

**1800 MHZ RADYOFREKANS RADYASYONUNA MARUZ
BIRAKILAN SIÇANLARIN BEYİN DOKUSUNDA *MONOAMİN
OKSİDAZ A (MAO-A)* VE *KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ
(COMT)* GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gül YAŞ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
Haziran - 2018**

**1800 MHZ RADYOFREKANS RADYASYONUNA MARUZ
BIRAKILAN SIÇANLARIN BEYİN DOKUSUNDA *MONOAMİN
OKSİDAZ A (MAO-A)* VE *KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ
(COMT)* GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gül YAŞ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

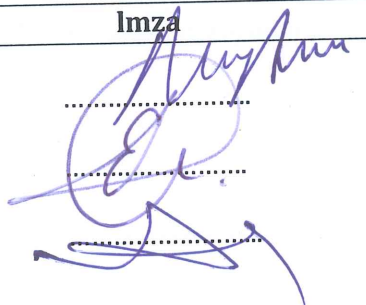
**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurcan ARAS**

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2017-1-TP2-2186 nolu proje olarak desteklenmiştir.

**MERSİN
HAZİRAN - 2018**

Kabul ve Onay Sayfası

GÜL YAŞ tarafından Prof.Dr. Nurcan ARAS danışmanlığında hazırlanan "1800 Mhz Radyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Beyin Dokusunda *Monoamin Oksidaz A (MAO-A)* ve *Katekol-O-Metiltransferaz (COMT)* Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı bu 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'nun tarih ve ^{13.07.2018}2018/303 sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof.Dr. Banu COŞKUN YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, çizelge 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 present 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 2018

Gül YAŞ

ÖZET

Elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar halindeki enerji aktarımı olan radyasyon, maddedeki etkisine göre iyonlaştıran ve iyonlaştırmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İyonlaştıran radyasyon atom ve moleküllerden elektron koparabilirken, iyonlaştırmayan radyasyon atomik bağları kırarak yeterli enerjiye sahip değildir. Buna karşın, ısınma, kimyasal reaksiyon değişimleri, hücreler ve dokularda elektrik akımının indüklenmesi yoluyla biyolojik etkilere yol açtığı bilinmektedir. Çevremizde doğal ve yapay elektromanyetik alan (EMA) kaynakları bulunmaktadır. Doğal elektromanyetik alan kaynakları yerkürenin elektromanyetik alanı ve şimşeklerle oluşan elektrik yüklerinin oluşturduğu elektromanyetik alanlardır. Yapay EMA kaynakları ise yüksek gerilim hatları, elektrikli ev aletleri, cep telefonları, baz istasyonları, radyofrekans yayan televizyon ve radyo vericileridir. Teknolojideki gelişmelerle birlikte doğal olmayan elektromanyetik alan maruziyeti gittikçe artmaktadır. Bununla birlikte EMA maruziyetinin insan sağlığına etkileri tartışmalı bir konu haline gelmiştir. Monoamin oksidaz a (MAO-A) nöradrenalin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin yıkımında önemli rol oynar. MAO-A bipolar bozukluk, şifreni ve anksiyete gibi bazı psikiyatrik hastalıklarla ayrıca şiddete ve suça eğilim ile de ilişkili bulunmuştur. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) adrenalin, nöradrenalin ve dopamini içeren katekolaminlerin inaktivasyonu ile ilgilidir. COMT anksiyete, şifreni ve depresif bozukluk için aday gen olarak değerlendirilmiştir ve *COMT* polimorfizmi ile obsesif kompulsif bozukluk (OKB) arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, 8 hafta boyunca günde 2 saat süreyle günümüzün en önemli EMA kaynaklarından biri olan cep telefonlarının radyofrekans radyasyonu olan 1800 MHz radyofrekans radyasyonuna (RF)'ye maruz bırakılan Wistar cinsi dişi sıçanların beyin dokularındaki *monoamin oksidaz a (MAO-A)* ve *katekol-o-metiltransferaz (COMT)* genlerinin sentez düzeyleri Real-Time PCR ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, *COMT* geninin ekspresyon düzeyinin, sham ve kontrol grubuna göre EMA'ya maruz kalan grupta arttığı ($p = 0,006$) ancak *MAO-A* gen ekspresyonu açısından gruplar arasında farklılık olmadığı ($p = 0,297$) bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: 1800 MHz, Cep Telefonu, Beyin, MAO-A, COMT, Gen Ekspresyonu

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

ABSTRACT

Radiation, which is the energy transfer in the form of electromagnetic waves or particles, is divided into ionizing and non-ionizing depending on the effect of the material. While ionizing radiation can break off electrons from atoms and molecules, non-ionizing radiation does not have enough energy to break atomic bonds. However, it is known that warming causes changes in chemical reactions, biological effects through induction of electric current in cells and tissues. There are natural and artificial electromagnetic field (EMA) resources in the vicinity. The sources of natural electromagnetic fields are the electromagnetic field of the earth and the electromagnetic fields generated by the electric charges generated by the lightning. Artificial EMA sources are high voltage lines, electrical appliances, mobile phones, base stations, radio-frequency televisions and radio transmitters. Along with improvements in technology, exposure to unnatural electromagnetic fields is increasing. However, the effects of EMA exposure on human health have become controversial. Monoamine oxidase (MAO-A) plays an important role in the destruction of neurotransmitters such as neuroadrenaline, dopamine and serotonin. MAO-A has also been associated with some psychiatric disorders such as bipolar disorder, diabetes and anxiety, as well as with violent behavior and suicidal tendencies. Catechol-O-methyltransferase (COMT) is involved in the inactivation of catecholamines containing adrenaline, neurodrenaline and dopamine. COMT has been evaluated as a candidate gene for anxiety, schizophrenia and depressive disorder and has been shown to have a significant association between COMT polymorphism and obsessive compulsive disorder (OCD). In this study, *Monoamine Oxidase-A (MAO-A)* and *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)* in brain tissues of Wistar female rats exposed to 1800 MHz RF, the radiofrequency radiation of mobile phones, one of the most important EMF sources of the day, *COMT* genes were investigated by real-time PCR system. Studies have shown that the expression level of the *COMT* gene is increased in the group exposed to EMF ($p = 0,006$) compared to sham and control group, but that there is no difference between the groups in the expression of *MAO-A* gene ($p = 0,297$).

Key Words: 1800 MHz, Cell phone, Brain, MAO-A, COMT, Gene Expresion

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

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişmem için emeklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurcan ARAS'a,

Tezimin deney aşamasında deney hayvanları ile ilgili her konuda yardımcı olan Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı sorumlusu Dr.Vet.Tamer YENER'e ve laboratuvar çalışanlarına, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan Dr.Badel ASLAN, Arş.Gör.Ümit KARAKAŐ ve yüksek lisans öğrencisi Ayşegül ÇETİNKAYA'ya, deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilip yorumlanmasında katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Dr. Öğr. Üyesi. Semra ERDOĞAN'a ve çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca karşılaştığım her zorlukta hep desteklerini hissettiğim, motivasyon kaynağım aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. Elektromanyetik Alanlar	3
2.1.1. Cep Telefonları	4
2.1.2. Radyofrekans Radyasyonunun Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri	5
2.1.3. Radyofrekans Radyasyonunun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	6
2.1.4. Radyofrekans Radyasyonunun Davranış Üzerine Etkileri	9
2.2. Monoamin oksidaz	10
2.2.1. Monoamin oksidaz a	10
2.2.2. Monoamin oksidaz a Geni	10
2.2.3. Monoamin oksidaz a Enziminin Yapısı	11
2.2.4. Monoamin oksidaz a Enziminin Fonksiyonu	13
2.2.5. Monoamin oksidaz a ve Nörodegeneratif Hastalıklar	13
2.2.6. Monoamin oksidaz a ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar	14
2.2.7. Monoamin oksidaz a ve Agresif Davranış	15
2.3. Katekol-o-metiltransferaz	16
2.3.1. Katekol-o-metiltransferaz Geni (COMT)	16
2.3.2. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Enzimi	17
2.3.3. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar	20
2.3.4. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) ve Nörodegeneratif Hastalıklar	21
2.3.5. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) ve Agresif Davranışlar	22
3. MATERYAL ve YÖNTEM	24
3.1. Materyal	24
3.1.1. Kullanılan Sıçanlar	24
3.1.2. Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kitler	25
3.1.3. Kullanılan Gen Ekspresyon Primer Probları	25
3.1.4. Kullanılan Cihazlar	25
3.2. Yöntem	26
3.2.1. Sıçanlara Radyofrekans Radyasyonu Uygulaması	27
3.2.2. Yön Sıçanların Sakrifiye Edilmesi ve Beyin	27
3.2.3. Total RNA İzolasyonu	27
3.2.4. Total RNA'dan cDNA Eldesi	28
3.2.5. Real-Time PCR	29
3.2.6. İstatistik Analiz	30
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	32
4.1. Bulgular	32
4.2. Tartışma	36
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
EK (Etik Kurul Onayı)	57



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Radyofrekans Radyasyonu Kaynakları ve Frekans Aralıkları [10].	4
Tablo 3.1. Kullanılan Sarf Malzemeler	25
Tablo 3.2. Kullanılan Kitler	25
Tablo 3.3. Kullanılan Cihazlar	26
Tablo 3.4. cDNA Reaksiyon Bileşenleri	29
Tablo 3.5. cDNA PCR Döngüsü	29
Tablo 3.6. Real Time PCR Bileşenleri	30
Tablo 3.7. Real Time PCR Döngüsü	30
Tablo 4.1. 1800 Mhz radyofrekans radyasyonuna maruz bırakılan sıçanların beyin dokularında <i>MAO-A</i> ve <i>COMT</i> Genlerinin $\Delta\Delta Ct$ Değerlerinin Gruplar Ve Bireyler Arasındaki Dağılımı	32
Tablo 4.2. <i>MAO-A</i> ve <i>COMT</i> Genlerinin İfade Değerlerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı*: Deney Grubu İle Olan Farklılıkları, †: Sham Grubu İle Olan Farklılıkları İfade Etmektedir	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil.2.1. Elektromanyetik Spektrum [7]	3
Şekil.2.2: <i>MAO-A</i> Geninin İfadesinin Düzenlenmesi [63]	11
Şekil.2.3. İnsan <i>MAO-A</i> enziminin monomerik biriminin şerit diyagramı. Kovalent flavin kısmı sarı renkte bir top ve çubuk modelinde gösterilmiştir. Flavın bağlama alanı mavi, substrat alanı kırmızı ve membrana bağlanma alanı yeşil renkte gösterilmiştir [68]	12
Şekil.2.4. Sıçan <i>MAO-A</i> enziminin dimer yapısı. FAD ve kloroglyline, sırasıyla sarı ve kırmızı renklerle boşluk doldurma modeli ile çizilir. N ve C harfleri sırasıyla amino ve karboksil terminallerini temsil eder. İki molekülün C terminali farklı yapılar sergiler [70]	12
Şekil.2.5. Monoaminlerin Genel Reaksiyon Şeması [68]	13
Şekil.2.6. <i>Katekol-o-metiltransferaz (COMT)</i> Geninin Yapısı [5]	16
Şekil.2.7. <i>COMT</i> 'un Üç Boyutlu Yapısının Şematik Gösterimi. S-Adenosil-1-Methionin Ko-Substrat (SAM), İnhibitör 3,5-Dinitrokatekol (3,5-Dnc), Magnezyum İyonu Ve Koordineli Su Molekülleri Tasvir Edilmiştir [93]	18
Şekil.2.8. S-Adenosilmetionin (SAM) İle Sıçan S-Katekol-o-metiltransferaz (S-COMT) 'ın Kristal Proteini Temsil Etmek İçin Kullanılan Renkler, Farklı Yapısal Elemanları Göstermektedir [94]	18
Şekil.2.9. Gerekli Amino Asitler (Dikdörtgen Kutular), Mg ²⁺ + Ve Su Molekülü, Adomet Ve Katekol Substrat İle Gösteren <i>COMT</i> 'un Katalitik Site Şematik Görünümü. Amino Asitler Arasında, Genel Bir Katalitik Baz Olarak Hareket Eden "Geçitler" Ve Katalitik Amino Asitler, Özellikle Lys144 Vardır. Metillenmiş Aktif Hidroksil, Koyu Olarak Gösterilmektedir [91]	20
Şekil.3.1. Deneylede Kullanılan Sıçanlar	24
Şekil.3.2. Sıçanlara RF Radyasyonu Uygulaması	27
Şekil.4.1. 1800 MHz Rafyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Kontrol Grubunun Beyin Dokusunda <i>COMT</i> ve <i>MAO-A</i> Genlerine Ait $\Delta\Delta CT$ Değerleri	32
Şekil.4.2. 1800 Mhz Rafyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Sham Grubunun Beyin Dokusunda <i>COMT</i> ve <i>MAO-A</i> Genlerine Ait $\Delta\Delta CT$ Değerleri	33
Şekil.4.3. 1800 Mhz Rafyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Deney Grubunun Beyin Dokusunda <i>COMT</i> ve <i>MAO-A</i> Genlerine Ait $\Delta\Delta CT$ Değerleri	33
Şekil.4.4. <i>MAO-A</i> Gen İfadesinin Gruplar Arasındaki Grafiksel Dağılımı	35
Şekil.4.5. <i>COMT</i> Gen İfadesinin Gruplar Arasındaki Grafiksel Dağılımı	36

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Kısaltma/Simge	Tanım
EMA	Elektromanyetik Alan
RF	Radyofrekans
MHZ	Megahertz
KHZ	Kilohertz
MAO-A	Monoamin oksidaz a
COMT	Katekol-o-metiltransferaz
VCFS	Velokardiyofasiyal sendrom
Hz	Hertz
3G	Üçüncü nesil cep telefonları
SAR	Specific Absorption Rate
NO	Nitrik oksit
Ngn1	Neurogenin 1
NeuroD	Neuronal Differentiation 1
Hes1	Hes Family BHLH Transcription Factor 1
GHz	Gigahertz
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz
MS	Multipl Skleroz
eNSC'ler	Embriyonik Nöral Kök Hücreler
22q11.2Ds	22q11.2 Delesyon Sendromu
22q11.2DupS	22q11.2 Duplikasyon Sendromu
Δ Ct	Delta Siklus Eşiği
$\Delta\Delta$ Ct	Delta Delta Siklus Eşiği

1. GİRİŞ

Elektromanyetik radyasyon; doğal veya insan yapımı olan birçok kaynaktan yayılır. Cep telefonları, baz istasyonları, radyo vericileri ve tıbbi cihazlar yapay elektromanyetik alan kaynaklarıdır. Radyofrekans radyasyonu (RF-R) elektromanyetik spektrumun, 3 kHz ila 300 GHz arasında değişen, görünür ışığın altında ve çok düşük frekanslı alanların üzerindeki ve moleküler iyonlaşmaya neden olmayan iyonize olmayan bir radyasyon türüdür [1].

Cep telefonları, kullanıcıların kafasına yakın bir anten kullanılarak 0,1-2 W aralığında güçte, 450 ve 2700 MHz aralığında frekansları olan, baz istasyonları ağı vasıtasıyla çalışan, gücü düşük, frekansı yüksek radyofrekans vericilerdir. Aramaları yanıtlamak, kısa mesajları, e-postaları, resimleri görüntülemek ve internete bağlanmak için en yakın baz istasyonuna iletilen elektromanyetik dalgalar şeklinde RF alanlarını kullanır. Cep telefonlarının keşfinden bu yana hayatımızı kolaylaştıran ve vazgeçilmez bir parçamız olmuştur. Ancak cep telefonu kullanımının sağlık üzerine neden olabileceği kısa ve uzun süreli etkileri her zaman tartışılan bir konu olmuştur ve bu konuyu aydınlatmak amacıyla birçok araştırma yapılmıştır.

Cep telefonlarından yayılan RF radyasyonu moleküler seviyede iyonlaşmaya neden olmak için yetersiz güçte olan iyonize olmayan bir radyasyon türüdür. İyonize olmayan radyasyon "termal" etkiler olarak adlandırılan vücut sıcaklığında ihmal edilebilir artışa neden olduğu için zararsız kabul edilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarla cep telefonu RF radyasyonunun zararlı etkileri olduğu görülmüştür [2].

Monoamin oksidaz a (MAO-A), normal beyin fonksiyonu için kritik önemi olan monoamin nörotransmitterlerinin yıkımını katalizleyen ve mitokondrinin dış zarında bulunan bir flavoenzimdir. Yapılan çalışmalar MAOA'nın alzheimer, agresyon, panik bozukluk, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili olabileceğinin göstermiştir. Ayrıca yapılan uzun süreli artmış aktivitesi/ ekspresyonu, mitokondriyal hasara ve nörodejeneratif bozukluklara neden olabilir [3].

Katekol-O-metil transferaz (COMT), dopamin ve epinefrin de dahil olmak üzere çeşitli katekolamin nörotransmitterlerini metabolize eden bir enzimdir [4.]. Ayrıca nöroleptikler ve antidepressanlar da dahil olmak üzere psikotropik ilaçlardan etkilenen monoaminlerin katabolizması ile de ilgilidir. COMT enzimini kodlayan *COMT* geni psikoz ve duygudurum bozukluğu ilgili olan kromozomal bir bölgededir. COMT'nin bulunduğu 22q11 kromozomal bölgesi, velokardiyofasiyal sendrom (VCFS) olan çoğu bireyde bulunan mikrolelesyonlarla ve kromozom 22q11 delesyon sendromu (22q11DS) olarak bilinen klinik sendromlarla ilgilidir. 22q11DS'li çocuklarda, anksiyete, duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve dikkat eksikliği bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların geniş bir spektrumunda görülür. Ayrıca, 22q11DS olan erişkinlerde yüksek psikoz oranları görülmektedir [5].

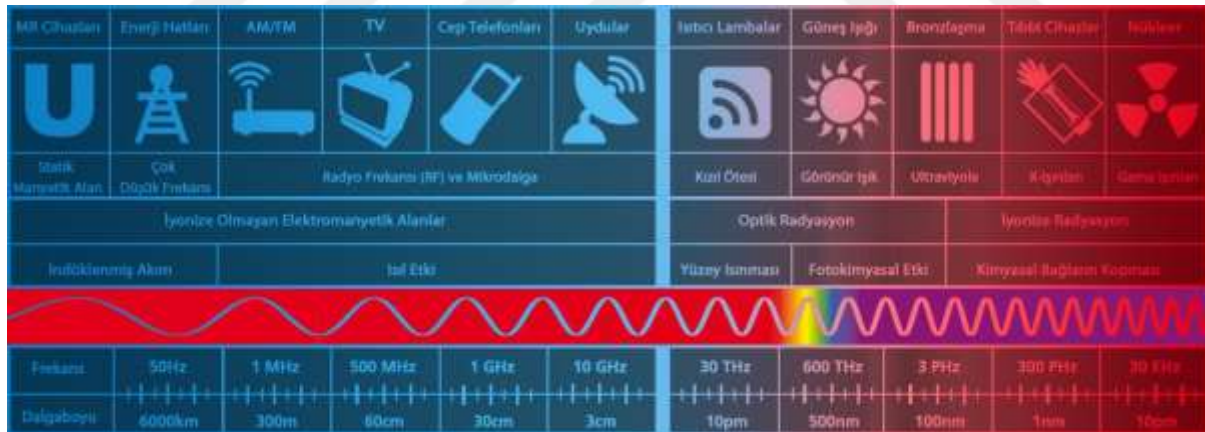
Yapılan bu çalışmada 1800 MHz cep telefonu radyofrekans radyasyonuna (RF)'ye maruz bırakılan dişi sıçanların beyin dokularındaki *monoamin oksidaz a (MAO-A)* ve *katekol-o-metiltransferaz (COMT)* genlerinin sentez düzeylerine etkisi araştırılmıştır.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Elektromanyetik Alanlar

Elektromanyetik alanlar (EMA), çeşitli doğal olarak ya da insan yapımı elektronik sistemlerin kullanılması ile oluşan ve genellikle radyasyon olarak adlandırılan görünmeyen enerji alanlarıdır [1]. Elektromanyetik alanlar, bir düzlem boyunca hareket eden bir elektrik alanı yaratan bir elektrik dalgası ve elektrikli bir parçaya dikey olarak hareket eden bir manyetik alan yaratan bir manyetik dalga olmak üzere iki farklı elektromanyetik dalganın birleşimi ile oluşurlar. Elektromanyetik dalgalar dalga boyları, frekansları veya enerjileri ile karakterize edilirler. Bir elektromanyetik dalga frekansı belirli bir noktada zaman veya birim başına elektrik veya manyetik alanların işaretini değiştirme sayısı olarak tanımlanır ve Hertz (Hz) cinsinden ölçülür. Frekansın veya dalga boyunun bir fonksiyonu olan elektromanyetik dalgalar genellikle iki radyo aktif kategoriden birine sınıflandırılırlar: (i) elektromanyetik alanlar veya iyonize olmayan radyasyonlar: İnsanlara zararsız olarak algılanan düşük seviyeli radyasyon ve (ii) elektromanyetik radyasyonlar veya iyonlaştırıcı radyasyon, yani, hücresel ve DNA hasarı potansiyeline sahip yüksek seviye radyasyon [6].



