştırılması.Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana. 2008.
- [96]. Harris, C.C., Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **1996**, 88(20),1442-1455.
- [97]. Cancer Genetics.
<http://www.discoveryandinnovation.com/BIOL202/notes/lecture20.html>. (13.04.2018)
- [98]. Engin, K.Özyardımcı, N.. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar. Avrupa Tıp Kitapçılık: İstanbul. 2001.
- [99]. Alberts, B.,Johnson, A., Lewis, J., Raff M., Roberts K., Walter P.. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science: New York, 2008, 652.
- [100]. Klug, W.S. Cummings, M.R. *Genetics: a molecular approach*. 2003.
- [101]. Gabriel, J.A., *The biology of cancer*. John Wiley & Sons. ABD. 2007.
- [102]. Bunz F., Dutriaux A., Lengauer C., Waldman T., Zhou S., Brown J.P., Sedivy J.M., Kinzler K.W., Vogelstein B., Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science*, 1998, 282(5393),1497-1501.
- [103]. Schulz, W., *Molecular biology of human cancers: an advanced student's textbook*. Springer Science & Business Media. Berlin. 2005.
- [104]. Ünlü S., Sağlar E., İn vitro Gama Radyasyon Maruziyeti Sonrası Periferik Kan Lenfositlerinde MDM2 Gen Ekspresyon Değişikliğinin Araştırılması. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.* **2012**, 26 (2), 87 - 90.

- [105]. Lodish, H., Berk A., Kaiser, A., Krieger, M., Scott, P., Bretscher, A., Ploegh, H., Matsudaira, P., Molecular Cell Biology. W. H. Freeman: New York.2002.
- [106]. Ulukaya, E., Apoptozis ders notları. <http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozisdersnotu> (13.04.2018).
- [107]. Tomatır G. Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü, T Klin J Med Sci 2003, 23:499-508
- [108]. Akşit, H. Bildik, A. Apoptozis. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2008, 19(1), 55-63.
- [109]. George P. p53 How Crucial Is Its Role In Cancer. Journal of Current Pharmaceutical. 2011,3(2)
- [110]. Çiğ, B., Cep telefonu (900mhz ve 1800 mhz) ve kablosuz internetin (2450 mhz) neden olduğu elektromanyetik alana maruz bırakılan kanser hücrelerinde kalsiyum sinyali, apoptozis ve oksidatif stres değerleri üzerine mesafenin etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Isparta. 2013.
- [111]. Okaichi, K. Izumi, N. Takamura, Y. Fukui, S. Kudo, T. Current Topics in Ionizing Radiation Research *Radiation-Sensitivity and Transcription Profiles in Various Mutant p53 Cells*. InTec:Japan. 2012.
- [112]. Coşkun, G., Özgür, H.. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2011, 20(3).
- [113]. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011, 144(5), 646-674.
- [114]. Sherr, C.J., Principles of tumor suppression. (2004). Cell, 116(2): p. 235-246.
- [115]. Corney, D.C. Flesken-Nikitin, A. Choi, J. Nikitin, A.Y. Role of p53 and Rb in ovarian cancer. *Springer* **2008**, 99-117.
- [116]. Marks J.R., Davidoff A.M., Kerns B.J., Humphrey P.A., Pence J.C., Dodge R.K., Clarke-Pearson D.L., Iglehart J.D, Bast RC Jr., Berchuck, A. Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. Cancer research 1991, 51(11), 2979-2984.
- [117]. Schuijjer, M., E.M. Berns. TP53 and ovarian cancer. *Human mutation* **2003**, 21(3), 285-291.
- [118]. Endometrium Kanseri. <http://www.jinekologonkolog.com/jinekolojik-kanserler/endometrium-kanseri> (23.04.2018)
- [119]. Moll U.M., Chalas, E., Auguste, M., Meaney, D., Chumas J. Uterine papillary serous carcinoma evolves via a p53-driven pathway. *Human pathology* **1996**. 27(12). 1295-1300.
- [120]. Eke, D., Perflorooktan Sülfonat ve Kurkumin Bileşiklerinin Sıçan Karaciğer ve Kan Dokularında Genotoksik ve Apoptotik Etkilerinin İncelenmesi. Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi, Mersin. 2013.
- [121]. Dinçer, Y., Kankaya, S. DNA hasarının belirlenmesinde Comet assay. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* **2010**, 30(4)1365-1373.
- [122]. Miyakoshi, J., Cellular and molecular responses to radio-frequency electromagnetic fields. *Proceedings of the IEEE* **2013**,101(6), 1494-1502.