ŞEKİL 2.1. Elektromanyetik Spektrum [7].

İyonize radyasyonlar, moleküllerin kimyasal bağlarının kopması yoluyla moleküllerin ve atomların iyonlaşmasına neden olan yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalardır. Radyoaktif kaynaklardan üretilen X ışınları iyonize radyasyona örnek olarak verilebilir. İyonize olmayan radyasyonlar ise atomik bağları kırmak için enerjisi çok düşük olan elektromanyetik spektrumdaki dalgalara karşılık gelir. Ultraviyole ve görünür ışık kızılötesi radyasyon, radyofrekans radyasyonu iyonize olmayan radyasyon örnekleridir. İyonize olmayan radyasyonların, ısıtma, bazı kimyasal reaksiyonların değiştirilmesi veya dokular ve hücreler

üzerindeki elektrik akımlarının induksiyonu gibi biyolojik etkileri bulunmaktadır [8].

Radyofrekans (RF) radyasyonu, elektromanyetik spektrumun 3 kHz ile 300 GHz arasında değişen görünür ışığın altında ve çok düşük frekanslı alanların üzerindeki bir frekans spektrumudur. Cep telefonları, baz istasyonları, televizyon ve radyo yayın antenleri, çeşitli tıbbi ekipmanlar, ısıtıcılar ve mikrodalga fırın gibi birçok insan yapımı radyofrekans radyasyonu kaynağı bulunmaktadır [9].

Tablo 2.1. Radyofrekans Radyasyonu Kaynakları ve Frekans Aralıkları [10].

Radyofrekans Radyasyonu Kaynağı	Frekans Aralığı
Televizyonlar ve bilgisayar monitörleri	3-30 kHz
Radyo yayıcılar	30 kHz-3 MHz
Endüstri için endüksiyon ısıtıcıları	0.3-3 MHz
Termo-koruma, diatermi şirurjik sistemler	3-30 MHz
Cep telefonları	0.3-3 GHz
Mikrodalga fırınlar, diatermi kiraz sistemleri	0.3-3 GHz
Radar, uydu iletişim sistemleri, mikrodalga iletişim sistemleri	3-30 GHz
Güneş ışınları	30-300 GHz

2.1.1. Cep Telefonları

1980'lerden itibaren kullanılmaya başlanan cep telefonları günümüzde en yaygın iletişim aracı olmasının yanında radyofrekans radyasyonu (RF-R) üreten güçlü radyo cihazlarıdır. Ayrıca 212 ülkede 2 milyardan fazla insan tarafından kullanılan cep telefonları insanların RF radyasyonu maruziyetine neden olan en önemli cihaz olarak kabul edilirler [11,12.]. 1994 yılında ülkemizde 81.276 cep telefonu kullanıcısı bulunuyorken, 2015 yılında 72.040.764 cep telefonu kullanıcısı bulunmaktadır [13].

Cep telefonlarının birbirleri ile iletişimi, baz istasyonları adı verilen hücreli haberleşme sistemleri ile sağlanır. Baz istasyonları alıcı ve verici antenlere sahiptirler. Alıcı ve verici antenleri baz istasyonlarının merkezinde bal peteği şeklinde yerleşmiştir. İlk nesil olarak adlandırılan analog cep telefonları 450-900 MHz, ikinci nesil dijital cep telefonları (2G) 900-1800 MHz, üçüncü nesil cep telefonları (3G) 200 MHz radyofrekans radyasyonu yaymaktadır. Dolayısıyla frekanslar mikrodalga aralığındadır.

Elektromanyetik dalgaların vücut tarafından soğrulma hızı SAR (Specific Absorbion Rate) yani özgül soğurma hızı olarak adlandırılır. SAR birimi Watt/kg (W/kg)'dır. Doğrudan ölçülmesi pek mümkün olmayan SAR değeri için sınır değerlerin belirlenmesinde daha kolay ölçülebilen parametreler kullanılır. Bu parametreler manyetik alan şiddeti, elektrik alan şiddeti ve güç yoğunluğudur [11].

2.1.2. Radyofrekans Radyasyonunun Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri

RF radyasyonun termal etkiler ve termal olmayan etkiler olmak üzere iki tür etkisi bulunmaktadır. Termal etki dokuda sıcaklık artışı meydana getirirken, termal olmayan etki sıcaklık artışından çok DNA'ya ve hücrede meydana gelen metabolik olaylara etki eder. RF radyasyonu ile üretilen foton başına enerji, hücrelerde doğrudan kimyasal değişikliklere yol açacak kadar güçlü sayılmadığından, RF radyasyonunun neden olduğu biyolojik etkiler büyük ihtimalle ince ve dolaylı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda RF radyasyonunun DNA sentezinin inhibisyonu, transkripsiyon, RNA işleme ve translasyon, hücre döngüsünün inhibisyonu, proteinlerin denatürasyonu, hücre metabolizmasında değişiklikler ve membran geçirgenliğinde değişiklik gibi hücre yapısı ve işleyişi ile ilgili önemli olayları etkilediği gösterilmiştir.

Bununla birlikte RF radyasyonunun genotoksik etkilerinin olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Pardo ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek frekanslı EMA'ların genotoksik bir ajan gibi davranarak hücresel sistemleri etkilediğini doğrulamışlardır [14]. Yapılan bir başka çalışmada DNA tamirinde, hücre siklusu durdurmada, apoptoz, kromozomal organizasyonda ve anjiyogenezde rol alan genlerin ekspresyon seviyelerinde hem kısa hem de uzun süreli 900 MHz RF-R maruziyetinde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir [15]. Bourthoumieu ve ark. yaptıkları çalışmada, 24 saat GSM-900 MHz'e (SAR 0.25 W / kg) maruz kalınımının amniyotik hücreler üzerinde genotoksik bir etki gösterdiğini bulmuşlardır [16]. Lewicka ve ark. yaptıkları çalışmada 30 dakika elektromanyetik alana maruz bırakılan insan kan trombositlerinde katalaz aktivitesinde ve malondialdehit konsantrasyonunda artış gözlemişlerdir [17].

Bugüne kadar yapılan, RF radyasyonu araştırmalarının bazıları ise RF radyasyon kaynaklı etkilerin hassas stres belirteçleri üzerindeki etkilerini belirlemeye odaklanmıştır. Isı şok proteinleri (HSP'ler) olarak da bilinen "stres proteinleri", RF radyasyon emisyonlarından etkilendiği bildirilen bir grup proteindir. HSP'ler, tüm hücre tiplerinde bulunan, oldukça korunmuş ve çeşitli fonksiyonları bulunan ve bol miktarda eksprese olan şaperon protein ailelerinden birisidir. Calabrò ve ark. yaptıkları çalışmada insan nöroblastoma SH-SY5Y hücrelerinin retinoik asit ile indüklenmiş farklılaşmasıyla elde edilen nöron benzeri hücreleri 2 ve 4 saat boyunca 1800 MHz RF radyasyonuna maruz bırakmışlar, her iki maruziyet süresinde *Hsp27* geninin ifadesinin ve Kaspaz-3 aktivitesinin değişmediğini ancak *Hsp20* geninin ifadesinin azaldığını, *Hsp70* geninin ifade düzeyinin ise 4 saat maruziyette arttığını bulmuşlardır [18].

RF radyasyonu maruziyetinden sonra in vitro modellerin en sık görülen bulgularından birisi de hücre hasarına yol açan oksidatif stresle ilişkili olayların artmasıdır. Bu olay, nedensel olarak, Alzheimer hastalığı veya Parkinson gibi ciddi patolojilerin altında yatan nörodejenerasyon ile ilişkilidir. Pilla ve ark. yaptıkları çalışmada RF radyasyonuna maruz kalan

dopaminerjik MN9D hücre hattında hücre içi nitrik oksit (NO) düzeyinin arttığını bulmuşlardır [19]. Birsen ve ark. yaptıkları çalışmada 45 gün boyunca günde 2 saat 900 MHz RF radyasyonuna maruz kalan yavru sıçanların lenfoid organlarında yetişkin sıçanlara göre daha fazla oksidatif hasar meydana geldiğini gözlemişlerdir [20].

Sıçan embriyolarının beyinlerinden alınan kortikal hücre kültürlerinde, α -sinüklein ekspresyonunun 900 MHz akut maruz kalma ile azaldığı bulunmuştur [21]. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada 1800 MHz radyofrekans radyasyonuna maruziyetin, embriyonik sinir kök hücrelerinde nöron büyümesinde etkili olan *Ngn1* ve *NeuroD* genlerinin ifade düzeylerini azalttığını, bu genlerin inhibitörü olan *Hes1* geninin ifade düzeyini ise arttığını bulmuşlardır [22]. Yapılan bir başka çalışmada, 900 MHz elektromanyetik alana 15 dakika akut maruz kalmanın sıçan beyinde glial reaktiviteyi ve biyokimyasal değişiklikleri indüklediğini immünohistokimya yöntemini kullanarak gözlemişlerdir [23].

Yapılan çalışmalarda cep telefonu radyasyonunun böcek üreme hücrelerindeki DNA hasarını ve hücre ölümünü, gıda yoksunluğu veya kimyasal maddeler gibi daha önce incelenen diğer dış stres türlerine göre daha yüksek bir oranda indüklediği belirlenmiştir [24]. Batellier ve ark. yaptıkları çalışmada “çağrı” durumundaki cep telefonu RF radyasyonuna maruz kalan tavuk yumurtalarında sham ve kontrol gruplarına kıyasla mortalite oranlarının arttığını gözlemişlerdir [25].

Literatürde de görüldüğü gibi elektromanyetik alanların biyolojik sistemler üzerinde çok sayıda olumsuz etkisi bulunmaktadır.

2.1.3. Radyofrekans Radyasyonunun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

RF radyasyonu yayan cihazların, özellikle de cep telefonlarının kullanımının gittikçe yaygınlaşması ile birlikte bu cihazların neden olabileceği sağlık sorunları tartışmalı bir konu haline gelmiştir. Başlangıçta zararsız olduğu düşünülen cep telefonlarının yapılan çalışmalar ile insan sağlığına zararlı olabilecekleri gösterilmiştir. RF radyasyonu ile insan sağlığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar kanser, üreme sağlığı, sinir sistemi hastalıkları ve kalp hastalıkları üzerine odaklanmıştır. 1979 yılında Wertheimer ve Leeper yaptıkları çalışmada enerji nakil hatlarından kaynaklanan çok düşük frekanslı RF radyasyonuna maruziyetin çocukluk çağı lösemi riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çok düşük frekanslı elektrik alan maruziyeti ile çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi göstermeleri sonrası elektromanyetik alan ve insan sağlığı üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmış, toplumun bu konuya ilgisi artmıştır [26]. Yapılan çok sayıda çalışma ile EMA maruziyetinin meme kanseri ve çocukluk çağı kanseri dahil olmak üzere birçok çeşitli maligniteler ile ilişkili olabileceği görülmüştür [27].

Bu bulguların tersi sonuçlara sahip çok sayıda çalışma da bulunmaktadır. Feychting ve ark. yaptıkları çalışmada çeşitli kaynaklardan yayılan EMA maruziyeti ile göğüs kanseri arasında herhangi bir ilişki olmadığı bulunmuştur [28]. Jirik ve ark. lösemili çocuklar ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında çocukluk çağı lösemisi ile EMA arasında bir ilişki bulunamamışlardır [29]. Elliott ve ark. yaptıkları çalışmada erken çocukluk çağı kanseri (lösemi ve Non-Hodgkin lenfoma, beyin kanseri ve merkezi sinir sistemi) riski ve annenin gebelik sırasında cep telefonu baz istasyonlarına maruz kalma riskleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamışlardır [30]. Yapılan bir diğer çalışmada da radyo vericilerinden yayılan RF radyasyonu ile beyin kanseri ve çocukluk çağı lösemisi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır [31].

Yapılan bir çalışmada, baz istasyonlarının yakınlarında yaşayan insanlarda uyku bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, sinirlilik, konsantrasyon güçlükleri ve hipertansiyon şikayetleri görülmüştür [32]. Liu ve ark. yaptıkları çalışmada, EMA maruziyeti ile uyku kalitesi arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir [33]. Yapılan geniş kapsamlı bir başka çalışma ise EMA'lara maruz kalan bireylerde uykusuzluk, kulak çınlaması, konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, hafıza problemleri, yorgunluk, baş dönmesi, yorgunluk, cilt karıncalanma/yanma, istemsiz kas kasılmaları, göz/görme sorunları, sinirlilik, iştahsızlık gibi çeşitli semptomlar görüldüğü rapor edilmiştir [34, 35].

Üreme sistemi ile ilgili yapılan bir çalışmada cep telefonu RF radyasyonuna "konuşma modunda" 1 saat boyunca maruz bırakılan sperm numunelerinde, sperm hareketliliğinde ve yaşamında anlamlı bir azalma ve reaktif oksijen seviyesinde artış gözlenmiştir [36]. Shokri ve ark. yaptıkları çalışmada, 2.4 GHz Wi-Fi'ye maruz kalmanın sperm işlevini azalttığını göstermişlerdir [37]. Li ve ark. yaptıkları çalışmada EMA'ya belli bir seviyenin üzerinde (yaklaşık 16 mG) maruziyetin düşük riskini arttığı bulunmuştur [38]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise 6.5 μ T pik yoğunluğa sahip 20 kHz'lik EMA'ya maruz kalmanın hamile farelerin fetüsleri üzerinde herhangi bir olumsuz etki yaratmadığı sonucuna varılmıştır [39]. EMA'ya maruz kalan fareler ile yapılan bir başka çalışmada EMA maruziyetinin farelerde testis germ hücresinde hücre ölümüne yol açtığı görülmüştür [40]. Testiküler doku üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise 50 Hz EMA maruziyetinin spermatogenesis döngüsündeki hücrelerin sayısını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [41]. Ayrıca Hamdı ve ark. yaptığı çalışmada BALB/c cinsi fareleri anne karnında 8 hafta boyunca günde 4 saat 50 Hz EMA'ya maruz bırakmışlar ve deney grubundaki farelerin seminifer tübülünlerinin kontrol grubundaki farelerin seminifer tübülünlerinden farklı olduğunu, ayrıca deney grubunda sertoli hücrelere popülasyonun azaldığını bulmuşlardır. Araştırmacılar bu sonuçlar göz önüne alındığında gelişme döneminde EMA'ya maruz kalmanın sadece testiküler gelişim üzerinde etkide bulunmayacağını, bunun etkilerinin yetişkinliğe kadar devam edeceğini ve doğurganlığı etkileyebileceğini öngörmüşlerdir [42]. Literatüre baktığımızda bu sonuçların tam tersi sonuçlar elde edilmiş çalışmalar bulunduğu görülmektedir. Embriyonik

dönemde EMA'ya maruz kalan sıçanların epididimis, seminal veziküller ve prostat bezi üzerine yapılan bir araştırmada bu hayvanların dört aylık dönemlerde seks hormonu seviyeleri ve sperm sayıları incelenmiş ve herhangi bir değişikliğin olmadığı görülmüştür [43]. Imai ve ark. yaptıkları çalışmada 7 hafta boyunca günde 5 saat boyunca 1.95-GHz EMA maruziyetinin farelerde testis ve epididimdeki sperm sayısının azalmadığı aksine testiküler sperm sayısının 0.4 SAR değerinde arttığı ve sperm motilitesi, morfolojisi ile seminifer tübüllerdeki spermatogenik döngüde herhangi bir anomali gözlenmemiştir [44].

Ammari ve ark. yaptıkları çalışmada sitokrom C oksidaz metabolik işlevlerinin beynin ve özellikle peririnal ve entorinal kortekste RF 6 W / kg GSM 900 MHz'den etkilenerek hafıza oluşumuna etki ettiğini bulmuşlardır [45].

Elektromanyetik alan maruziyetinin nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkisinin konu edildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada Alzheimer hastası bireylerin mesleki EMA maruziyetleri değerlendirilmiş ve EMA'ya maruz kalan bireylerde Alzheimer hastalığının görülme oranının daha fazla olduğu görülmüştür [46]. Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada kısa süreli 100 μ T / 50 Hz EMA maruziyetinin sıçanlarda kognisyon ve bellek üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ve A β ve nöron morfolojisinin ekspresyonunu değiştirmedeğini göstermişlerdir [47]. Yapılan bir başka çalışmada ise EMA maruziyetinin erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskini arttırdığı görülmüştür [48]. Håkansson ve ark. yaptıkları çalışmada aşırı düşük frekanslı EMA maruz kalan işçilerin Alzheimer, Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Parkinson hastalığı veya multipl skleroz hastalıklarına yakalanma üzerine etkilerini araştırmışlar ve aşırı düşük frekanslı EMA maruziyetinin bu hastalıklar açısından riskin arttığını ancak Parkinson hastalığı veya multipl skleroz hastalıklarına yakalanma riskini değiştirmedeğini bulmuşlardır [49]. Zhou ve ark. yaptıkları çalışmada çok düşük frekanslı elektromanyetik alan maruziyeti ile amyotrofik lateral skleroz (ALS) riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu görmüşlerdir [50]. Yapılan bir başka çalışmada ise mesleki EMA maruziyeti ile Parkinson hastalığı arasında pozitif bir ilişki olduğu fakat Alzheimer hastalığı ile EMA maruziyeti arasında böyle bir ilişkinin olmadığı görülmüştür [51].

EMA maruziyetinin psikiyatrik hastalıkların etiyolojisine etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu maruziyetin önemli katkı yapan çevresel faktörlerden birisi olduğunu göstermektedir. Verkasalo ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek enerji hatlarına 500 metreden daha uzak yaşayanlara göre; 100 metreden daha yakın yaşamanın ciddi depresyon riskini 4,7 kat, 50 metreden yakın yaşamanın ise 9,42 kat arttırdığı bildirilmiştir [52]. Yapılan bir başka çalışmada ise bu araştırmaya destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiş ve enerji nakil hatlarının yakınında yaşayan insanlarda kontrol grubuna kıyasla depresyon oranının 2 kat arttığı bulunmuştur [53]. Abdel-Rassoul ve ark. yaptığı çalışmada cep telefonu baz istasyonlarının çevresinde yaşayan insanlarda baş ağrısı (%23,5), bellek değişiklikleri (%28,2), baş dönmesi

(%18,8), tremor (%9,4), uyku bozukluğu (%23,5), konsantrasyon eksikliği (%16,5) ve sinirlilik (%27,1) gibi çok sayıda olumsuz semptomla ek olarak depresif belirtiler (%21,7) de görüldüğünü bulmuşlardır [54]. Zhang Y ve ark. yaptığı çalışmada gebelik haftaları boyunca 9.417 GHz EMA'ya maruz kalan fareler ile yaptıkları çalışmada farelerin anksiyete ile ilişkili davranışlarının arttığını ancak depresyon ile ilişkili davranışlarının azaldığını görmüşlerdir [55]. Yapılan bir başka ise çalışmada, yüksek frekanslı EMA'ya 120 gün kadar maruz kalmanın farelerde kaygı, OKB ve depresyon benzeri davranış oluşturmadağını göstermektedir [56].

Literatürde RF radyasyonu maruziyetini birçok hastalık ile ilişkilendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen böyle bir ilişkinin olmadığı yönünde yayınlanmış çalışmalar da bulunmaktadır. Literatürdeki bu çelişkili sonuçlar nedeni ile RF radyasyonunun insan sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin anlaşılabilmesi için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.4. Radyofrekans Radyasyonunun Davranış Üzerine Etkisi

Günümüzde çok sayıda davranış bozukluğunda artış meydana gelmektedir. Bu davranış bozukluklarının etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte RF radyasyonunun davranış bozuklukları ile ilişkili olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Doğmamış sıçanlar ile yapılan bir çalışmada 800-1900 MHz RF radyasyonuna maruz bırakılan farelerde hafıza ve kaygıda azalma ile hiperaktivite artışı meydana geldiği saptanmıştır [57].

Hayvan modelleri EMA maruziyetinin periferik ve merkezi sinir sisteminin aktivitelerini değiştirebildiğini göstermiştir. Trimmel ve ark. yaptıkları çalışmada 50 Hz EMA maruziyetinin dikkat, algı ve bellek işlevlerinin azaldığını bulunmuştur [58]. Foroozandeh ve ark. yaptıkları çalışmada 50 Hz, 8 μ T lik bir elektromanyetik alana 90 dakika maruz kalmanın, erkek farelerde bellek fonksiyonu üzerinde yıkıcı etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir [59]. Narayanan ve ark. yaptıkları çalışmada cep telefonu RF radyasyonuna maruz kalan sıçanlarda pasif kaçınma davranışının ve hipokampus morfolojisinin önemli ölçüde değiştiğini bulmuşlardır [60].

Gebeliğin son haftası ve doğumdan sonraki 7 gün boyunca EMA'ya maruz kalan fareler ile yapılan bir çalışmada, deney grubundaki farelerin normal kaygı-benzeri davranış, hareket, motor koordinasyon ve koku alma özelliklerini koruduğunu ancak sosyal yenilik için normal toplumsallık ve tercih eksikliği gösterdiğini görülmüştür. Ayrıca deney grubundaki farelerin keşif etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçların EMA maruz kalma ile otizm arasındaki nedensel bağlantı hipotezini desteklediğini sonucuna varmışlardır [61].

2.2. Monoamin oksidaz

Nörotransmitter metabolizmasının en önemli enzimlerden birisi olan monoamin oksidaz (MAO) 1930'larda keşfedilmiştir. [62]. Monoamin oksidaz (MAO) (monoamin; oksin oksidoredüktaz, deaminasyon, EC 1.4.3.4), hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimi ile beyindeki ve periferik dokulardaki bir dizi biyojen aminlerin oksidatif deaminasyonunu katalize eder. Substrat seçiciliği ve inhibitör duyarlılığı temelinde, MAO A ve B olarak adlandırılan iki MAO formu bulunmaktadır. MAO-A serotonin (5-HT), nörepinefrin (NE), dopamin (DA) ve inhibitör klordilin yüzeyleri için daha yüksek afiniteye sahipken MAO B, feniletilamin (PEA), benzilamin ve inhibitör deprenil için daha yüksek afiniteye sahiptir. Dopamin sıçan beyinde hem MAO-A hem de MAO-B tarafından degrede edilir iken, insan beyinde MAO-B tarafından degrede edilir. MAO-A ve MAO-B beyinde ve çoğu periferik dokuda eksprese edilir ve mitokondriyal dış zar üzerinde lokalizedir. Beyinde MAO-A ağırlıklı olarak katekolaminerjik nöronlarda, MAO-B ise serotonerjik ve histaminerjik nöronlarda bulunur. Periferik dokularda ise MAO-A fibroblastlar ve plasentada baskın olarak bulunmakta iken, pletelletlerde ve lenfositlerde MAO-B baskın olarak bulunur [63].

2.2.1. Monoamin oksidaz a

Monoamin oksidaz a, birkaç nörotransmitter de dahil olmak üzere birincil, ikincil ve üçüncül aminlerin ilgili iminlere oksidasyonunu katalize eden mitokondriyal dış zar proteindir [64].

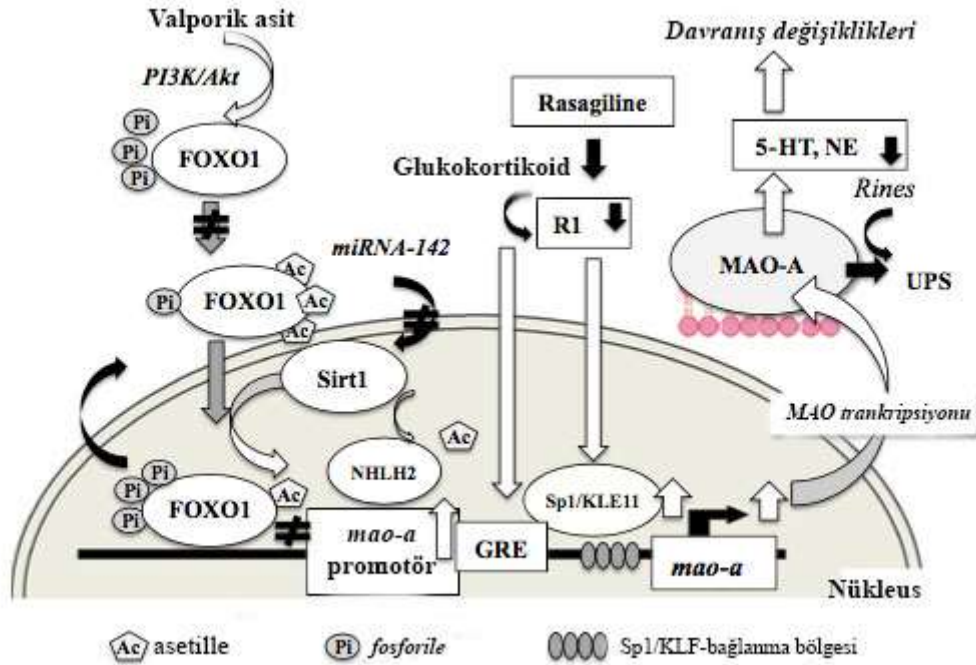
2.2.2. Monoamin oksidaz a Geni

MAO-A geni X kromozomunun Xp11.23 bölgesinde lokalizedir [65]. *MAO-A* geninin cinsiyet kromozomu üzerinde lokalize olması MAO-A ile ilişkili davranış ve kişilik fenotipleri bakımından kadın ve erkek bireylerde farklı etkilere neden olmaktadır [66].

MAO-A geni, *MAO-B* geni ile özdeş ekson-intron organizasyonu olan 15 ekzondan oluşur; bu dizi özdeşliği, *MAO-A* ve *MAO-B* genlerinin ortak bir öncül gen tarafından üretildiğini düşündürmektedir. İnsan ve sıçan *MAO-A* geni, sırasıyla 59.7 kDa ve 58.3 kDa'lık molekül ağırlığına karşılık gelen 527 amino asitten oluşan bir polipeptidi kodlar [67].

MAO-A geninin ifadesinin düzenlenmesinde *MAO-A* polimorfizmlerinin yanı sıra Sirt 1, FOXO, parkin ve diğer düzenleyici proteinlerin mutasyon ve polimorfizmleri ile bazı mikroRNA'lar ile düzenlenir. *MAO-A* geninin ifadesi transkripsiyon faktörü Sp1 (simian virüs 40 promotör faktör 1) tarafından aktive edilir ve Sp1 bölgesinin transkripsiyon baskılayıcı R1

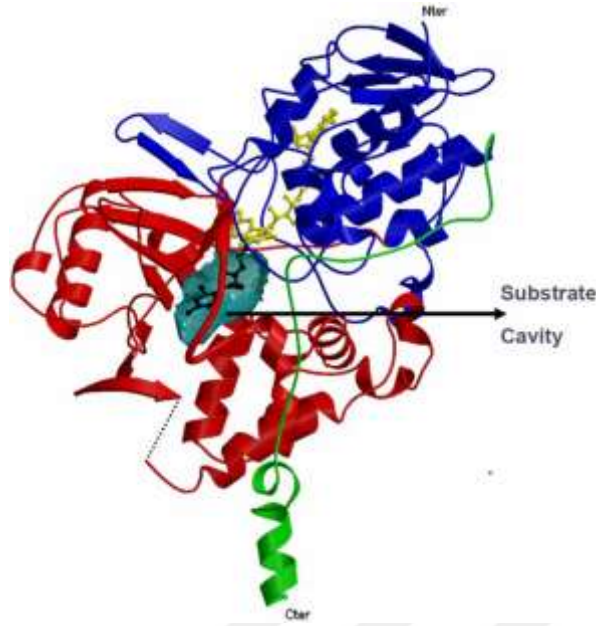
(RAM2 / CDCA7L / JPO2) ile bağlanmasıyla baskılanır. Ayrıca MAO-A geninin ifadesinin stres, alkol bağımlılığı, fiziksel aktivite, gıda yoksunluğu ve yüksek yağ içerikli beslenme gibi bazı çevresel faktörler ile düzenlendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [63, 67,68].



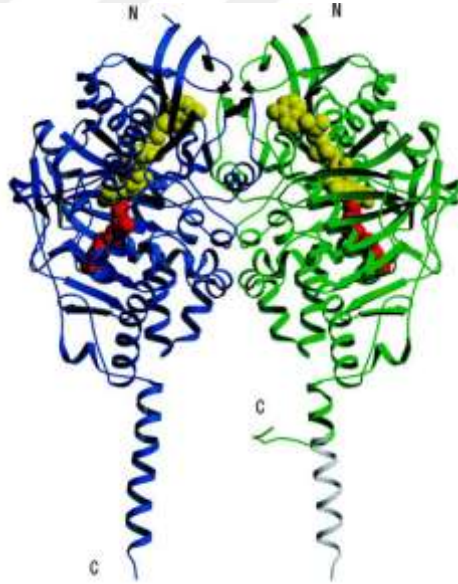
Şekil 2.2: MAO-A Geninin İfadesinin Düzenlenmesi [63].

2.2.3. Monoamin oksidaz a Enziminin Yapısı

Monoamin oksidaz a (MAO-A) inhibitörlerinin antidepresan olarak kullanılması nedeniyle MAO-A'nın yapısı iyi bilinmektedir. MAO-A, bir dizi diğer flavoprotein oksidaz, bir substrat bağlama bölgesi ve bir zar-bağlama bölgesi arasında korunan bir FAD-bağlanma bölgesinden oluşur. MAO A ve MAO B'nin substrat bağlama bölgeleri, ağırlıklı olarak aromatik ve alifatik kalıntılarla kaplı olup esas olarak hidrofobiktir [64]. MAO-A enzimi, yaklaşık 100 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir ve birbirinin aynısı iki alt birimden oluşmaktadır [67]. İnsan MAO-A proteini tek bir monomer şeklinde kristalize olurken sıçan MAO-A proteini bir dimer şeklinde kristalize olur. İnsan ve sıçan MAO-A proteinleri her iki oyuğun girişlerinde protein döngüleri olan tek substrat bağlama bölgelerine sahiptirler. İnsan MAO-A'nın boşluk boyutu 550 \AA^3 iken, sıçan enzimi biraz daha küçük bir aktif alan boşluğuna (450 \AA^3) sahiptir [69].



Şekil 2.3. İnsan MAO-A enziminin monomerik biriminin şerit diyagramı. Kovalent flavin kısmı sarı renkte bir top ve çubuk modelinde gösterilmiştir. Flavin bağlama alanı mavi, substrat alanı kırmızı ve membrana bağlanma alanı yeşil renkte gösterilmiştir [68].

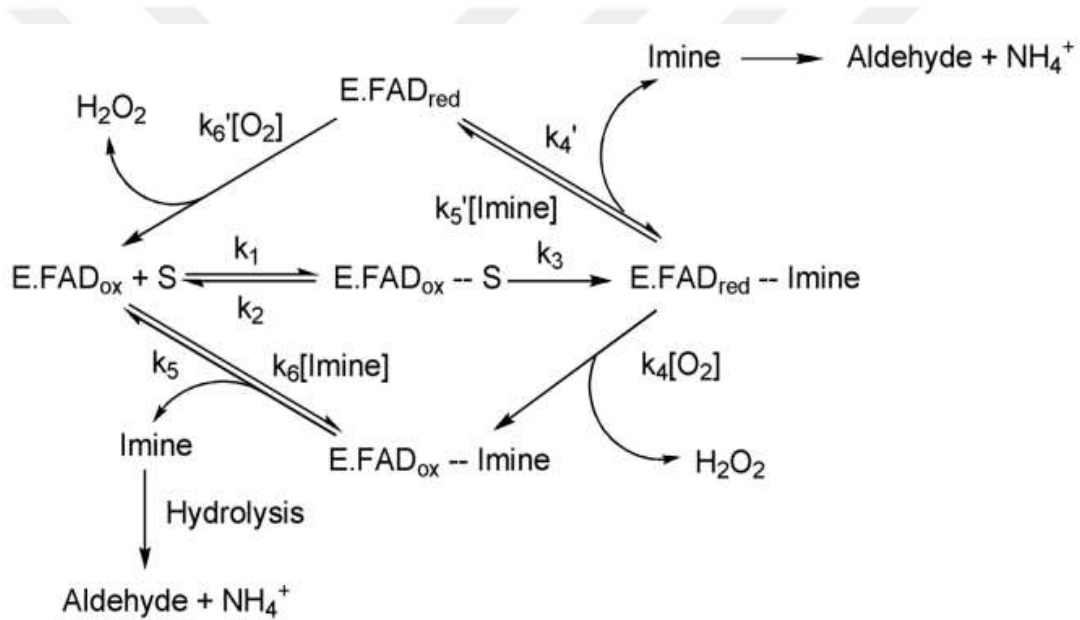


Şekil 2.4. Sıçan MAO-A enziminin dimer yapısı. FAD ve klorglyline, sırasıyla sarı ve kırmızı renklerle boşluk doldurma modeli ile çizilir. N ve C harfleri sırasıyla amino ve karboksil terminallerini temsil eder. İki molekülün C terminali farklı yapılar sergiler [70].

2.2.4. Monoamin oksidaz a Enziminin Fonksiyonu

Santral ve periferik sinir sisteminde intranöronal MAO-A enzimi nöronları ekzojen aminlerden korur ve bir nöronda sentezlenen amin seviyelerini düzenler [67].

MAO-A, temel substratları -5HT, NE ve DA'nın merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonu için gerekli nörotransmitterlerdir ve seviyeleri kısmen MAO-A tarafından düzenlenir. MAO-A'nın aktive ettiği sinyal yolları duygudurum, duygu, motor, algılama ve bilişsel işlevleri modüle eder. Anormal MAO-A aktivitesi, psikiyatrik işlev bozukluğu ile ilişkilidir, gen ifadesinin artışı veya azalışının düzenlenmesi duygusal ve davranış fenotiplerini 5-HT ve NE'nin yükseltilmiş veya azaltılmış oksidasyonu yoluyla etkiler [63].



Şekil 2.5. Monoaminlerin Genel Reaksiyon Şeması [68].

2.2.5. Monoamin oksidaz a ve Nörodegeneratif Hastalıklar

Yapılan bir çalışmada MAO-A genindeki sessiz bir mutasyonun, Hollanda'da incelenen büyük bir ailede hafif düzeyde mental retardasyon sendromu ve etkilenen erkeklerde agresif davranış ile ilişkili olduğu bulunmuştur [71,72].

Ooi ve ark. yaptıkları çalışmada Huntington hastalarında MOA-A enziminin aktivitesinin arttığını ve bu artış ile birlikte sinir hücrelerinde oksidatif strese duyarlılığın artarak sinir hücrelerinin canlılığının bozulduğunu görmüşlerdir [73]. MAO-A geninin Alzheimer hastalığındaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada 62 Alzheimer hastası ve 61 normal kontrol olmak üzere 246 kortikal beyin örneğinde MAO-A ve MAO-B'nin haberci RNA (mRNA) ekspresyon

düzeyleri araştırılmış ve hastaların beyin dokusunda hem *MAO-A* ($P = 0.001$) hem de *MAO-B* ($P = 0.002$) genlerinin mRNA'larının ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır [74].

2.2.6. Monoamin oksidaz a ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda şizofreni, depresyon, anksiyete ve otizm spektrum bozukluğu gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta anormal MAO-A aktivitesi bildirilmiştir.

Araştırmalar, MAO-A'nın insan davranış ve fizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Geri döndürülebilir MAO-A inhibitörleri, moklobemid [4-kloro-N-(2-morfolin-4-iletıl) benzamid] ve befloksaseton ((5R)-5-(metoksımetıl)-3-[4-[(3R)-4,4,4-trıfloro-3-hidroksıl-butoksı]-fenıl]-1,3-oksazolidın-2-on), depresyon ve anksiyete bozuklukları için terapötik maddeler olarak kullanılır [63].

MAO-A'nın anormal davranışlar ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilen ve çalışmaların odak noktası olan dört fonksiyonel polimorfizmi bulunmaktadır. Bunlar:

- ❖ MAO-A- (CA) n, intron 2'de bir dinükleotid tekrar polimorfizmi
- ❖ Ekzon 1 yakınında, 23 baz çifti (bp) değişken tandem tekrarlar (VNTR) bölgesi
- ❖ İki kısıtlama fragmanı uzunluk polimorfizmleri (RFLP), Rnu4HI ve EcoRV
- ❖ MAO-A-uVNTR, MAO-A transkripsiyon başlatma bölgesinin 1.2 kb akış aşağısında yer alan 30 bp VNTR polimorfizmidir [75].

Zhang JX ve ark. majör depresyon hastası ile yaptıkları çalışmada kadın majör depresyon hastası bireylerde kontrol grubuna kıyasla MAO-A'nın MAOA VNTR allel frekansının arttığını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada MAO-A'nın MAOA VNTR allelinin kadınlarda korku sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [76]. Meyer JH ve ark. yaptıkları çalışmada majör depresyon hastalarının beyinlerinde MAO-A'nın spesifik dağılım hacmini ölçmüşler ve hastaların beyinlerinde MAO-A'nın spesifik dağılım hacminin arttığını göstermişlerdir [77].

Liu Z ve ark. yaptıkları çalışmada *MAO-A* geninin rs1137070 polimorfizminin majör depresyon ve şizofreni ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [78].

Hu MC ve ark. yaptıkları çalışmada *monoamin oksidaz a* geninin MAOA-uVNTR polimorfizminin alkolizm ve bipolar bozukluk için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [79].

Yapılan bir başka çalışmada ise, borderline kişilik bozukluğunda MAO-A'nın MAO-A VT polimorfizminin artmış olması, borderline kişilik bozukluğu semptomları, intihar davranışı ve nörokognitif bozukluk gibi borderline kişilik bozukluğunun birden fazla şiddetli göstergesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [80].

Kim ve ark. yaptıkları çalışmada *MAO-A* geninin üç SNP'si [rs6323 (Arg294Arg), rs1137070 (Asp470Asp) ve rs3027407 (30-çevrilmemiş bölge)] şizofreni fenotipi ile ilişkisini

araştırmışlar ve incelenen üç SNP'nin, erkek ve kadın şizofreni ile bir ilişkisinin olmadığını saptamışlardır ($p < 0.05$) [81].

Hung ve ark. yaptıkları çalışmada *MAO-A* geninin *MAO-A-uVNTR* polimorfizminin kadın ve erkeklerde görülen intihar davranışı ile ilişkisini incelemişler ve her iki cinsiyette de bu polimorfizmin intihar davranışı ile ilişkisinin olmadığını saptamışlardır. Ayrıca, aynı çalışmada intihar davranışı olan ve olmayan psikiyatrik hastalar arasındaki allelik dağılımda bir fark bulunamamıştır [82].

Bu gözlemler, *MAOA* geninin yapısal veya düzenleyici sekanslarındaki farklılıkların insanlardaki davranışsal veya fizyolojik değişkenlikle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.2.7. Monoamin oksidaz a ve Agresif Davranış

Çocuklukta kötü muameleyle maruz kalan çocukların düşük transkripsiyonel aktiviteye sahip *MAO-A* polimorfizmine sahip olanlarının, ergenlik dönemindeki sosyal davranışlarını etkilediği gösterilmiştir [63]. Bununla birlikte Caspi ve ark. yaptıkları çalışmada *MAO-A* geninin işlevsel bir polimorfizminin çocuklukta görülen kötü muamelenin etkisini hafiflettiğini saptamışlardır [83]. Alia-Klein ve ark. yaptıkları çalışmada erkeklerde antisosyal özellikler ve şiddet fenotipinin beyindeki *MAO-A*'nın katalitik aktivitesi ile ters ilişkili olduğunu bulmuşlardır [84]. Gorodetsky ve ark. *MAO-A* geninin *MAOA-LPR* polimorfizminin yüksek aktivite gösterdiği bireylerde agresif davranışların düşük aktivite gösterdiği bireylere kıyasla daha fazla olduğunu göstermişlerdir [85].

MAO-A geni susturulmuş transgenik farelerle yapılan çalışmalar da insanlar ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir. Yapılan bir çalışmada *MAO-A* geni susturulmuş transgenik farelerin yetişkin erkeklerinde saldırganlığın artması gibi davranışsal değişiklikler görülmüştür [86].

Scott ve ark. yaptıkları çalışmada *MAO-A* geni susturulmuş farelerde serotonin ve nörepinefrin seviyelerinin yükseldiğini ve bu farelerde saldırgan davranışların olduğunu gözlemlemişlerdir [87]. Godar ve ark. yaptıkları çalışmada ise *MAO-A* geni susturulmuş farelerin çevresel uyaranlara ve düşmanlarına karşı verdikleri tepkilerin azaldığını gözlemlemişlerdir [88]. Yapılan bir başka çalışmada ise yavru ve yetişkin farelerin beyinlerinde *MAO-A* susturulduğunda serotonin ve nörepinefrin miktarlarının arttığı ayrıca yetişkin farelerde saldırganlığı da içeren çeşitli davranış bozuklukları olduğu görülmüştür [89].

2.3. Katekol-o-metiltransferaz (COMT)

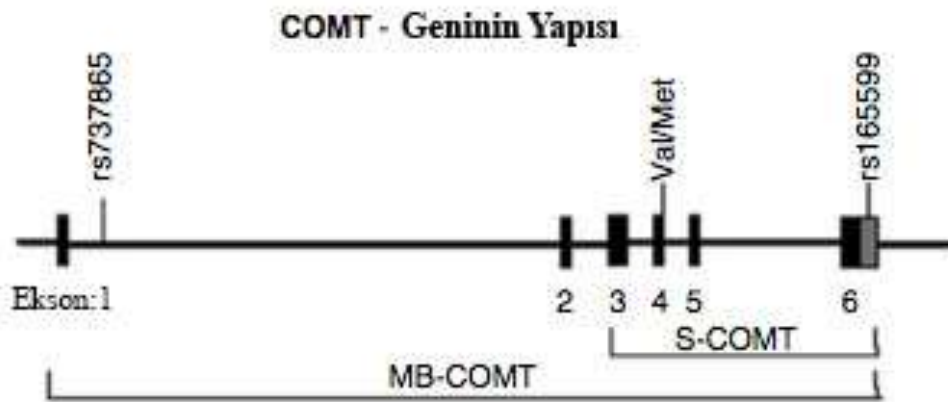
Dopamin dahil olmak üzere birçok katekolaminin degradasyonunda önemli rol oynayan katekol-o-metiltransferaz (COMT) enzimi 1950'lerde keşfedilmiştir. S-COMT ve MB-COMT olmak üzere iki ana COMT protein izoformu bilinmektedir. Çoğu dokuda, çözünebilir bir sitoplazmik (S-COMT) izoformu bulunurken beyinde, daha uzun bir zar-bağlı (MB-COMT) izoformu bulunmaktadır [5].