- [123]. World Health Organization, Environmental Health Criteria (EHC): 137 Electromagnetic fields (300 Hz – 300GHz), World Health Organization, Genève, 1993.
- [124]. Diem, E., Schwarz, C., Adlkofer, F., Jahn, O., Rüdiger, H.. Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800MHz) in human fibroblasts and in transformed GFSH-R17 rat granulosa cells in vitro. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2005, 583(2), 178-183.
- [125]. Yüksel, M., Nazıroğlu, M., Özkaya, M.O.. Long-term exposure to electromagnetic radiation from mobile phones and Wi-Fi devices decreases plasma prolactin, progesterone, and estrogen levels but increases uterine oxidative stress in pregnant rats and their offspring. *Endocrine* 2016, 52(2), 352-362.
- [126]. Alchalabi, A.S.H., Aklilu, E., Aziz, A.R., Malek, F., Ronald, S.H. Khan, M.A. Different periods of intrauterine exposure to electromagnetic field: influence on female rats' fertility, prenatal and postnatal development. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2016, 5(1),14-23
- [127]. Alchalabi, A.S.H., Rahim, H., Aklilu, E., Al-Sultan, I.I., Aziz, A.R., Malek, M. F., et al. Histopathological changes associated with oxidative stress induced by electromagnetic waves in rats' ovarian and uterine tissues. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2016,5(4), 301-310.
- [128]. Kohler, M.F., Kerns, B.J., Humphrey, P.A., Marks, J.R., Bast, J.r., Berchuck, A. Mutation and overexpression of p53 in early-stage epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology* 1993, 81(5),643-650.
- [129]. Havrilesky, L., Darcy, M., Hamdani H., Priore, R.L., Leon, J., Bell, J., Berchuck, A.; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology* 2003, 21(20) 3814-3825.
- [130]. Velizarov, S., Raskmark, P. Kwee, S. The effects of radiofrequency fields on cell proliferation are non-thermal. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1999, 48(1),177-180.
- [131]. Marinelli F., Sala D., Ciccioiti, G., Cattini, L., Trimarchi, C., Putti, S., Zamparelli, A., Giuliani, L., Tomassetti, G., Cinti, C. Exposure to 900 MHz electromagnetic field induces an unbalance between pro-apoptotic and pro-survival signals in T-lymphoblastoid leukemia CCRF-CEM cells. *Journal of cellular physiology* 2004, 198(2): p. 324-332.
- [132]. Pacini, S., Ruggiero, M., Sardi, I., Aterini, S., Gulisano, F., Gulisano, M. Exposure to global system for mobile communication (GSM) cellular phone radiofrequency alters gene expression, proliferation, and morphology of human skin fibroblasts. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*. 2002, 13(1), 19-24.
- [133]. Hirose, H., Sakuma, N., Kaji, N., Suhara, T., Sekijima, M., Nojima, T., Miyakoshi, J. Phosphorylation and gene expression of p53 are not affected in human cells exposed to 2.1425 GHz band CW or W-CDMA modulated radiation allocated to mobile radio base stations. *Bioelectromagnetics* 2006, 27(6): p. 494-504.
- [134]. Joubert, P. Leveque, M. Cueille, S. Bourthoumieu, C. Yardin, No apoptosis is induced in rat cortical neurons exposed to GSM phone fields. *Bioelectromagnetics* 2007, 28,115–121.
- [135]. Xing, F., Zhan, Q., He, Y., Cui, J., He, S., Wang, G. 1800MHz Microwave Induces p53 and p53-Mediated Caspase-3 Activation Leading to Cell Apoptosis In Vitro. *PloS one* 2016, 11(9) p. e0163935.

- [136]. Karagül, M.I., Batu A, Aktaş, S., Özkaya, T. Akar, A., Çömelekoğlu, Ü. Ovla D. Subkronik 1800 MHz elektromanyetik alan uygulanmasının sıçan tuba uterina ampullası üzerine etkileri. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017, 10(1), 1-13.
- [137]. Bourthoumieu, S. Magnaudeix, A. Terro, F. Leveque, P. Collin, A. Yardin, C. Study of p53 expression and post-transcriptional modifications after GSM-900 radiofrequency exposure of human amniotic cells. *Bioelectromagnetics* **2013**, 34(1), 52-60.
- [138]. Xing, F., Zhan, Q., He, Y., Cui, J., He, S., Wang, G., 1800MHz Microwave Induces p53 and p53-Mediated Caspase-3 Activation Leading to Cell Apoptosis In Vitro. *PloS one* **2016**,11(9), e0163935.
- [139]. Shahin, S., Banerjee, S., Singh, S.P., Chaturvedi, C.M. 2.45 GHz microwave radiation impairs learning and spatial Memory via oxidative/nitrosative stress induced p53-dependent/independent hippocampal apoptosis: Molecular basis and underlying mechanism. *Toxicological Sciences* **2015**, 148(2),380-399.
- [140]. Dasdag, S., Akdag, M., Ulukaya, E., Uzunlar, A., Ocak, A., Effect of mobile phone exposure on apoptotic glial cells and status of oxidative stress in rat brain. *Electromagnetic Biology and Medicine* **2009**, 28(4), 342-354.
- [141]. Yılmaz A., Yılmaz N., Serarslan Y., Aras M., Altas M., Özgür T., Sefil F.. The effects of mobile phones on apoptosis in cerebral tissue: an experimental study on rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2014**,18(7),992-1000.
- [142]. Coşkun G., Özgür H.,Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması, 2011, 20: 145.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Ayşegül ÇETİNKAYA

Doğum Tarihi : 12.11.1987

E-mail : ylbio201503@mersin.edu.tr

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji Bölümü	Hacettepe Üniversitesi	2009-2013
Yüksek Lisans	Tıbbi Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2015-2018

ESERLER

1.Yayınlar

a.Uluslararası - SCI/SCI-Expanded kategorisine giren

Kandemir, O.; Aras, N.; Borekci, G.; Cetinkaya, A.; Yilmaz, I.; Temel, . Association Between IFN-Gamma1874 Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection. Hepatology International, 2018, 12, 329-329.