2.3.1. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Geni

Katekol-O-metil transferaz (COMT) geni 27.22kb uzunluğundadır ve 22 numaralı kromozomun 22q11 bölgesinde lokalizedir. *COMT* geni, psikoz ve duygudurum bozukluğu için önemli olan kromozomal bir bölgededir ve gen içindeki yaygın bir polimorfizm enzimin aktivitesini değiştirir [5].

COMT geninin Val158Met polimorfizmi, birçok zihinsel bozukluğun patogenezinin temelini oluşturan işlevsel, kolayca saptanabilir ve önemli ölçüde katekolamin metabolizmasıyla ilişkilidir [90].

COMT geninin ifadesi, iki farklı promoter tarafından kontrol edilir. Biri, çözünebilir izoformu (S-COMT) üreten kısa mRNA (insanda 1.3 kb ve sıçanda 1.6 kb) ile sonuçlanır. Diğeri ise, uzun mRNA'yı (insanda 1.5 kb ve sıçanda 1.9 kb) kodlayarak hem çözünebilir hem de membrana bağlı izoformu (MB-COMT) üretmektedir [91].



Şekil 2.6. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Geninin Yapısı [5].

2.3.2. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Enzimi

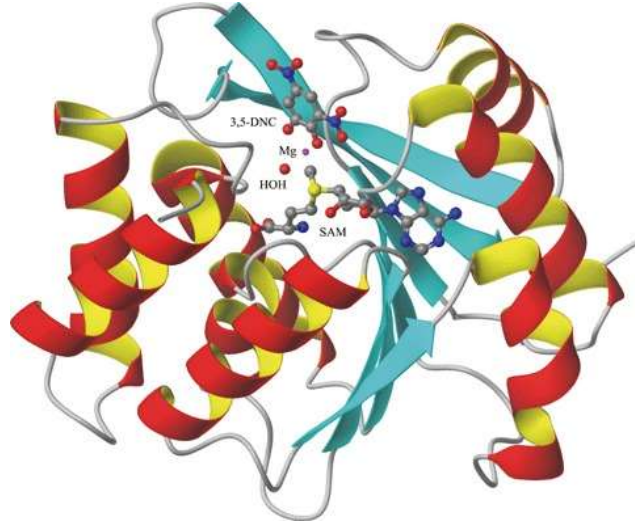
COMT enzimi, bir metil grubunu S-adenosilmethioninden 3,4-dihidroksibenzen grubuna (katekol) hareket ettirerek dopamin ve diğer katekolaminleri indirgemektedir [92].

2.3.2.1. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Enziminin Yapısı

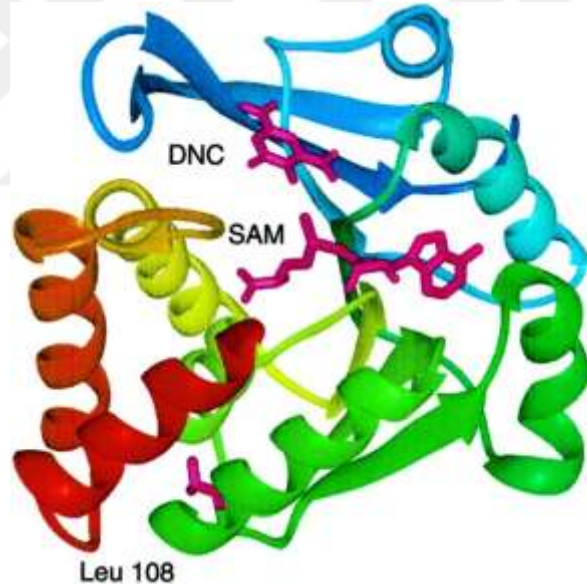
Hem sıçan hem de insan S-COMT enzimleri 221 amino asit içerir ve moleküler kütleleri sırasıyla 24.8 ve 24.4 kDa'dır. İnsan S-COMT enzimi, sıçan S-COMT enzimiyle %81 özdeştir. Sıçan MB-COMT enzimi ek olarak 43 ek amino asit içerirken, insan MB-COMT enzimi 50 ek amino asit içerir. Sıçan ve insan MB-COMT enziminin moleküler kütleleri sırasıyla 29.6 ve 30.0 kDa'dır. Bu ekstra amino asitlerden 17 (sıçan) ve 20 (insan), hidrofobik membran çapası olarak işlev görür. MB-COMT molekülünün geri kalan kısmı, hücre içi zarların sitoplazmik tarafında süspanse edilir.

Sıçan S-COMT enzimi 1.7 ila 2.0-Å çözünürlükte kristalleşir.

COMT, merkezi karışık β -yaprağın etrafına sekiz-heliks içeren bir α/β katlanmış yapıya sahiptir. COMT'un aktif bölgesi, S-adenosil-L-metionin- (AdoMet) bağlayıcı etki alanından ve gerçek katalitik bölgeden oluşur. AdoMet alanının bağlanma motifi birçok nükleotid bağlama proteininin ortak bir özelliği olan Rossman katına benzer. Birkaç karakterize edilen metil transferazların kristal yapıları, AdoMet bağlayıcı bölgelerinde çarpıcı şekilde benzerdir [91].



Şekil 2.7. COMT'un Üç Boyutlu Yapısının Şematik Gösterimi. S-Adenosil-1-Methionin Ko-Substrat (SAM), İnhibitör 3,5-Dinitrokatekol (3,5-Dnc), Magnezyum İyonu Ve Koordineli Su Molekülleri Tasvir Edilmiştir [93].



ŞEKİL 2.8. S-Adenosilmetionin (SAM) İle Sıçan S-katekol-o-metiltransferaz (S-COMT) 'ın Kristal Proteini Temsil Etmek İçin Kullanılan Renkler, Farklı Yapısal Elemanları Göstermektedir [94].

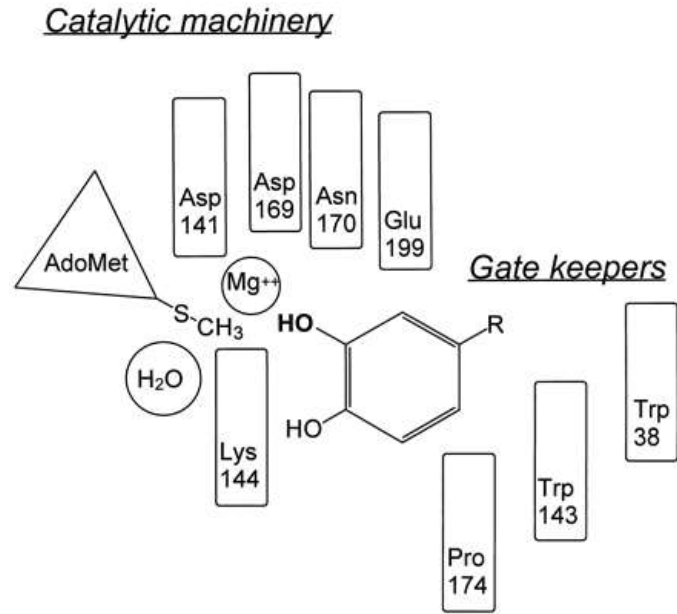
2.3.2.2. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Enziminin Fonksiyonu

Katekol O-metiltransferaz (COMT), bir metil grubunun S-adenosil-L-metionin'den dopamine transferini katalize ederek, salgılandıktan sonra dopamini inaktive eden mekanizmalardan biri olan 3-metoksitiramin üretmektedir [91, 95].

Katalitik bölge, substrat, su ve Mg^{2+} 'in bağlanması ve O-metilasyon katalizörü için önemli birkaç amino asitle oluşturulmuştur. AdoMet bağlandıktan sonra COMT'a bağlanan Mg_{21} , katekol substratının hidroksil gruplarını daha kolay iyonlaşabilir hale dönüştürür. Substratın hidroksil gruplarından birinin yakınında COMT'ta, bu hidroksilden protonu kabul eden bir lizin kalıntısı (Lys144) vardır ve daha sonra AdoMet'teki metil grup hidroksil grubuna aktarılır. Lizin, bu bazla katalize edilmiş nükleofilik reaksiyonda genel bir katalitik baz olarak işlev görür. Mg^{2+} , bir asparagine (Asn170), iki katekol hidroksiline ve bir su molekülüne, iki aspartik asit kalıntısına (Asp141 ve Asp169) oktahedral koordinasyonda bulunur.

COMT, AdoMet'in metil grubunun katekol substratının hidroksil gruplarından birine Mg^{2+} 'in varlığında transferini katalize eder. 39-hidroksilin metilasyonu, daha sonra tartışılan nedenlerden ötürü 49-hidroksilinkinden çok daha yaygındır. O-metilasyon tepkimesinin mekanizması ve kinetiği, çoğunlukla sıçan karaciğeri ve sıçan veya insan beyni ve son zamanlarda rekombinant enzimlerin kullanımı ile çeşitli kaynaklardan kısmen saflaştırılmış enzim preparatları kullanılarak incelenmiştir. Reaksiyonun stereokimyasal seyri, metil transferinin, sıkı bir S_N2 benzeri geçiş durumunda AdoMet'in metil karbonu üzerindeki katekol substratının hidroksil gruplarından birinin doğrudan bir nükleofilik saldırı yoluyla ilerlediğini göstermiştir.

AdoMet bağlanacak ilk substrattır ve S-adenosil homosistein, enzimden ayrılan son üründür. Bununla birlikte, S-COMT'un kristal yapısı çözüldüğünden, kinetik çalışmaların pek çok farklı substrat ile rekombinant S-COMT ve MB-COMT'u kapsayacak şekilde genişletilmesi mümkündür [91].



Şekil 2.9. Gerekli Amino Asitler (Dikdörtgen Kutular), Mg²⁺ + Ve Su Molekülü, Adomet Ve Katekol Substrat İle Gösteren COMT'un Katalitik Site Şematik Görünümü. Amino Asitler Arasında, Genel Bir Katalitik Baz Olarak Hareket Eden "Geçitler" Ve Katalitik Amino Asitler, Özellikle Lys144 Vardır. Metillenmiş Aktif Hidroksil, Koyu Olarak Gösterilmektedir [91].

2.3.3. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar

COMT geni psikoz ve duygudurum bozukluğu için önemli olan kromozomal bir bölgede bulunmaktadır. Ayrıca *COMT* geninin bulunduğu 22q11 kromozomal bölgesi, velokardiyofasiyal sendrom (VCFS) olan çoğu bireyde bulunan mikrodelyasyonlarla ve kromozom 22q11 delesyon sendromu (22q11DS) olarak adlandırılan klinik sendromlar ile ilgilidir [5]. Yapılan çalışmalarda 22q11DS'li çocuklarda anksiyete, duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve dikkat eksikliği bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların görülmesinin artış olduğu bildirilmiştir [96, 97]. Ek olarak, Papolos ve ark. yaptıkları çalışmada 22q11.2DS'li bir grup çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk görülme oranının bir hayli yüksek (%47) olduğunu görmüşlerdir [98]. Murphy ve ark. yaptıkları çalışmada velokardiyofasiyal sendromlu bireylerde düşük aktiviteli *COMT* allelinin şizofreni ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır [96]. Bununla birlikte, 26 erişkin 22q11.2DS ile yapılan daha küçük bir çalışmada, *COMT* genotipinin nörobilişsel performans üzerindeki anlamlı bir etkisi bulunmamıştır [100].

22q11DS'li bireylerde görülen psikozlara ek olarak, aynı kromozomal bölgede meydana gelen 22q11.2 duplikasyon sendromu (22q11.2DupS)'nda da öğrenme güçlükleri, psikomotor gelişim geriliği, gelişim geriliği ve kas hipotonisi gibi çeşitli sağlık sorunları görülmektedir [101]. Wenger ve ark. yaptıkları çalışmada 22q11.2DupS olan çocuklarda otizm spektrum bozukluğunun görülme oranının önemli ölçüde arttığını görmüşlerdir [102]. Rees ve ark. yaptıkları

çalışmada 22q11.2DupS'nin yaygınlığının şizofreni vakalarında genel popülasyona kıyasla daha az olduğunu ve bu nedenlerle 22q11.2DupS'nin şizofreni için koruyucu bir mutasyon olabileceğini bulmuşlardır [103].

COMT geninin kodon 108 (çözünür)/158 (zar bağlı) metiyonin yerine valin değişimi, insan popülasyonlarında yaygın bir polimorfizmdir ve *COMT* enzim aktivitesini çarpıcı bir şekilde etkiler. Normal vücut ısısında, met allel varyantı val allelinin enzim aktivitesinin dörtte birine sahiptir [104,105].

Prefrontal dopamin nörotransmisyonundaki *COMT*'nin potansiyel önemi nedeniyle, bu yaygın fonksiyonel polimorfizm, dopamin seviyelerinin değişiminin nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisi incelenmiştir [105-109].

Shifman ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin Val/Met polimorfizmi (SNP rs165688-rs4680) polimorfizmlerinin şizofreni hastalarında arttığını bulmuşlardır [110]. Wang Y ve ark yaptıkları çalışmada *COMT* geninin Val158Met polimorfizminin Val/Val genotipini taşıyan olgularda prefrontal kortekste dopamin metabolizmasını etkileyerek şizofreninin negatif semptomlarının daha şiddetli olmasına neden olduğunu görmüşlerdir [111]. Park ve ark *COMT*-L alleli taşıyan şizofreni hastalarının *COMT*-HH aleli taşıyan normal kontrollere göre 4 kat daha yüksek oranda aile öyküsüne sahip olduklarını bildirmişlerdir [112]. Kunugi ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin Val158Met polimorfizminin şizofreni, bipolar bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklara yatkınlığı etkilediği bulmuşlardır [113]. Rothe ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin Val/Val polimorfizmini kadınlarda panik atak ile ilişkilendirmişlerdir [114]. *COMT* enzim aktivitesinin, prefrontal kortekste dopamin regülasyonu ile özellikle ilgili olduğu düşünüldüğünde, *COMT* geni şizofreni duyarlılığı için de önemli bir aday genidir [115]. Gerçekten de yakın zamandaki kanıtlar, *COMT* genotipinin hem şizofreni riskinde hem de prefrontal korteksi (yani dikkat, çalışma belleği ve yönetici işlevleri) bağımlı olduğu bilinen bilişsel yeteneklerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [116,117]. Bilder ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin Val (158) Met polimorfizminin şizofrenide nörobilişsel işlevi etkilediğini bulmuşlardır [118]. Ek olarak, yapılan çalışmalarda *COMT* genotipinin anoreksiya nervroza, bipolar bozukluk, narkolepsi, eroin bağımlılığı ve erken başlangıçlı alkolizm gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklar ve bağımlılıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [119-123].

2.3.4. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) ve Nörodegeneratif hastalıklar

Literatürde *COMT* geninin Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Borroni ve ark. yaptıkları çalışmada s737865, rs737864, intron 1 C2754delC ve Valin/Metiyonin (rs4680) polimorfizmlerinin Alzheimer

hastalığı ile ilişki olduğunu bulmuşlardır [124]. Yan ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin Val158Met polimorfizminin genel popülasyonda ve Kafkasya popülasyonunda Alzheimer hastalığı ile ilişkili olmadığını ancak, Asya popülasyonunda Alzheimer riskini azalttığını saptamışlardır [125]. Lee ve ark. yaptıkları çalışmada Asya popülasyonunda *COMT* geninin Val158Met polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır [126]. Xu ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin Val158Met polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı riski arasında pozitif bir ilişki bulunmamıştır [127]. Kunugi ve ark. yaptıkları çalışmada homozigot COMTL varyantının Japon popülasyonunda Parkinson hastalığı için genetik bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [128]. Kafkas ve Çin popülasyonlarında yapılan çalışmalarda ise *COMT* gen polimorfizmi ve Parkinson hastalığı arasında herhangi bir ilişki olmadığı görülmüştür [129,130].

de Diego-Balaguer ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin çeşitli polimorfizmlerinin Huntington hastalığı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [131]. Vinther-Jensen ve arkadaşları *COMT* ve *MAO-A* gen polimorfizmlerinin Huntington hastalığının davranışsal semptomları veya bilişsel bozuklukları ilişkili olduğunu bulmuşlardır [132]. Bu bulguların tam tersi sonuç elde edilen bir başka çalışmada ise, *COMT* geninin rs4608 polimorfizminin Huntington hastalığı ilişkili olmadığı bulunmuştur [133].

2.3.5. Katekol-o-metiltransferaz (*COMT*) ve Agresif Davranış

COMT'un saldırganlıktaki rolünü ilk olarak Kuperman ve ark. hiperaktif çocuklar ile yaptıkları çalışmada *COMT* geninin aktivitesi ile agresif davranış arasında bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir [134]. Albaugh ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin düşük aktiviteli Met alelinin en az bir kopyasını taşıyan gençlerde Val-Val alleli taşıyanlara kıyasla çeşitli saldırganlık ölçeklerinden daha yüksek puan aldıklarını bildirmişlerdir [135]. Han ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* genotipleri arasında homozigot Met/Met genotipine sahip olan bireylerin, diğer insanlara karşı fiziksel saldırganlığı ölçen testlerde en yüksek puanları aldığını bulmuşlardır [136]. Ayrıca Val158Met'i intihar davranışında araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Kai ve ark. yaptıkları çalışmada Val158Met'in polimorfizminin intihar davranışı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [137]. Yapılan bir başka çalışmada düşük aktiviteli *COMT* alleli için homozigot olan şizofreni hastalarının, yüksek aktiviteli *COMT* aleli için homozigot olan şizofreni hastalarına kıyasla daha fazla şiddet davranışı sergilediği görülmüştür [138]. Strous ve ark. yaptıkları çalışmada düşük aktiviteli *COMT* aleli taşıyan şizofreni hastalarında antisosyal davranış ve saldırgan davranışlar gösterdiğini rapor etmişlerdir [139].

Hayvan modelleri, saldırgan davranışta *COMT* geninin rolünü doğrular niteliktedir. Gogos ve ark. yaptıkları çalışmada *COMT* geninin bir kopyasından yoksun olan erkek farelerin

birbirlerine karşı şiddet davranışı sergiledikleri görülmüştür [140].



3. MATERYAL Ve YÖNTEM

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

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Sıçanlar

Çalışmada 21 adet *Wistar albino* cinsi dişi sıçan kullanılmıştır (Şekil 3.1). Sıçanlar Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.



Şekil 3.1. Deneylerde Kullanılan Sıçanlar

3.1.2. Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kitler

Çalışmada kullanılan sarf malzemeler ve kitler kullanıldıkları deney basamaklarına göre sınıflandırılmış ve aşağıdaki tablolar ile gösterilmiştir (Tablo 3.1, Tablo 3.2.).

Tablo 3.1. Kullanılan Sarf Malzemeler

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

Tablo 3.2. Kullanılan Kitler

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

3.1.3. Gen Ekspresyon Primer Problemleri

Gen ekspresyon analizi için gen ekspresyon (ThermoFisher Taqman) primer problemleri kullanılmıştır. Endojen kontrol olarak ise Aktin-Beta kullanılmıştır.

3.1.4. Kullanılan Cihazlar

Çalışmada kullanılan cihazlar kullanıldıkları deney basamaklarına göre sınıflandırılmış ve aşağıdaki tablo ile gösterilmiştir (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Kullanılan Cihazlar

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

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Sıçanlara Radyofrekans Radyasyonu Uygulaması

Bu çalışmada, 1800 MHz'lik sinyal üretici olarak 1750 MHz ile 1850 MHz frekans aralığında 0-2W maksimum çıkış gücü ile 2 RF çıkış ucu bulunan Everest GSM Simülatör 1800CW2 modeli kullanılmıştır. GSM simülatör 217 Hz modülasyonunda, sürekli veya kesikli dalga yayabilmektedir. Sıçanlara 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 3.2).



Şekil 3.2. Sıçanlara RF Radyasyonu Uygulaması

Çalışmada deney, sham ve kontrol olmak üzere üç grup bulunmaktadır. Her grupta 7 ve toplamda 21 sıçan çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki deneklere hiçbir işlem yapılmamış ve deney sonunda denekler sakrifiye edilmiştir. Sham grubundaki denekler, 8 hafta boyunca, günde 2 saat elektrik alan uygulanmaksızın elektrik alan cihazı içinde bekletilmiştir. Deney grubu 8 hafta boyunca, günde 2 saat 1800 MHz elektrik alana maruz bırakılmış ve ardından sakrifiye edilmiştir.

3.2.2. Sıçanların Sakrifiye Edilmesi ve Beyin Dokusunun Çıkarılması

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

3.2.3. Total RNA İzolasyonu

Elde edilen beyin dokusu bistüri yardımıyla buz aküsü üzerinde ön homojenizasyon

yapıldıktan sonra RNA izolasyonu RNA mini kit yardımıyla yapılmıştır ve aşağıdaki aşamalar gerçekleştirilmiştir;

1. 150 mg doku örneği 1,5µL'lik RNase free ependorf tüplerine aktarılmıştır.
2. RNase free pipet uçları kullanılarak 30mg doku örneğine 0,6ml olacak şekilde taze lysis buffer hazırlanmıştır. 1ml lysis buffer için 10µL 2-mercaptoetanol eklenmiştir.
3. Yaklaşık 1dk maksimum hızda homojenizatör yardımıyla homojenize edilmiştir.
4. ~2,600g x 5dk oda ısısında santrifüj yapılmış ve süpernatant yeni tüpe aktarılmıştır.
5. Total hacim kadar 70%'lik etanol eklenmiş ve vorteks yapılmıştır.
6. 700µL örnek spin kolona aktarılmış ve 12,000g x15dk oda ısısında santrifüj yapılmıştır.
7. Tüpte biriken sıvı dökülmüş ve kolon yeniden aynı tüpe yerleştirilmiştir.
8. Bu aşama birkaç kez tekrarlanmıştır.
9. 700 µL Wash Buffer I eklenmiş ve 12,000g x 15 saniye oda ısısında santrifüj edildi. Spin kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
10. 500 µL Wash Buffer II eklenmiş ve 12,000g x 15 saniye oda ısısında santrifüj edilmiştir.
11. Tüpte biriken sıvı atılmış ve kolon aynı tüpe yerleştirilmiştir. Bu aşama birkaç kez tekrarlanmıştır.
12. RNA bağlı kolonun tamamen kuruması için 12,000g x 1dk oda ısısında santrifüj yapılmıştır.
13. Spin kolon RNase içermeyen toplama tüplerine yerleştirilmiş ve 100 µL RNase içermeyen moleküler su eklenmiş ve oda ısısında 1dk inkübe edilmiştir.
14. 12,000gx2dk oda ısısında santrifüj edilmiştir.
15. Elde edilen RNA örneği -20°C'de saklanmıştır.

3.2.4. Total RNA'dan cDNA Eldesi

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

Çalışmada uygulanan cDNA protokolü aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Her 20-µL'lik reaksiyon için Tablo 3.4'deki hacimler dikkate alınarak reaksiyon miktarına göre 2X RT master mix hazırlanmıştır.

Tablo 3.4. cDNA Reaksiyon Bileşenleri

Bileşenler	Hacim/Reaksiyon (μ L)	
	RNase İnhibitör İçeren Kit	RNase İnhibitör İçermeyen Kit
10X RT Buffer	2.0 μ l	2.0 μ l
25X dNTP Mix (100nm)	0.8 μ l	0.8 μ l
10x RT Random Primers	2.0 μ l	2.0 μ l
MultiScribe™ Reverse Transcriptase	1.0 μ l	1.0 μ l
RNase İnhibitor	1.0 μ l	—
Nuclease-free H ₂ O	3.2 μ l	4.2 μ l
Total Reaksiyon	10.0 μ l	10.0 μ l

- 2) 2X RT master mix buz üzerine yerleştirilmiş ve yavaşça karıştırılmıştır.
- 3) Reaksiyon tüplerine 10 μ L RT master mix eklenmiştir.
- 4) Reaksiyon tüplerine 10 μ L RNA örneği eklenmiştir.
- 5) Hava kabarcıklarını ortadan kaldırmak için reaksiyon tüpleri santrifüj edilmiştir.
- 6) Reaksiyon tüpleri RT-PCR cihazına yerleştirilmiştir.
- 7) RT-PCR cihazı Tablo 3.5 de verilen sıcaklık ve sürelerle çalıştırılmıştır.

Tablo 3.5. cDNA PCR döngüsü

	Erime	Bağlanma	Uzama	Son Uzama
Sıcaklık ($^{\circ}$ C)	25	37	85	4
Zaman (dk)	10	120	5	∞

3.2.5. Real-Time PCR

Çalışmada uygulanan Real Time-PCR protokolü aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Her 20- μ L'lik reaksiyon için Tablo 3.6'da verilen tablodaki hacimler dikkate alınarak reaksiyon miktarına göre PCR reaksiyon mixi hazırlanmıştır.

Tablo 3.6. Real Time PCR Bileşenleri

PCR reaksiyon mix bileşenleri	Her 20- μ L'lik Reaksiyon için Hacim	
	Tek Tekrarlı Reaksiyon	Üç Tekrarlı Reaksiyon
20 \times TaqMan® Gene Expression Assay	1.0 μ l	1.0 μ l
2 \times TaqMan® Gene Expression Master Mix	10.0 μ l	10.0 μ l
cDNA Örnekleri	4.0 μ l	4.0 μ l
RNase-free H ₂ O	5.0 μ l	5.0 μ l

- 2) Hazırlanan mix'in karışması için reaksiyon tüpü santrifüj edilmiştir.
- 3) Hazırlanan PCR mix'i her kuyuda 16- μ L olacak şekilde 96'lık well plate'in kuyularına dağıtılmıştır.
- 4) Her kuyuya 4- μ L cDNA eklenmiştir.
- 5) Her kuyuya 4- μ L cDNA eklenmiştir.
- 6) Plate hava kabarcığı kalmaması için santrifüj edilmiştir.
- 7) Hazırlanan plate Real-Time PCR cihazına yerleştirilmiştir.
- 8) Real-Time PCR cihazı Tablo 3.7 de verilen sıcaklık ve sürelerle çalıştırılmıştır.

Tablo 3.7. Real Time PCR Döngüsü

Basamak	Urasil-DNA Glikozilaz İnkübasyonu	Ampli UP aktivasyonu (UDG)	Taq Gold, enzim PCR	40 Siklus	
				Bağlanma	Denatürasyon Anneling/ Uzama
Zaman (dk)	2	10	15	1	
Sıcaklık (°C)	50	95	95	60	

3.2.6. İstatistik Analiz

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. MAO-A ve COMT parametreleri için gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis testi ile test edilmiştir. İkili

karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum, maksimum, ortanca, %25-75 yüzdeler verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler frekans ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise verinin dağılım şekline bağlı olarak ortalama \pm standart sapma ya da ortanca değer [min.-max] cinsinden özetlenmiştir. Sayısal değişkenler bakımından üç grubun karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline bağlı olarak parametrik (Tek yönlü ANOVA) yöntem ya da non-parametrik yöntem kullanılmıştır [141].



4. Bulgular ve Tartışma

4.1. Bulgular

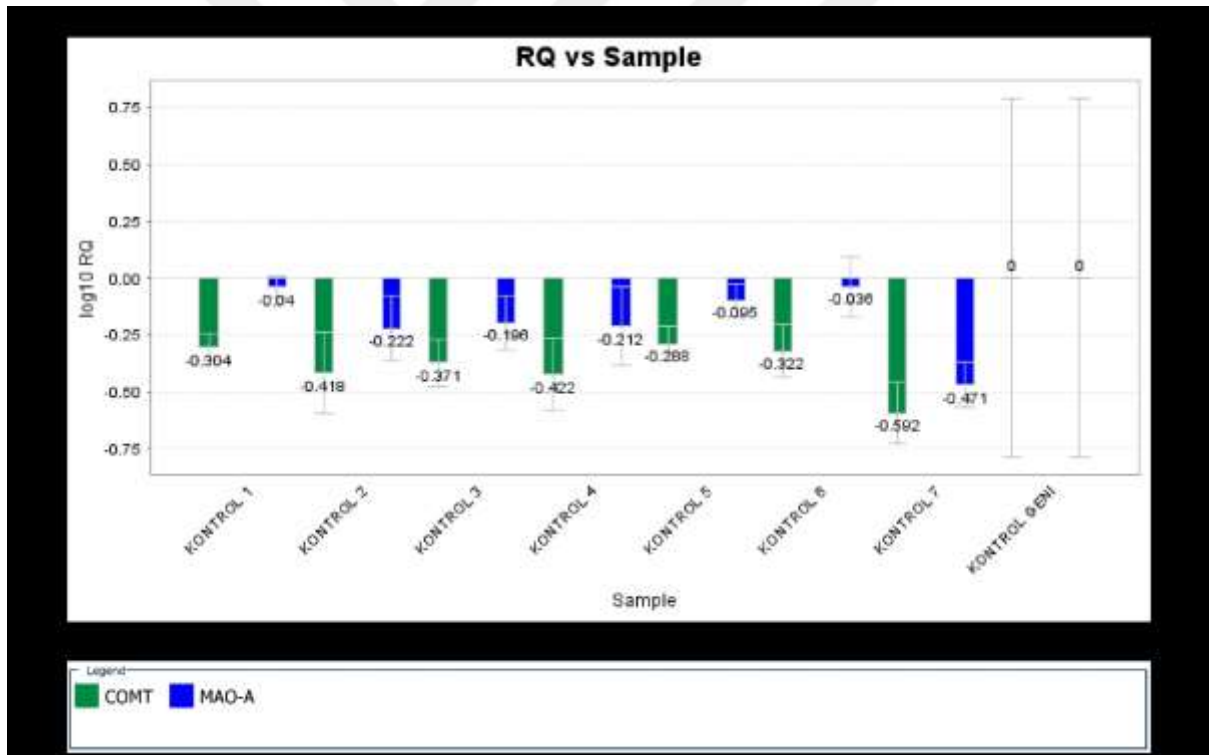
MAO-A ve *COMT* genleri açısından gruplar arasında farklılıklar incelendiğinde *COMT* geninin sentezi gruplar arasında anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$). Kontrol grubunun ortalama değerlerinin deney grubu ortalama değerlerine göre oldukça düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.002$). Ayrıca, deney grubu ortalama değerlerinin de Sham grubunun ortalama değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.025$).

1800 Mhz radyofrekans radyasyonuna maruz bırakılan sıçanların beyin dokularında Real-time PCR analizi sonucu elde edilen delta delta siklus eşiği ($\Delta\Delta Ct$) değerleri kontrol grubunda Şekil 4.1'de, sham grubunda şekil 4.2'de, deney grubunda ise şekil 4.3'de olduğu gibidir. *COMT* ve *MAO-A* genlerine ait $\Delta\Delta Ct$ değerlerinin gruplar ve bireyler arasındaki dağılımı Tablo 4.1 de verilmiştir.

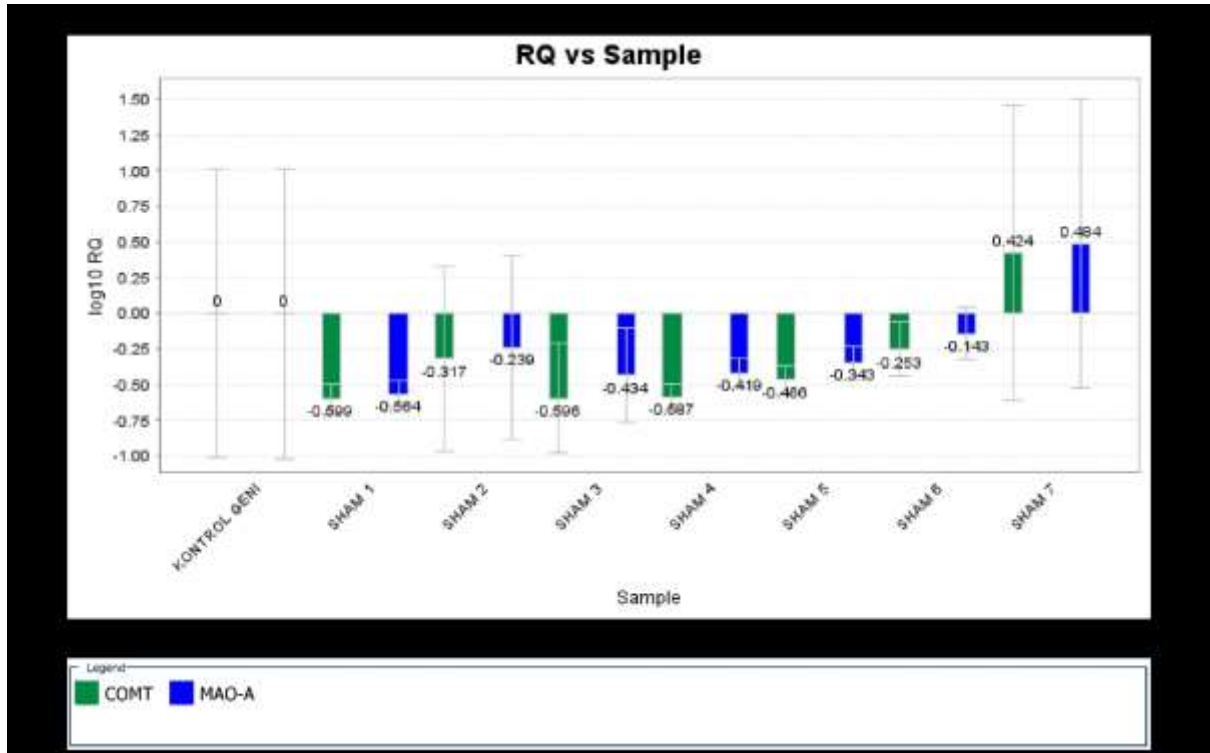
Tablo 4.1. 1800 Mhz radyofrekans radyasyonuna maruz bırakılan sıçanların beyin dokularında *MAO-A* ve *COMT* Genlerinin $\Delta\Delta Ct$ Değerlerinin Gruplar ve Bireyler Arasındaki Dağılımı.

Grup	Birey	<i>COMT</i>	<i>MAO-A</i>
Kontrol Grubu	Kontrol 1	-0.304	-0.04
	Kontrol 2	-0.418	-0.222
	Kontrol 3	-0.371	-0.196
	Kontrol 4	-0.422	-0.212
	Kontrol 5	-0.288	-0.095
	Kontrol 6	-0.322	-0.036
	Kontrol 7	-0.592	-0.471
Median [Min.-Max.]:		0,36* [0,22-0,44]	0,54 [0,29-0,78]
Sham Grubu	Sham 1	-0.599	-0.564
	Sham 2	-0.317	-0.239
	Sham 3	-0.596	-0.434
	Sham 4	-0.587	-0.419
	Sham 5	-0.466	-0.343
	Sham 6	-0.253	-0.143
	Sham 7	0.424	0.484

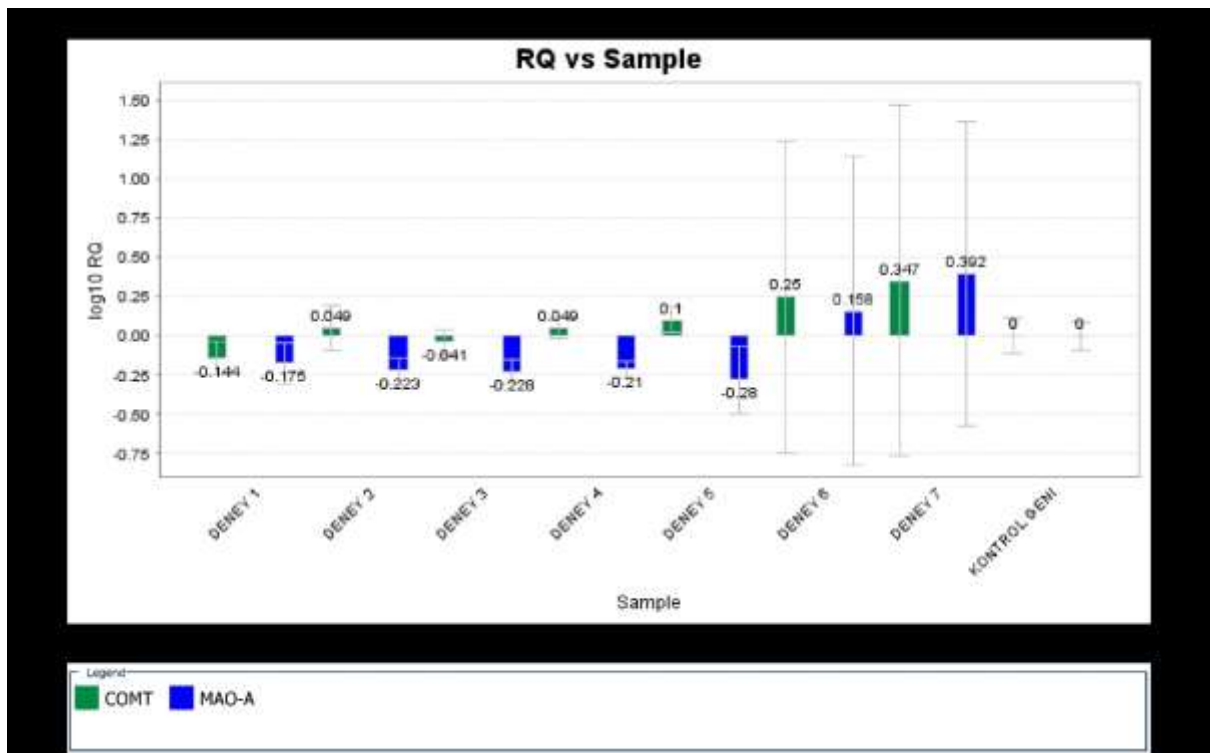
Median [Min.-Max.]:	0,34 [0,25-2,65]	0,45 [0,27-3,05]
Deney Grubu		
Deney 1	-0.144	-0.175
Deney 2	0.049	-0.223
Deney 3	-0.041	-0.228
Deney 4	0.049	-0.21
Deney 5	0.1	-0.28
Deney 6	0.25	0.158
Deney 7	0.347	0.392
Median [Min.-Max.]:	1,12 [0,72-2,22]	0,62 [0,52-2,47]



Şekil 4.1. 1800 Mhz Rafyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Kontrol Grubunun Beyin Dokusunda *COMT* ve *MAO-A* Genlerine Ait $\Delta\Delta CT$ Değerleri



Şekil 4.2. 1800 Mhz Rafyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Sham Grubunun Beyin Dokusunda *COMT* ve *MAO-A* Genlerine Ait $\Delta\Delta CT$ Değerleri

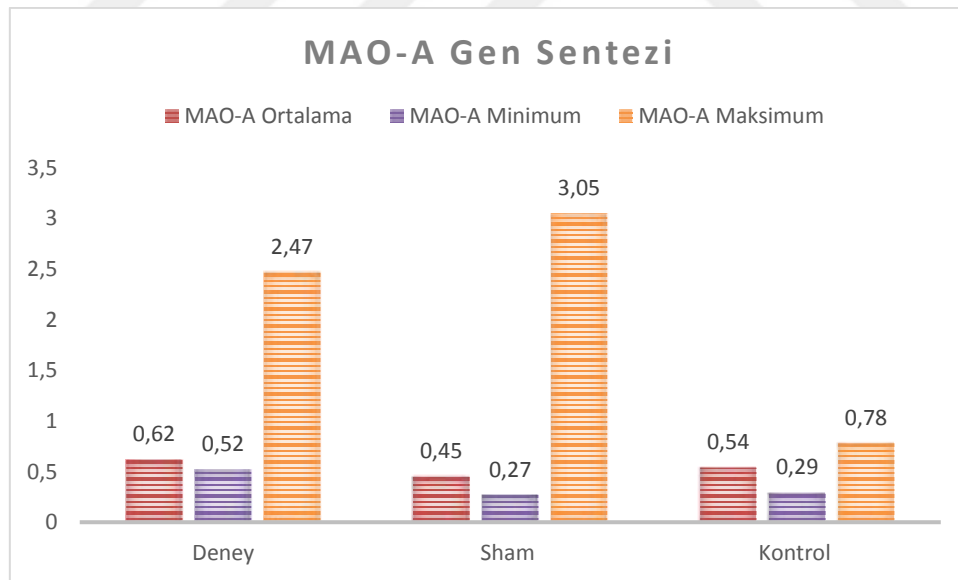


Şekil 4.3. 1800 Mhz Rafyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Deney Grubunun Beyin Dokusunda *COMT* ve *MAO-A* Genlerine Ait $\Delta\Delta CT$ Değerleri

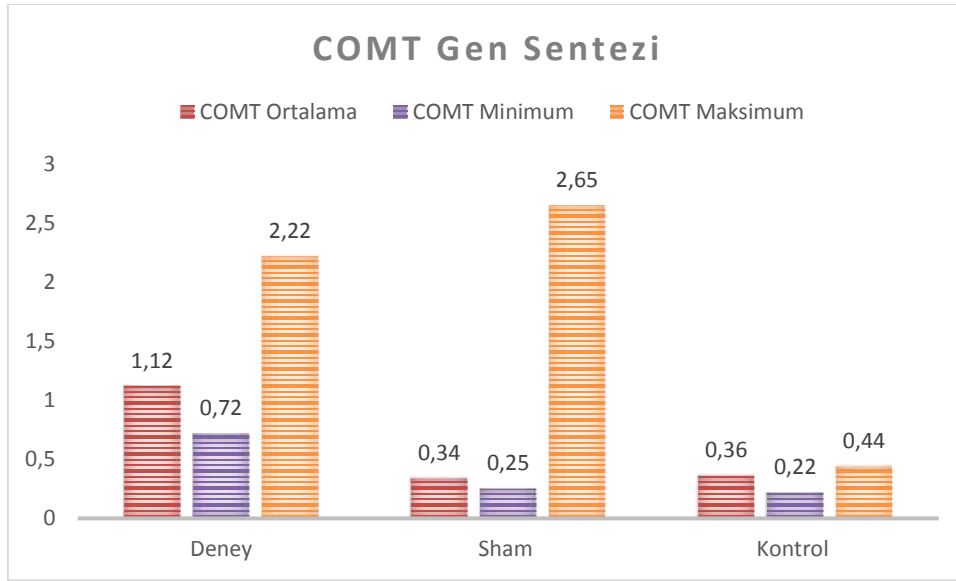
MAO-A geninin sentez değerlerinin kontrol grubunda; minimum: 0,29, maksimum: 0,78, ortalama: 0,54, sham grubunda; minimum: 0,27, maksimum: 3,05, ortalama: 0,45, deney grubunda ise; minimum: 0,52, maksimum: 2,47, ortalama: 0,62 olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.4). *COMT* geninin sentez düzeyinin ise kontrol grubunda; minimum: 0,22, maksimum: 0,44, ortalama: 0,36, sham grubunda; minimum: 0,25, maksimum: 2,65, ortalama: 0,34, deney grubunda; minimum: 0,72, maksimum: 2,22, ortalama: 1,12 olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.5, Tablo 4.2).