Aras, N.; Borekci, G.; Kandemir, O.; Cetinkaya, A.; Yilmaz, I.; Temel, G. Investigation of the Relationship Between Gene Polymorphisms of TNF a (-1031) and Chronic Hepatitis C Infection. Hepatology International, 2018, 12, 481-481.

Kandemir, .; Borekci, G.; bekalp, .; Cetinkaya, A.; Aras, N. Is There any Association Between Interferon Gamma (IFN-y) Gene Polymorphism (+874 A/T, rs2430561) and Hepatitis B Virus Infection?. Hepatology International, 2017, 11, 771-771.

b.Uluslararası - ULAKBİM Tarafından Taranan

Aras, N.; Arslan, B.; Yas, U.; Cetinkaya, A.; Erdoğan, S. The 1800 MHz Radiofrequency Radiation can Effect of Heat Shock Protein Hsp25 Gene Expression Levels in Rat Renal Tissue. Turkish Journal of Molecular Biology and Biotechnology, 2017, 2, 120-121.

2. Bildiriler

a. Uluslararası-Poster

Radavus, A.; Cetinkaya, A.; Arslan, B.; Aras, N.; Yas, G., Exposure of 1800MHz Cell Phone Radiation may Be Effect the DRD2 Gene Expression Levels in Rat Brain Tissue. 7th International Molecular Biology and Biotechnology Congress, 25-27 Nisan 2018, Konya, Turkey, 2018.

Özdemir, S.; Aras, N.; Cetinkaya, A.; Yas, U.; Arslan, B., Effect of 1800 MHz Radiofrequency Radiation on P21 and Caspase-3 Genes Expression Level in Rat Liver Tissue. International Congress of Health and Environment, 23-25 Ekim 2017, Adana, Turkey, 2017.

Aras, N.; Arslan, B.; Yıldırım, M.; Cetinkaya, A.; Yas, U., The Effects of 1800 MHz Radiofrequency Radiation on Gene Expression Levels in Rat Stomach Tissue. 3. International Congress of Pharmaceuticals and Pharmacy, 26-29 Nisan 2017, Istanbul, Turkey, 2017.

Aras, N.; Borekci, G.; Kandemir, Ö.; Yılmaz, İ.; Cetinkaya, A., Investigation of the Relationship Between Gene Polymorphisms of Tnf A (-1031) and Chronic Hepatitis B Infection. Viral Hepatitis, 3-4 Mart 2017, Istanbul, Turkey, 2017.

Börekçi, G.; Aras, N.; Kandemir, Ö.; Çetinkaya, A.; Yılmaz, İ., Investigation of the Relationship Between Gene Polymorphisms of the Interleukin-12A, 12B and Chronic Hepatitis B Infection. Viral Hepatitis, 3-4 Mart 2017, Istanbul, Turkey, 2017.

b. Ulusal-Sözlü

Yas, U.; Aras, N.; Arslan, B.; Cetinkaya, A.; Erdoğan, S., 1800 MHz Radyofrekans Radyasyona Maruz Bırakılan Sıçanların Beyin Dokusunda Monoamin Oksidaz A ve Katekol-O-Metiltransferaz Genlerinin İfade Düzeylerinin İncelenmesi. XV. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 26-29 Ekim 2017, Muğla, Türkiye, 2017.

Arslan, B.; Çetinkaya, A.; Yas, U.; Demir, M.; Çelik, S., Toll-Like Reseptör 2 (Tlr2) Polimorfizmi ve Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Arasındaki İlişki : Bir Ön Çalışma. Uluslararası Katkılı Gevher Nesibe Tıp Günleri 2016, Tıbbi genetik ve Klinik Uygulamaları Kongresi, 11-13 Şubat 2016, Kayseri, Türkiye, 2016.

Aras, N.; Arslan, B.; Demir, M.; Yaş, U.; Çetinkaya, A., 1800 MHz Elektromanyetik Alana Maruz Kalan Ratların Mide Dokusunda Hsp70 Stres Geninin Ekspresyon Düzeyinin Araştırılması. Uluslararası Katkılı Gevher Nesibe Tıp Günleri 2016, Tıbbi genetik ve Klinik Uygulamaları Kongresi, 11-13 Şubat 2016, Kayseri, Türkiye, 2016.