Tablo 4.2. *MAO-A* ve *COMT* Genlerinin İfade Değerlerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı.
*: Deney grubu ile olan farklılıkları, †: Sham grubu ile olan farklılıkları ifade etmektedir.

	Kontrol Grubu	Sham Grubu	Deney Grubu	P
	Median [Min.-Max.]	Median [Min.-Max.]	Median [Min.-Max.]	
COMT	0,36* [0,22-0,44]	0,34* [0,25-2,65]	1,12 [0,72-2,22]	0,006
MAO-A	0,54 [0,29-0,78]	0,45 [0,27-3,05]	0,62 [0,52-2,47]	0,297



Şekil. 4.4. *MAO-A* Gen İfadesinin Gruplar Arasındaki Grafikselleştirilmesi



Şekil 4.5. COMT Gen İfadesinin Gruplar Arasındaki Grafikselsel Dağılımı

4. 2. Tartışma

Elektromanyetik alanlar (EMA), manyetik ve elektrik alanların birleşiminden meydana gelir. Yerkürenin sahip olduğu 25-65 μ T arasındaki EMA'ya ek olarak teknolojiye gelişmeler ile birlikte çok sayıda insan yapımı EMA kaynağı günlük hayatımıza dahil olmuştur [142]. Canlı organizmalar, evrimsel süreç boyunca sırasıyla \sim 130 V/m ve \sim 0.5 G ortalama kararlı statik elektrik ve manyetik alanlara maruz kalmıştır. Ancak, insan yapımı EMA'lar, milyarlarca yıllık biyolojik gelişmede canlı organizmalar için çok yeni bir stres yarattığından, hücreler, insan yapımı EMA'ların elektromanyetik stresine karşı korunmak için harekete geçirilecek özel genler gibi savunma mekanizmaları geliştirememişlerdir [143]. EMA maruziyetinin canlı doku üzerindeki zararlı etkisi alanın frekansına (dalga boyu), yoğunluğuna ve maruz kalma süresine bağlıdır. Daha da önemli risk faktörleri, fonksiyonel durum ve maruz kalan organizmanın duyarlılığıdır. Ayrıca maruz kalan canlının EMA kaynağına olan uzaklığı da zararlı etkilerin oluşmasında etkilidir [144].

Elektromanyetik spektrumda 10 KHz-300 GHz arasındaki bir enerji formu olan radyo frekansı elektromanyetik radyasyon (RFR), kablosuz iletişimde ve cep telefonlarının antenlerinden ve baz istasyonlarından yayılmaktadır [145].

Cep telefonları, 20. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanmış ve gittikçe hayatımızın vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. İlk kullanılmaya başlandıkları yıllarda sadece bir miktar ısınmaya neden olduğu düşünülerek zararsız kabul edilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarla cep telefonlarının bu termal etki ile birlikte termal olmayan biyolojik etkilere neden olabileceği

görülmüştür [146]. 1979 yılında Wertheimer ve Leeper yaptıkları çalışmada enerji nakil hatlarından kaynaklanan çok düşük frekanslı RF radyasyonuna maruziyetin çocukluk çağı lösemi riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çok düşük frekanslı elektrik alan maruziyeti ile çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi göstermeleri sonrası elektromanyetik alanın insan sağlığı üzerine etkilerinin konu edildiği çalışmalar yapılmaya başlanmış, toplumun bu konuya ilgisi artmıştır [26]. EMA maruziyetinin meme kanseri, çocukluk çağı lösemisi, malignant beyin tümörü ve maling melanom dahil olmak birçok çeşitli maligniteler ile ilişkili olabileceği gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır [27, 147, 148, 149, 150].

Cep telefonu RF radyasyonunun biyolojik sistemler ve insan sağlığı üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla in vivo ve in vitro olmak üzere birçok çalışma yapılmıştır.

İn vivo çalışmalar, hücre kinetiği ve proliferasyon etkileri, genler üzerindeki etkiler, sinyal iletimi, membran yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikler, biyofiziksel ve biyokimyasal mekanizmalar ile ilgilidir. Yapılan çalışmalarda, çok düşük frekanslı EMA'ların, hücrelerdeki büyüme, morfoloji, farklılaşma, ölüm gibi hücresel olaylarla birlikte hücre içerisindeki sinir uyarılarını değiştirebileceği görülmüştür [6]. Koç ve ark. yaptıkları çalışmada, çağrı durumundaki cep telefonundan yayılan RF radyasyonun testiküler dokuda hücre ölümünü ve oksidatif stresini arttırdığını bulmuşlardır [151].

Cep telefonları tarafında yayılan RF radyasyonu beyinde nöral aktiviteyi etkileyebilecek bir frekans aralığında emilmektedir [152]. Bu RF radyasyonunun yoğunluğu çok düşük olmasına rağmen salınım frekansları, nöronal dokuda kaydedilen salınım frekanslarının bir kısmına karşılık gelmekte ve nöronal aktiviteye müdahale edebilmektedir [153]. Ayrıca mevcut cep telefonu teknolojisi tarafından üretilen sıcaklık değişimleri minimum düzeyde olmasına rağmen, RF radyasyonunun termal etkileri de nöronal aktiviteyi etkileyebilecek bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. [154]. Yapılan bir çalışmada 1800 MHz RF radyasyonu maruziyetinin, beyin gelişiminde kritik bir rol oynayan embriyonik nöral kök hücreler (eNSC'ler) üzerindeki etkisini araştırılmışlar ve 1800 MHz RF radyasyonu maruziyetinin eNSC apoptozunu, proliferasyonunu, hücre döngüsünü veya ilgili genlerin mRNA ifadelerini etkilemediği, ayrıca bu maruziyet ile birlikte eNSC'den farklılaşmış nöron ve astrositlerin oranını değiştirmedeğini bulmuşlardır. Bununla birlikte aynı çalışmada, 3 gün boyunca 4 W/kg RF radyasyonu maruziyetinden sonra, eNSC farklılaşmış nöronların nörit gelişmesi engellenmiştir. Ayrıca, nörit büyümesi için çok önemli olan prognoz genleri Ngn1 ve NeuroD'nin protein ve protein ekspresyonu RF-EMF maruziyetinden sonra azaldığı, bu genlerin inhibitörü olan *Hes1* geninin ifadesinin ise RF radyasyonu maruziyeti ile arttığı görülmüştür [22].

İn vitro çalışmalar ise daha çok cep telefonu RF radyasyonunun kanser, infertilite, diyabet, davranış bozuklukları ve çocuklarda öğrenme güçlüğü gibi günümüzde yaygın olarak görülen birçok hastalık veya anomali üzerine etkisine odaklanmıştır. Meo ve ark. yaptıkları çalışmada 3

aylık süre boyunca günde 15 dakikadan uzun süre cep telefonu radyasyonuna maruz kalan Wistar albino cinsi sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla açlık kan glikozu ve serum insülini düzeyinin önemli derecede yükseldiği görülmektedir [155]. Volkow ve ark. yaptıkları çalışmada 50 dakikalık cep telefonu maruziyetinde antene en yakın bölgede beyin glikoz metabolizmasının arttığını bulmuşlardır [156]. Yapılan bir başka çalışmada 1800 MHz RF radyasyonuna maruz kalan Wistar albino cinsi sıçanların beyin dokusunda *Hsp27* ve *p38MAPK* genlerinin ifade düzeyleri incelenmiş ve *p38MAPK* geninin ifade düzeyinin arttığı bulunmuştur [157].

Elektromanyetik alanların ve cep telefonu RF radyasyonun çeşitli psikolojik durumlar ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisini belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yousefi ve ark. trafo merkezinde çalışan işçiler ile yaptıkları çalışmada elektromanyetik alanın maruziyeti ile bazı psikolojik belirtiler (depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk) arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır ($p < 0.05$) [158].

Monoamin oksidaz a (MAO-A), monoamin nörotransmitterlerinin yıkımını katalizleyen ve mitokondrinin dış zarında bulunan bir flavoenzimidir ve X kromozomunun Xp11.23 bölgesinde bulunan *MAO-A* geni tarafından kodlanır. Yapılan çalışmalar MAO-A'nın Alzheimer, agresyon, panik bozukluk, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda uzun süreli artmış aktivitesinin/ekspresyonunun, mitokondriyal hasara ve nörodejeneratif bozukluklara neden olabileceği gösterilmiştir [3]. Ayrıca bazı geri döndürülebilir MAO-A inhibitörleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları için terapötik maddeler olarak kullanılmaktadırlar [63]. Bütün bunlara ek olarak MAO-A antisosyal davranış ve agrasif davranış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. [84,85]. Ayrıca, *MAO-A* geni susturulmuş transjenik farelerde yetişkin erkeklerde saldırganlığın artması gibi davranışsal değişiklikler görülmüştür [86].

Katekol-O-Metil Transferaz (COMT), dopamin ve epinefrin de dahil olmak üzere çeşitli katekolamin nörotransmitterlerini yıkımını katalize eden bir enzimdir ve 22 numaralı kromozomun 22q11 bölgesinde lokalize olan *COMT* geni tarafından kodlanır [4]. *COMT* geni çeşitli psikiyatrik hastalıklar ve duygu durum bozuklukları için önemli bir kromozomal bölgede bulunduğundan dolayı yapılan çalışmalarda birçok psikiyatrik hastalık ile ilişkili olduğu görülmüştür [5]. *COMT* geninin şizofreni gibi psikiyatrik bozukluk riski açısından önemi, 22q11.2 delesyon sendromu gibi genel beyin hacminin azalması, orta hat kusurları ve parietal bölgedeki bölgesel gri cevher azalmaları gibi beyin anormallikleriyle ilişkilendirilen bozukluklarla güçlendirilmiştir [92]. Aynı zamanda, velokardiofasial sendrom (VCFS) ve DiGeorge sendromu olarak da bilinen 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2DS), 22q11.2 kromozomunun hemizigot mikrodelesyonunun neden olduğu genetik bir bozukluktur [159].

Bu sendromda görülen fiziksel ve davranışsal anormalliklere ek olarak, şizofreni,

duygusal bozukluklar, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) de dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluk ile ilişkilidir [99,160-163].

Bu bilgilerden yola çıkılarak yapılan bu tez çalışmasında günümüzde oldukça popüler olan ve kullanımıyla insanların RF radyasyonuna maruziyetine neden olan bir numaralı cihaz olarak kabul edilen cep telefonları tarafından yayılan RF radyasyonu olan 1800 MHz RF radyasyonun *monoamin oksidaz a (MAO-A)* ve *katekol-o-metiltransferaz (COMT)* genlerinin ifade düzeylerine etkisi araştırılmıştır. 8 hafta boyunca günde 2 saat 1800 MHz RF radyasyonuna maruz bırakılan *Wistar albino cinsi* dişi sıçanların beyin dokusunda dopamin ve serotonin yolağında önemli rol oynayan, birçok nöropsikiyatrik ve nörodegeneratif hastalıklar ile ilişkisi bulunan *MAO-A* ve *COMT* genlerinin ifade düzeylerine bakılmıştır. *MAO-A* geninin ifade düzeyinin değişmediği ($p=0,297$), *COMT* geninin ifade düzeyinin ise arttığı ($p=0,006$) bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında 1800 MHz RF radyasyonunda bu genlerin ekspresyonunun konu edildiği bir çalışmaya rastlanılamasa da bu genler tarafından kodlanan enzimlerin aktivitesi ve bu enzimler tarafından degrade edilen çeşitli nörotransmitterin miktarlarına EMA'nın etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada EMA'ya maruz kalan sıçanların beyнинin dört farklı bölgesinde dopamin, nörepinefrin ve serotonin miktarları ölçülmüş ve dopamin ile nörepinefrin miktarının azaldığı, serotonin miktarının ise arttığı görülmüştür [164]. Dolgacheva ve ark. yaptıkları çalışmada 945 MHz atımlı EMA uygulanan sıçanların beynindeki MAO-A enzim aktivitesini ölçmüşler ve enzim aktivitesinin arttığı bulunmuştur [165]. Hamdy ve ark. yaptıkları çalışmada elektromanyetik alan uygulanan fare beyinde asetilkolin esteraz ve monoamin oksidaz enzim aktivitelerinin kontrol grubuna kıyasla arttığını göstermişlerdir [166]. Zecca ve ark. yaptıkları çalışmada *Sprague dawley* cinsi sıçanları 8 ay boyunca haftada 5 gün ve günde 8 saat 5 μ T ve 100 μ T EMA maruz bıraktıkları çalışmada da daha kuvvetli EMA maruz kalan sıçanların pineal bezinde norepinefrin düzeyinin arttığını görmüşlerdir [167]. Yapılan bir başka çalışmada 5 gün boyunca 60 Hz elektromanyetik alana maruz kalan sıçanların striatum, talamus veya hipokampusunda serotonin miktarının arttığı ve talamusta dopamin konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir [168]. Balıkçı ve ark. yaptıkları çalışmada *Wistar* cinsi erkek sıçanlara 900 ve 1800 MHz frekanslı EMA, 1 ve 5 saat süreyle uygulandıktan sonra beyin hipokampus, hipotalamus, striatum ve frontal korteks bölgelerinde nörepinefrin ve dopamin seviyelerini yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve elektrokimyasal dedektör sistemiyle (HPLC-ECD) analiz etmişler ve deney grubunda kontrol grubuna kıyasla nörepinefrin ve dopamin seviyelerinin arttığını gözlemlemişlerdir [169]. İsmail ve ark. yaptıkları çalışmada üç farklı cep telefonu RF radyasyonuna (900/1800/2100 Mhz) maruz kalan yeni doğan sıçanların beyin dokusunda histamin, dopamin, adrenalin ve nöradrenalin miktarlarının artan maruziyet süresiyle anlamlı olarak arttığını saptamışlardır ($p\leq 0.05$). Bununla birlikte, sıçan beyin dokularında serotonin ve melatonin miktarlarının önemli ölçüde düştüğünü bulmuşlardır [145].

Yapılan bir başka çalışmada serbest hareket eden ve hareketi kısıtlanmış farelere EMA uygulanmış ve bu farelerin beyin monoamin seviyeleri ölçülmüştür. Serbest hareket eden farelerde monoaminlerin ve metabolitlerinin seviyelerinde önemli değişiklikler gözlemlenmezken, hareketi kısıtlanmış farelerde monoamin düzeylerinin arttığı görülmüştür [170]. Mahdavi ve ark. yaptıkları çalışmada 1 ve 5 Hz EMA'ya maruz kalan sıçanların plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) konsantrasyonunun her iki frekansta da arttığını, nöradrenalin konsantrasyonunun ise azaldığını bulmuşlardır [171].

8 hafta boyunca günde 2 saat 1800 MHz RF radyasyonuna maruz bırakılan *Wistar albino cinsi* dişi sıçanların beyin dokusunda dopamin ve serotonin yolağında önemli rol oynayan, birçok nöropsikiyatrik ve nörodegeneratif hastalıklar ile ilişkisi bulunan *MAO-A* ve *COMT* genlerinin ifade düzeylerine bakılmış ve *MAO-A* geninin ifade düzeyinin değişmediği ($p= 0,297$), *COMT* geninin ifade düzeyinin ise arttığı ($p= 0,006$) bulunmuştur.

COMT geninin veya bu genin bulunduğu kromozomal bölgenin aşırı ifadesinin neden olabileceği sağlık sorunları ve anomaliler açısından literatüre bakıldığında, bu durumun çok sayıda sağlık sorunu ve anomaliye neden olabileceği görülmektedir. 22q11.2 bölgesinin duplikasyonu da tıpkı delesyonu gibi birçok sağlık sorununa neden olmaktadır. 22q11.2 dublikasyonu olan bireyler ile yapılan çalışmalarda bu bireylerde zihinsel yetersizlikler, öğrenme güçlükleri, psikomotor gelişim geriliği, gelişime geriliği ve kas hipotonisi olduğu görülmüştür [101]. Ek olarak yapılan çalışmalarda 22q11.2 duplikasyonu olan bireylerde, kardiovasküler anomaliler, geç konuşma, işitme kaybı, büyüme gecikmesi ve dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu ve agresif davranış gibi psikiyatrik bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir [172]. Wenger ve ark. yaptıkları çalışmada 22q11.2 duplikasyon sendromu (22q11.2DupS) olan çocuklarda otizm spektrum bozukluğunun görülme oranının önemli ölçüde arttığını saptamışlardır [102]. Ayrıca Solis ve ark. yaptıkları çalışmada, farelerin 22q11.2'lik bir 190 kb'lik segmentte bulunan *COMT* geninin aşırı ekspresyonunun, anormal ekstenel uzuv ve orolingual hareketlere karşı yüksek hassasiyete sahip olduğunu göstermektedir [173].

Yapılan bu tez çalışmasında 8 hafta boyunca günde 2 saat 1800 MHz RF radyasyonuna maruz bırakılan *Wistar albino cinsi* dişi sıçanların beyin dokusunda *MAO-A* geninin ifade düzeyinin değişmediği ($p= 0,297$) görülmüştür. Bu genin ifade düzeyinde herhangi bir değişim meydana gelmeme sebeplerine baktığımızda;

Dişi ve erkek bireylerde koromozomal organizasyon farklıdır. Dişilerde bulunan iki adet X kromozomu bulunuyorken erkek bireylerde bir tane X kromozomu bulunmaktadır. Bu sebeple X kromozomu üzerinde bulunan genlerin ifade düzeyleri dişi ve erkek bireylerde farklılık göstermektedir. Ancak dişi bireylerde fazla olan X kromozomu X inaktivasyonu ile inaktif hale gelmektedir ve bu ifade farkının oluşması engellenmektedir. Ancak X kromozomu üzerinde

bulunan bazı genler bu inaktivasyondan kaçabilmekte ve cinsiyetler arasında ifade farklılıkları oluşturabilmektedir. X kromozomu üzerinde inaktivasyondan kaçabilen bir bölgede (Xp11.23) bulunan *MAO-A* geni de dişi ve erkek bireylerde farklı düzeylerde ifade edilmektedir. Bu nedenle de EMA uygulaması dişi bireylerde *MAO-A* geninin ifade düzeyini değiştirmemiş olabilir [65,174, 175, 176].



5. Sonuçlar ve Öneriler

Bu çalışmada 1800 MHZ radyofrekans radyasyonuna 8 hafta boyunca günde 2 saat maruz kalan Wistar albino cinsi dişi sıçanların beyin dokusunda serotonin, dopamin ve nöradrenalin gibi nörotransmitterlerin metazbolizmasında önemli rol oynayan *monoamin oksidaz a (MAO-A)* geni ile dopamin, adrenalin ve nöradrenalin metabolizmasında rol oynayan *katekol-O-metiltransferaz (COMT)* geninin ifade düzeyleri araştırılmış. *COMT* geninin ifade düzeyinin arttığı ($p = 0,006$) ancak *MAO-A* genin ifade düzeyinin değişmediği ($p = 0,297$) bulunmuştur.

MAO-A geni X kromozomu üzerinde bulunduğundan dolayı dişi ve erkek bireylerde farklı düzeylerde ifade edilebilmektedir. Bu nedenle çalışmanın erkek sıçanlar ile de yapılarak sonuçların desteklenmesi gereklidir.

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular, 1800 MHZ radyofrekans radyasyonun beyinde nörotransmitter metabolizmasını etkileyebileceğini göstermektedir.

Cep telefonu kullanımı çeşitli psikiyatrik hastalıklara neden olabilir. Bu bulguların ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmalar sonucu toplum bilgilendirilmeli ve gerekli yasal tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1]. McNamee, J.P.; V, Chauhan., Radiofrequency radiation and gene/protein expression: a review. *Radiation research* **2009**, 172, (3), 265-287.
- [2]. Paul, B; Saha I; Kumar S; Samim Ferdows SK; Ghose G., Mobile phones: time to rethink and limit usage. *Indian journal of public health* **2015**, 59, (1), 37-41.
- [3]. Gupta, V; Khan A. A; Sasi B. K; Mhapatra NR., Molecular mechanism of monoamine oxidase A gene regulation under inflammation and ischemia-like conditions: key roles of the transcription factors GATA2, Sp1 and TBP. *Journal of neurochemistry* **2015**, 134, (1), 21-38.
- [4]. Qayyum, A; Zai, C. C; Hirata, Y; Tiwari A. K; Cheema S; Nowrauzi, B; Beitchman, H. J; Kennedy, L., The role of the catechol-o-methyltransferase (COMT) GeneVal158Met in aggressive behavior, a review of genetic studies. *Current neuropharmacology* **2015**, 13, (6), 802-814.
- [5]. Craddock, N; Owen, M. J; O'Donovan M. C., The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Molecular Psychiatry* **2006**, 11, 446-458.
- [6]. Gherardini, L; Ciuti G; Tognarelli S; Cinti, C., Searching for the perfect wave: the effect of radiofrequency electromagnetic fields on cells. *International Journal of Molecular Sciences* **2014**, 15, (4), 5366-5387.
- [7]. <http://www.elektromanyetikradyasyon.com> Erişim: 16/04/2018.
- [8]. Adey, W. R., Biological effects of electromagnetic fields. *Journal of Cellular Biochemistry* **1993**, 51, (4), 410-416.
- [9]. Obe, Günter., *Chromosomal Alterations: Methods, Results and Importance in Human Health*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [10]. http://www.who.int/pehemf/project/mapnatreps/report_to_afsse_on_mob_telephony_and_health.pdf. 17.06.2017.
- [11]. Kalkan T., VIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, Çevre Kirliliği Panel Konuşmaları, İstanbul, 1998., 12.
- [12]. Seker, S.; Korkut, A., Tehlikeli Oyuncak, Hayy Yayınevi, İstanbul, Nisan2005, p.12, <http://www.tuik.gov.tr> 17.06.2017.
- [13]. Sienkiewicz Z. J.; Kowalczyk CI., A Summary of Recent Reports on Mobile Phones and Health (2000-2004). Chilton, National Radiological Protection Board, January 2005, www.ieee.org 17.06.2017.
- [14]. Trivino Pardo, J.C.; Grimaldi, S.; Taranta, M.; Naldi, I.; Cinti, C., Microwave electromagnetic field regulates gene expression in T-lymphoblastoid leukemia CCRF-CEM cell line exposed to 900 MHz. *Electromagnetic Biology and Medicine* **2012**, 31, (1), 1-18.
- [15]. Bourthoumieu, S.; Joubert, V.; Marin, B.; Collin, A.; Leveque, P.; Terro, F.; Yardin, C. Cytogenetic studies in human cells exposed in vitro to GSM-900 MHz radiofrequency radiation using R-banded karyotyping. *Radiation Research* **2010**, 174, (6a), 712-718.
- [16]. 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, 52–60.

[17]. Lewicka, M.; Henrykowska GA.; Pacholski K.; Szczesny A.; Dzedziczak- Buczyński M.; Buczyński. The impact of electromagnetic radiation of different parameters on platelet oxygen metabolism-in vitro studies. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* **2015**, 24, (1), 31-35.

[18]. Calabrò, E.; Currò, M.; Ferlazzo, N.; Caccamo, D.; Magazù, S.; Ientile, R. Modulation of heat shock protein response in SH-SY5Y by mobile phone microwaves." *World Journal of Biological Chemistry* **2012**, 3,(2), 34-40.

[19]. Pilla, A. A., Electromagnetic fields instantaneously modulate nitric oxide signaling in challenged biological systems. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2012**, 426, (3), 330-333.

[20]. Birsen, A.; Akar, A. Effects of a 900-MHz electromagnetic field on oxidative stress parameters in rat lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma. *Archives of Medical Research* **2011**, 42, (4), 261-267.

[21]. Terro, Faraj;; Magnaudeix, A.; Crochetet, M;; Martin, L;; Bourthoumieu, S;; Wilson, C.M;; Yardin, C;; Leveque, P. GSM-900MHz at low dose temperature-dependently downregulates α -synuclein in cultured cerebral cells independently of chaperone-mediated-autophagy. *Toxicology* **2012**, 292, (2), 136-144.

[22]. Chen, C;; Ma, Q;; Liu, C;; Deng, P;; Zhu, G;; Zhang, L;; He, M;; Lu, Y;; Duan, W;; Pei, L;; Li, M;; Yu, Z;; Zhou, Z. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation impairs neurite outgrowth of embryonic neural stem cells. *Scientific reports* **2014**.

[23]. Brillaud, E;; Piotrowski, A; de Seze, R. Effect of an acute 900MHz GSM exposure on glia in the rat brain: a time-dependent study. *Toxicology* **2007**, 238, (1), 23-33.

[24]. Panagopoulos, D. J;; Chavdoula, E. D;; Nezis I. P;; Margaritis L. H. Cell death induced by GSM 900-MHz and DCS 1800-MHz mobile telephony radiation. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2007**, 626, (1-2), 69-78.

[25]. Batellier, F;; Couty, I;; Picard, D;; Brillard, J. P. Effects of exposing chicken eggs to a cell phone in "call" position over the entire incubation period. *Theriogenology* **2008**, 69,(6), 737-745.

[26]. Wertheimer, N;; Leeper E. D. "Electrical wiring configurations and childhood cancer." *American Journal of Epidemiology* **1979**, 109, (3), 273-284.

[27]. Genuis, S.J. Fielding a current idea: exploring the public health impact of electromagnetic radiation." *Public Health* **2008**, 122, (2), 113-124.

[28]. Feychting, M;; Forssén, U. Electromagnetic fields and female breast cancer. *Cancer Causes & Control* **2006**, 17, (4), 553-558.

[29]. Jirik, V;; Pekarek, L;; Janout, V;; Tomaskova;; H. Association between childhood leukaemia and exposure to power-frequency magnetic fields in Middle Europe. *Biomedical and Environmental Sciences* **2012**, 25, (5), 597-601.

[30]. Elliott, P;; Toledano, M. B;; Bennett, J;; Beale, L;; de Hoogh, K;; Best, N;; Briggs, D.J. Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control study. *BMJ* **2010**, 340, c3077.

- [31]. Ha, M.; Im, H.; Lee, M.; Kim, H. J.; Kim B. C.; Gimm, Y. M.; Pack, J. K. Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer. *American Journal of Epidemiology* **2007**, 166, (3), 270-279.
- [32]. Singh, Kushpal, et al. "Effect of electromagnetic radiations from mobile phone base stations on general health and salivary function." *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry* 6.1 (2016): 54.
- [33]. Liu, H.; Chen, G.; Pan, Y.; Chen, Z.; Jin, W.; Sun, C.; Chen, C.; Dong, X.; Chen, K.; Xu, Z.; Zhang, S.; Yu, Y. Occupational electromagnetic field exposures associated with sleep quality: a cross-sectional study. *PLoS one* **2014**, 9, (10), e110825.
- [34]. Conrad, R.H.; Smart Meter Health Effects Survey and Report, <http://www.mainecoalitiontostopsmartmeters.org/wp-content/uploads/2013/02/Exhibit-D-Smart-Meter-Health-Effects-Report-w-AppendicesV3-1-9Reduced-Appendices.pdf> (07.05.2018)
- [35]. Navarro, E. A.; Segura, J.; Portolés, M.; Gómez-Perretta de Mateo, C. The microwave syndrome: a preliminary study in Spain. *Electromagnetic Biology and Medicine* **2003**, 22, (2-3), 161-169.
- [36]. Agarwal, A.; Desai, N. R.; Makker, K.; Varghese, A.; Mouradi, R.; Sabanegh, E.; Sharma R. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertility and Sterility* **2009**, 92, (4), 1318-1325.
- [37]. Shokri, S.; Soltani, A.; Kazemi, M.; Sardari, D.; Mofrad, F. B. Effects of Wi-Fi (2.45 GHz) exposure on apoptosis, sperm parameters and testicular histomorphometry in rats: A time course study. *Cell Journal (Yakhteh)* **2015**, 17, (2), 322-331.
- [38]. Li, D. K.; Odouli, R.; Wi, S.; Janevic, T.; Golditch, I.; Bracken, T.D.; Senior, R.; Rankin, R.; Iriye R. A population-based prospective cohort study of personal exposure to magnetic fields during pregnancy and the risk of miscarriage." *Epidemiology* **2002**, 13, (1), 9-20.
- [39]. Kim, S. H.; Song, J. E.; Kim, S. R.; Oh, H.; Gimm, Y. M.; Yoo, D.S.; Pack, J. K.; Lee, Y. S. Teratological studies of prenatal exposure of mice to a 20 kHz sawtooth magnetic field. *Bioelectromagnetics* **2004**, 25, (2), 114-117.
- [40]. Kim, Y. W.; Kim, H. S.; Lee, J. S.; Kim, Y. J.; Lee, S. K.; Seo, J.N.; Jung, K. C.; Kim, N.; Gimm, Y. M. Effects of 60 Hz 14 μ T magnetic field on the apoptosis of testicular germ cell in mice. *Bioelectromagnetics* **2009**, 30, (1), 66-72.
- [41]. Iorio, R.; Scrimaglio, R.; Rantucci, E.; Delle Monache S.; Di Gaetano A.; Finetti, N.; Francavilla F.; Santucci, R.; Tettamanti, E.; Colonna R. A preliminary study of oscillating electromagnetic field effects on human spermatozoon motility. *Bioelectromagnetics* **2007**, 28, (1), 72-75.
- [42]. Hamdi B. A.; Soleimanı Rad J.; Khaki, A. A.; Roshangar, L. Developmental exposure to emf and its effect on spermatogenesis in adulthood in mice. *International Journal Of Reproductive Biomedicine (Iranian Journal Of Reproductive Medicine)* **2011**, 9, (1), 67-67.
- [43]. 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.
- [44]. Imai, N.; Kawabe, M.; Hikage, T.; Nojima, T.; Takahashi, S.; Shirai, T. Effects on rat testis of 1.95-GHz W-CDMA for IMT-2000 cellular phones. *Systems Biology in Reproductive Medicine* **2011**,

57, (4), 204-209.

[45]. Ammari, M.; Lecomte, A.; Sakly, M.; Abdelmelek, H.; de-Seze, R. Exposure to GSM 900MHz electromagnetic fields affects cerebral cytochrome c oxidase activity. *Toxicology* **2008**, 250, (1), 70-74.

[46]. Sobel E.; Dunn, M.; Davanipour, Z, Qian, Z,, Chui, H. C. Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure. *Neurology* **1996**, 47, (6), 1477-1481.

[47]. Zhang, Y.; Liu, X.; Zhang, J.; Li, N. Short-term effects of extremely low frequency electromagnetic fields exposure on Alzheimer's disease in rats." *International Journal of Radiation Biology* **2015**, 91,(1), 28-34.

[48]. Feychting, M.; Jonsson, F.; Pedersen, N. L.; Ahlbom, A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* **2003**, 14, (4), 413-419.

[49]. Håkansson, N.; Gustavsson, P.; Johansen, C.; Floderus, B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* **2003**, 14, (4), 420-426

[50]. Zhou, H.; Chen, G.; Chen, C.; Yu, Y.; Xu, Z. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One* **2012**, 7, (11), e48354.

[51]. Noonan, C. W.; Reif, J. S.; Yost, M.; Touchstone, J. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* **2002**, 28, (1), 42-48.

[52]. Verkasalo, P. K.; Kaprio, J.; Varjonen, J.; Romanov, K.; Heikkilä, K.; Koskenvuo, M. Magnetic fields of transmission lines and depression. *American Journal of Epidemiology* **1997**,146, (12), 1037-1045.

[53]. Poole, C.; Kavet, R.; Funch, D. P.; Donelan, K.; Charry, J. M.; Dreyer, N. A. Depressive symptoms and headaches in relation to proximity of residence to an alternating-current transmission line right-of-way. *American Journal of Epidemiology* **1993**, 137, (3), 318-330.

[54]. Abdel-Rassoul, G.; El-Fateh, O. A.; Salem, M. A.; Michael, A.; Farahat, F.; El-Batanouny, M.; Salem, E. Neurobehavioral effects among inhabitants around mobile phone base stations." *Neurotoxicology* **2007**, 28, (2), 434-440.

[55]. Zhang, Y.; Li, Z.; Gao, Y.; Zhang, C. Effects of fetal microwave radiation exposure on offspring behavior in mice. *Journal of Radiation Research* **2014**, 56, (2), 261-268.

[56]. Salunke, B. P.; Umathe, S. N.; Chavan, Chavan, J. G. Behavioral in-effectiveness of high frequency electromagnetic field in mice. *Physiology & Behavior* **2015**, 140, (1), 32-37.

[57]. Aldad, T. S.; Gan, G.; Gao, X. B.; Taylor, H. S. Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 mhz-rated cellular telephones affects neurodevelopment and behavior in mice. *Scientific Reports* **2012**, 2.

[58]. Trimmel, M.; Schweiger, E. Effects of an ELF (50 Hz, 1 mT) electromagnetic field (EMF) on concentration in visual attention, perception and memory including effects of EMF sensitivity. *Toxicology Letters* **1998**, 96, 377-382.

- [59]. Foroozandeh, E.; Naeini, M. S.; Ahadi, H.; Foroozandeh, J. "Effects of 90min Exposure to 8mT Electromagnetic Fields on Memory in Mice. *Journal of American Science* **2011**, 7(7), 385-388.
- [60]. Narayanan, S. N.; Kumar, R. S.; Potu, B. K.; Nayak, S.; Bhat, P. G.; Mailankot M. Effect of radio-frequency electromagnetic radiations (RF-EMR) on passive avoidance behaviour and hippocampal morphology in Wistar rats. *Upsala Journal of Medical Sciences* **2010**, 115, (2), 91-96.
- [61]. Alsaeed, I.; Al-Somali, F.; Sakhnini, L.; Aljarallah, O. S.; Hamdan, R. M.; Bubishate S. A.; Sarfaraz Z. K.; Kamal, A. Autism-relevant social abnormalities in mice exposed perinatally to extremely low frequency electromagnetic fields. *International Journal of Developmental Neuroscience* **2014**, 37, 58-64.
- [62]. Youdim, M. B.; Riederer, P. F. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease. *Neurology* **2004**, 63, (7-2), 32-S35.
- [63]. Naoi, M.; Riederer, P.; Maruyama, W. "Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression." *Journal of Neural Transmission* **2016**, 123, (2), 91-106.
- [64]. Gaweska, H, Fitzpatrick, P. F. Structures and mechanism of the monoamine oxidase family. *Biomolecular concepts* **2011**, 2, (5), 365-377.
- [65]. Shih, J. C.; Chen, K.; Ridd, M. J. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annual Review Of Neuroscience* **1999**, 22(1), 197-217.
- [66]. Harro, J.; Oreland, L. The role of MAO in personality and drug use. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2016**, 69, (1), 101-111.
- [67]. O'Sullivan, J.; Tipton, K.; Youdim, M. Monoamine oxidase (MAO): functions in the central nervous system. *Encyclopedia of Neuroscience* **2014**.
- [68]. Chen, K; Ou, X. M; Chen, G; Choi, S. H; Shih, J. C. R1, a novel repressor of the human monoamine oxidase A. *The Journal of Biological Chemistry* 2005, 280, (12), 11552-11559.
- [69]. Edmondson, D. E.; Binda C.; Mattevi A. Structural insights into the mechanism of amine oxidation by monoamine oxidases A and B. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2007**, 464, (2), 269-276.
- [70]. Ma, J.; Yoshimura, M.; Yamashita, E.; Nakagawa, A.; Ito, A.; Tsukihara, T. Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors. *Journal of Molecular Biology* **2004**, 338, (1), 103-114.
- [71]. Brunner, H. G.; Nelen, M. R.; van Zandvoort, P.; Abeling, N. G.; van Gennip, A. H.; Wolters, E. C.; Kuiper M. A.; Ropers, H. H.; van Oost, B. A. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization and evidence for disturbed monoamine metabolism. *The American Journal of Human Genetics* **1993**, 52, (6), 1032-1039.
- [72]. Brunner, H. G.; Nelen, M.; Breakefield, X. O.; Ropers, H. H.; van Oost, B. A. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* **1993**, 262, (5133), 578-580.
- [73]. Ooi, J.; Hayden, M. R.; Pouladi, M. A. Inhibition of excessive monoamine oxidase A/B activity protects against stress-induced neuronal death in Huntington disease. *Molecular Neurobiology* **2015**, 52, (3), 1850-1861.

- [74]. Emilsson, L.; Saetre, P.; Balciuniene, J.; Castensson, A.; Cairns, N.; Jazin, E. E. Increased monoamine oxidase messenger RNA expression levels in frontal cortex of Alzheimer's disease patients. *Neuroscience Letters* **2002**, 326, (1), 56-60.
- [75]. Bortolato, M.; Shih, J. C. Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *International Review of Neurobiology* **2011**, 100, 13-42.
- [76]. Zhang, J. X.; Chen, Y. B.; Zhang, K. R.; Xu, Q.; Shen, Y. Association between monoamine oxidase A gene and major depression in Chinese Han population. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* **2009**, 31(6), 728-734.
- [77]. Meyer, J. H.; Ginovart, N.; Boovariwala, A.; Sagrati, S.; Hussey, D.; Garcia, A.; Houle, S. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Archives of General Psychiatry* **2006**, 63, (11), 1209-1216.
- [78]. Liu, Z.; Huang, L.; Luo, X. J.; Wu, L.; Li, M. MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. *Molecular Neurobiology* **2016**, 53, (7), 4319-27.
- [79]. Hu, M. C.; Lee, S. Y.; Wang, T. Y.; Chen, S. L.; Chang, Y. H.; Chen, S. H.; Chu, C. H.; Wang, C. L.; Lee, I. H.; Yeh, T. L.; Yang, Y. K.; Lu, R. B. Association study of DRD2 and MAOA genes with subtyped alcoholism comorbid with bipolar disorder in Han Chinese. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2013**, 40, 144-148.
- [80]. Kolla, N. J.; Chiucciariello, L.; Wilson, A. A.; Houle, S.; Links, P.; Bagby, R. M.; McMann, S.; Kellow, C.; Patel, J.; Rekkas, P. V.; Pasricha, S.; Meyer, J. H. Elevated monoamine oxidase-A distribution volume in borderline personality disorder is associated with severity across mood symptoms, suicidality, and cognition. *Biological Psychiatry* **2016**, 79, (2), 117-126.
- [81]. Kim, S. K.; Park, H. J.; Seok, H.; Jeon, H. S.; Chung, J. H.; Kang, W. S.; Kim, J. W.; Yu, G. I.; Shin, D. H. Association study between monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphisms and schizophrenia: lack of association with schizophrenia and possible association with affective disturbances of schizophrenia. *Molecular biology reports* **2014**, 41, (5), 3457-3464.
- [82]. Hung, C. F.; Lung, F. W.; Hung, T. H.; Chong, M. Y.; Wu, C. K.; Wen, J. K.; Lin, P. Y. Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an association study and meta-analysis. *Journal of affective disorders* 136.3 (2012): 643-649.
- [83]. Caspi, A.; McClay, J.; Moffitt, T. E.; Mill, J.; Martin, J.; Craig, I. W.; Taylor, A.; Poulton, R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* **2002**, 297, (5582), 851-854.
- [84]. Alia-Klein, N.; Goldstein, R. Z.; Kriplani, A.; Logan, J.; Tomasi, D.; Williams, B.; Telang, F.; Shumay, E.; Biegan, A.; Craig, I. W.; Henn, F.; Wang, G. J.; Volkow, N. D.; Fowler, J. S. Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *Journal of Neuroscience* **2008**, 28, (19), 5099-5104.
- [85]. Gorodetsky, E.; Bevilacqua, L.; Carli, V.; Sarchiapone, M.; Roy, A.; Goldman, D.; Enoch, M. A. The interactive effect of MAOA-LPR genotype and childhood physical neglect on aggressive behaviors in Italian male prisoners. *Genes Brain and Behavior* **2014**, 13, (6), 543-549.
- [86]. Cases O, Seif I, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pournin S, Muller U, Aguet M, Babinet C, Shih JC, et al (1995) Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 268:1763-1766

- [87]. Scott, AL.; Bortolato, M.; Chen, K.; Shih, J. C. Novel monoamine oxidase A knock out mice with human-like spontaneous mutation. *Neuroreport* **2008**, 19, (7), 739-743.
- [88]. Godar, S. C.; Bortolato, M.; Frau, R.; Dousti, M.; Chen, K.; Shih, J. C. Maladaptive defensive behaviours in monoamine oxidase A-deficient mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **2011**, 14, (9), 1195-1207.
- [89]. Cases, O.; Seif, I.; Grimsby, J.; Gaspar, P.; Chen, K.; Pournin, S.; Müller, U.; Aguet, M.; Babinet, C.; Shih, J. C.; De, Maeyer, E. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* **1995**, 268, (5218), 1763-1766.
- [90]. Hosák, L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *European Psychiatry* **2007**, 22, (5), 276-281.
- [91]. Männistö, P. T.; Kaakkola, S. (1999) Catechol O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews* **1999**, 51, (4), 593-628.
- [92]. Witte, A. V.; Flöel, A. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Research Bulletin* **2012**, 88, (5), 418-428.
- [93]. Bonifácio, M. J.; Palma, P. N.; Almeida, L.; Soares-da-Silva, P. Catechol-O-methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Drug Reviews* **2007**, 13, (3), 352-379.
- [94]. Graf, W. D.; Unis, A. S.; Yates, C. M.; Sulzbacher, S.; Dinulos, M. B.; Jack, R. M.; Dugaw, K. A.; Paddock, M. N.; Parson, W. W. Catecholamines in patients with 22q11.2 deletion syndrome and the low-activity COMT polymorphism. *Neurology* **2001**, 57, (3), 410-416.
- [95]. Lundström, K.; Tenhunen, J.; Tilgmann, C.; Karhunen, T.; Panula, P.; Ulmanen, I. (1995) Cloning, expression and structure of catechol O-methyltransferase. *Biochimica et Biophysica Acta* **1995**, 1251, (1), 1-10.
- [96]. Swillen, A.; Devriendt, K.; Legius, E.; Eyskens, B.; Dumoulin, M.; Gewillig, M.; Fryns, J. P. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics* **1997**; 34, (6), 453-458.
- [97]. Feinstein, C.; Eliez, S.; Blasey, C.; Reiss, A. L. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biological Psychiatry* **2002**, 51, (4), 312-318.
- [98]. Papolos, D. F.; Faedda, G. L.; Veit, S.; Goldberg, R.; Morrow, B.; Kucherlapati, R.; Shprintzen, R. J. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder?." *The American Journal Of Psychiatry* **1996**, 153, (12), 1541-1547.
- [99]. Murphy, K. C.; Jones, L. A.; Owen, M. J. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Archives of General Psychiatry* **1999**, 56, (10), 940-945.
- [100]. van Amelsvoort, T.; Zinkstok, J.; Figuee, M.; Daly, E.; Morris, R.; Owen, M. J.; Murphy, K. C.; De Haan, L.; Linszen, D. H.; Glaser, B.; Murphy, D. G. Effects of a functional COMT polymorphism on brain anatomy and cognitive function in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Psychological Medicine* **2008**, 38, (1), 89-100.
- [101]. Wentzel, C.; Fernström, M.; Ohrner, Y.; Annerén, G.; Thuresson, A. C. Clinical variability of

the 22q11. 2 duplication syndrome. *European Journal of Medical Genetics* **2008**, 51, (6) 501-510.

[102]. Wenger, T. L.; Miller, J. S.; DePolo, L. M.; de Marchena, A. B.; Clements, C. C.; Emanuel, B. S.; Zackai, E. H.; McDonald-McGinn, D. M.; Schultz, R. T. 22q11. 2 duplication syndrome: elevated rate of autism spectrum disorder and need for medical screening. *Molecular Autism* **2016**, 7, (1), 27.

[103]. Rees, E.; Kirov, G.; Sanders, A.; Walters, J. T.; Chambert, K. D.; Shi, J.; Szatkiewicz, J.; O'Dushlaine, C.; Richards, A. L.; Green, E. K.; Jones, I.; Davies, G.; Legge, S. E.; Moran, J. L.; Pato, C.; Pato, M.; Genovese, G.; Levinson, D.; Duan, J.; Moy, W.; Göring, H. H.; Morris, D.; Cormican, P.; Kendler, K. S.; O'Neill F. A.; Riley, B.; Gill, M.; Corvin, A.; Wellcome Trust Case Control Consortium; Craddock, N.; Sklar, P.; Hultman, C.; Sullivan, P. F.; Gejman, P. V.; McCarroll, S. A.; O'Donovan, M. C.; Owen, M. J. Evidence that duplications of 22q11. 2 protect against schizophrenia. *Molecular Psychiatry* **2014**, 19, (1), 37

[104]. Lotta, T.; Vidgren, J.; Tilgmann, C.; Ulmanen, I.; Melen, K.; Julkunen, I.; Taskinen, J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* **1995**, 34, (14), 4202–4210.

[105]. Palmatier, M. A, Kang, A. M, Kidd, K. K. Global variation in the frequencies of functionally different catechol O-methyltransferase alleles. *Biological Psychiatry* **1999**, 46, (4), 557–567.

[106]. Karayiorgou, M.; Altemus, M.; Galke, B. L.; Goldman, D.; Murphy, D. L.; Ott, J.; Gogos, J. A. (1997) Genotype determining low catechol O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1997**, 94, (9), 4572–4575.

[107]. Vandenbergh, D. J.; Rodriguez, L. A.; Miller, I. T.; Uhl, G. R.; Lachman, H. M. (1997) High-activity catechol O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *American Journal of Medical Genetics* **1997**, 74, (4), 439 –442.

[108]. Papolos, D. F.; Veit, S.; Faedda, G. L.; Saito, T.; Lachman, H. M (1998) Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Molecular Psychiatry* **1998**, 3, (4), 346– 349.

[109]. Eisenberg, J.; Mei-Tal, G.; Steinberg, A.; Tartakovsky, E.; Zohar, A.; Gritsenko, I.; Nemanov, L.; Ebstein, R. P. Haplotype relative risk study of catechol O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *American Journal of Medical Genetics* **1999**, 88, (5), 497–502.

[110]. Shifman, S.; Bronstein, M.; Sternfeld, M.; Pisanté-Shalom, A.; Lev-Lehman, E.; Weizman, A.; Reznik, I.; Spivak, B.; Grisaru, N.; Karp, L.; Schiffer, R.; Kotler, M.; Strous, R. D.; Swartz-Vanetik, M.; Knobler, H. Y.; Shinar, E.; Beckmann, J.S.; Yakir, B.; Risch, N.; Zak, N. B.; Darvasi, A. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics* **2002**, 71, (6), 1296-1302.

[111]. Wang, Y.; Fang, Y.; Shen, Y.; Xu, Q. Analysis of association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* **2009**, 179, (2), 147-150.

[112]. Park, T. W.; Yoon, K. S.; Kim, J. H.; Park, W. Y.; Hirvonen, A.; Kang, D. Functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* **2002**, 12, (4), 299-303.

- [113]. Kunugi, H.; Vallada, H. P.; Sham, P. C.; Hoda, F.; Arranz, M. J.; Li, T.; Nanko, S.; Murray, R. M.; McGuffin, P.; Owen, M.; Gill, M.; Collier, D. A. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatric Genetics* **1997**, *7*,(3), 97-101.
- [114]. Rothe, C.; Koszycki, D.; Bradwejn, J.; King, N.; Deluca, V.; Tharmalingam, S.; Macciardi, F.; Deckert, J.; Kennedy, J. L. Association of the Val158Met catechol O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* **2006**, *10*, 2237-2242.
- [115]. Weinberger, D. R.; Egan, M. F.; Bertolino, A.; Callicott, J. H.; Mattay, V. S.; Lipska, B. K.; Berman, K. F.; Goldberg, T. E.; Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry* **2001**; *50*, (11), 825-844.
- [116]. Glatt, S. J.; Faraone, S. V.; Tsuang, M. T. Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: Meta-analysis of case-control and family-based studies. *American Journal of Psychiatry* **2003**, *160*, (3), 469-476.
- [117]. Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E.; Goldman, D.; Weinberger, D. R. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, (12), 6917-6922.
- [118]. Bilder, R. M.; Volavka, J.; Czobor, P.; Malhotra, A. K.; Kennedy, J. L.; Ni, X.; Goldman, R. S.; Hoptman, M. J.; Sheitman, B.; Lindenmayer, J. P.; Citrome, L.; McEvoy, J. P.; Kunz, M.; Chakos, M.; Cooper, T. B.; Lieberman, J. A. Neurocognitive correlates of the COMT Val158Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological psychiatry* **2002**, *52*, (7), 701-707.
- [119]. Frisch, A.; Laufer, N.; Danziger, Y.; Michaelovsky, E.; Leor, S.; Carel, C.; Stein, D.; Fenig, S.; Mimouni, M.; Apter, A.; Weizman, A. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Molecular psychiatry* **2001**, *6*, (2), 243-245.
- [120]. Li, T.; Vallada, H.; Curtis, D.; Arranz, M.; Xu, K.; Cai, G.; Deng, H.; Liu, J.; Murray, R.; Liu, X.; Collier, D. A. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* **1997**, *7*, (5), 349-353.
- [121]. Dauvilliers, Y.; Neidhart, E.; Lecendreux, M.; Billiard, M.; Tafti, M. MAO-A and COMT polymorphisms and gene effects in narcolepsy. *Molecular Psychiatry* **2001**, *6*, (4), 367-372.
- [122]. Horowitz, R.; Kotler, M.; Shufman, E.; Aharoni, S.; Kremer, I.; Cohen, H.; Ebstein, R. P. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study." *American Journal of Medical Genetics Part A* **2000**, *96*, (5), 599-603.
- [123]. Wang, T.; Franke, P.; Neidt, H.; Cichon, S.; Knapp, M.; Lichtermann, D.; Maier, W.; Propping, P.; Nöthen, M. M. Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach. *Molecular Psychiatry* **2001**, *6*, (1), 109-111.
- [124]. Borroni, B.; Grassi, M.; Costanzi, C.; Zanetti, M.; Archetti, S.; Franzoni, S.; Caimi, L.; Padovani, A. Haplotypes in catechol-O-methyltransferase gene confer increased risk for psychosis in Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging* **2007**, *28*, (8), 1231-1238.
- [125]. Yan, W.; Zhao, C.; Sun, L.; Tang, B. Association between polymorphism of COMT gene

(Val158Met) with Alzheimer's disease: An updated analysis. *Journal of The Neurological Sciences* **2016**, 361, 250-255.

[126]. Lee, Y. H.; Song, G. G. COMT Val158Met and PPAR γ Pro12Ala polymorphisms and susceptibility to Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurological Sciences* **2014**, 35, (5), 643-651.

[127]. Xu, X.; Wang, Y, Wang, L.; Liao, Q; Chang, L.; Xu, L.; Huang, Y.; Ye, H.; Xu, L.; Chen, C.; Shen, X.; Zhang, F.; Ye, M.; Wang, Q; Duan, S. Meta-analyses of 8 polymorphisms associated with the risk of the Alzheimer's disease." *PloS One* **2013**, 8, (9).

[128]. Kunugi, H.; Nanko, S.; Ueki, A.; Otsuka, E.; Hattori, M.; Hoda, F.; Vallada, H. P.; Arranz, M. J.; Collier, D. A. High and low activity alleles of catechol-O-methyltransferase gene: ethnic difference and possible association with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* **1997**, 221, (2-3), 202-204.

[129]. Xie, T.; Ho, S. L.; Li, L. S.; Ma, O. C. G/A1947 polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in Parkinson's disease. *Movement disorders* **1997**, 12, (3), 426-427

[130]. Yoritaka, A.; Hattori, N.; Yoshino, H.; Mizuno, Y. Catechol-O-methyltransferase genotype and susceptibility to Parkinson's disease in Japan. *Journal of Neural Transmission* **1997**, 104, (11-12), 1313-1317.

[131]. de Diego-Balaguer, R.; Schramm, C.; Rebeix, I.; Dupoux, E.; Durr, A.; Brice, A.; Charles, P.; Cleret de Langavant, L.; Youssov, K.; Verny, C.; Damotte, V.; Azulay, J. P.; Goizet, C.; Simonin, C.; Tranchant, C.; Maison, P.; Rialland, A.; Schmitz, D.; Jacquemot, C.; Fontaine, B.; Bachoud-Lévi, A.C. COMT Val158Met polymorphism modulates Huntington's disease progression. *PloS One* **2016**, 11, (9).

[132]. Vinther-Jensen, T.; Nielsen T. T.; Budtz-Jørgensen, E.; Larsen, I. U, Hansen M. M.; Hasholt, L.; Hjermand L. E.; Nielsen, J. E.; Nørremølle, A. Psychiatric and cognitive symptoms in Huntington's disease are modified by polymorphisms in catecholamine regulating enzyme genes. *Clinical Genetics* **2016**, 89, (3), 320-327.

[133]. Ramos, E. M.; Latourelle, J. C.; Gillis, T.; Mysore, J. S.; Squitieri, F.; Di Pardo, A.; Di Donato, S.; Gellera, C.; Hayden, M. R.; Morrison, P. J.; Nance, M.; Ross, C. A.; Margolis, R. L.; Gomez-Tortosa, E.; Ayuso, C.; Suchowersky, O.; Trent, R. J.; McCusker, E.; Novelletto, A.; Frontali, M.; Jones, R.; Ashizawa, T.; Frank, S.; Saint-Hilaire, M. H.; Hersch, S. M.; Rosas, H. D.; Lucente, D.; Harrison, M. B.; Zanko, A.; Abramson, R. K.; Marder, K.; Gusella, J. F.; Lee, J. M.; Alonso, I.; Sequeiros, J.; Myers, R. H.; Macdonald, M. E. Candidate glutamatergic and dopaminergic pathway gene variants do not influence Huntington's disease motor onset. *Neurogenetics* **2013**, 14, (3-4), 173-179.

[134]. Kuperman, S.; Kramer, J.; Loney, J. Enzyme activity and behavior in hyperactive children grown up. *Biological Psychiatry* **1988**, 24, (4), 375-383.

[135]. Albaugh, M. D.; Harder, V. S.; Althoff, R. R.; Rettew, D. C.; Ehli, E. A.; Lengyel-Nelson, T.; Davies, G. E.; Ayer, L.; Sulman, J.; Stanger, C.; Hudziak, J. J. COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **2010**, 49, (8), 841-849

[136]. Han, D. H.; Park, D. B.; Na, C.; Kee, B. S.; Lee, Y. S. Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Research* **2004**, 129, (1), 29-37.

- [137]. Kia-Keating, B. M.; Glatt, S. J.; Tsuang, M. T. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics Part B* **2007**, 144B, (8), 1048-53.
- [138]. Lachman, H. M.; Nolan, K. A.; Mohr, P.; Saito, T.; Volavka, J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* **1998**, 155, (6), 835-837.
- [139]. Strous, R. D.; Bark, N.; Parsia, S. S.; Volavka, J.; Lachman, H. M. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Research* **1997**, 69, (2), 71-77.
- [140]. Gogos, J. A.; Morgan, M.; Luine, V.; Santha, M.; Ogawa, S.; Pfaff, D.; Karayiorgou, M. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, 95, (17), 9991-9996.
- [141]. Festing, M. F. W. Reduction of Animal Use: Experimental Design and Quality of Experiments. *Laboratory Animals* **1994**, 28, (3), 212-21.
- [142]. Türkkan, A.; Pala, K. Çok düşük frekanslı elektromanyetik radyasyon ve sağlık etkileri. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi* **2009**, 14, (2), 11-22.
- [143]. Panagopoulos, D. J.; Johansson, O.; Carlo, G. L. "Real versus simulated mobile phone exposures in experimental studies. *BioMed Research International* **2015**.
- [144]. D'Angelo, C.; Costantini, E.; Kamal, M. A.; Reale, M. Experimental model for ELF-EMF exposure: Concern for human health. *Saudi Journal Of Biological Sciences* **2015**, 22, (1), 75-84.
- [145]. Ismail, S. A.; Rehab, F. M. A.; Hassan, H. M. M; Abd El-Rahman, D. Effect of Exposure to Electromagnetic Fields (Emfs) on Monoamine Neurotransmitters of Newborn Rats. *Biochemistry & Physiology* **2015**, 4, (2).
- [146]. 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.
- [147]. Kabuto, M.; Nitta, H.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, N.; Akiba, S.; Honda, Y.; Hagihara, J.; Isaka, K.; Saito, T.; Ojima, T.; Nakamura, Y.; Mizoue, T.; Ito, S.; Eboshida, A.; Yamazaki, S.; Sokejima, S.; Kurokawa, Y.; Kubo, O. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: a case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *International Journal of Cancer* **2006**, 119, (3), 643-650.
- [148]. Hardell, L.; Carlberg, M.; Hansson Mild, K. Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997-2003. *International Archives of Occupational and Environmental Health* **2006**, 79,(8), 630-639.
- [149]. Hardell, L.; Carlberg, M.; Hansson Mild K. Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. *International Journal of Oncology* **2006**, 28, 509-18.
- [150]. Hallberg O.; Johansson, O. Melanoma incidence and frequency modulation (FM)

broadcasting. *Archives of Environmental Health* **2002**, 57, (1), 32-40.

[151]. Koç, A; Ünal, D; Bayrak, Ö; Karataş, Ö. F; Yıldırım, M. E; Bayrak, R; Aydın, M. The effects of antioxidants on testicular apoptosis and oxidative stress produced by cell phones." *Turkish Journal of Medical Sciences* **2013**, 43, (1), 131-137.

[152]. Schönborn, F, Burkhardt, M, Kuster, N. Differences in energy absorption between heads of adults and children in the near field of sources. *Health Physics* **1998**, 74, (2), 160-168.

[153]. Hyland, G. J. Physics and biology of mobile telephony. *Lancet* **2000**, 356, (9244), 1833-1836

[154]. Wainwright, P. Thermal effects of radiation from cellular telephones. *Physics in Medicine & Biology* **2000**, 45, (8), 2363-2372.

[155]. Meo, S. A; Al Rubeaan, K. Effects of exposure to electromagnetic field radiation (EMFR) generated by activated mobile phones on fasting blood glucose. *International Journal Of Occupational Medicine And Environmental Health* **2013**, 26, (2), 235-241.

[156]. Volkow, N. D; Tomasi, D; Wang, G. J; Vaska, P; Fowler, J. S; Telang, F; Alexoff, D; Logan, J; Wong, C. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *Jama* **2011**, 305, (8), 808-813.

[157]. Arslan, B. 1800 MHz Radyofrekans Radyasyonuna Maruz Bırakılan Sıçanların Beyin Dokusunda HSP27 ve P38MAPK Genlerinin İfade Düzeyinin Araştırılması, Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2018.

[158]. Yousefi, H. A; Nasiri, P. "Psychological effects of occupational exposure to electromagnetic fields. *Journal of Research in Health Sciences* **2006**, 6, (1), 18-21.

[159]. Carlson, C; Sirotkin, H; Pandita, R; Goldberg, R; McKie, J; Wadey, R; Patanjali, S. M; Weissman, S. R; Anyane-Yeboah, K; Warburton, D; Scambler, P; Shprintzen, R; Kucherlapati, R; Morrow, B. E. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *The American Journal of Human Genetics* **1997**, 61, (3), 620-629.

[160]. Lindsay, E. A.. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nature Reviews Genetics* **2001**, 2, (11), 858.

[161]. Shprintzen, R. J; Velo-cardio-facial syndrome: A distinctive behavioral phenotype. *Mental-retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* **2000**, 6, (2), 142-147.

[162]. Feinstein, C; Eliez, S; Blasey, C; Reiss, A. L. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biological Psychiatry* **2002**, 51, (4), 312-318.

[163]. Gothelf, D; Presburger, G; Levy, D; Nahmani, A; Burg, M; Berant, M; Blieden, L. C; Finkelstein, Y; Frisch, A; Apter, A; Weizman, A. Genetic, developmental, and physical factors associated with attention deficit hyperactivity disorder in patients with velocardiofacial syndrome." *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* **2004**, 126, (1), 116-121.

[164]. Aboul Ezz, H. S; Khadrawy, Y. A; Ahmed, N. A; Radwan, N. M; El Bakry, M. M. The effect of pulsed electromagnetic radiation from mobile phone on the levels of monoaminergic neurotransmitters in four different areas of rat brain. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **2013**, 1782-8.

- [165]. Dolgacheva, L. P; Semenova, T. P; Abzhalelov, B. B; Akoev, I. G. The effect of electromagnetic radiation on the monoamine oxidase A activity in the rat brain." *Radiatsionnaia Biologiya, Radioecologiya* **2000**, 40, (4), 429-432.
- [166]. Hamdy, H.A; Mahmoud, B. F; Shalaby, T. E; El-Sharkawy, M. A; Ibrahim M. F. F. Effect of static and alternating magnetic fields on acetylcholinesterase and monoamine oxidase activities in the brain of mice. *Journal of Investigational Biochemistry* **2014**, 3, (4), 133-137.
- [167]. Zecca, L.; Mantegazza, C.; Margonato, V.; Cerretelli, P.; Caniatti, M.; Piva, F.; Dondi, D.; Hagino, N. Biological effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: III. 50 Hz electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* **1998**, 19, (1), 57-66.
- [168]. Chung, Y. H.; Lee, Y. J.; Lee, H. S.; Chung, S. J.; Lim, C. H.; Oh, K. W.; Sohn, U. D.; Park, E. S.; Jeong, J. H. Extremely low frequency magnetic field modulates the level of neurotransmitters. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* **2015**, 19, (1), 15-20.
- [169]. Balıkçı, K.; Serhatlıoğlu, İ.; Kutlu, S.; Poyraz, M. Sıçanlarda İn Vivo Olarak Elektromanyetik Alana Maruz Kalmanın Beyin Dokularındaki Katekolaminerjik Nörotransmitter Düzeylerine Etkisi. *Medical Sciences* **2016**, 11, (3), 1-8.
- [170]. Kabuto, H.; Yokoi, I. I.; Mori, A.; Ogawa, N. Effects of an in vivo 60 Hz magnetic field on monoamine levels in mouse brain. *Pathophysiology* **2000**, 7, (2), 115-119.
- [171]. Mahdavi, S. M.; Sahraei, H.; Yaghmaei, P.; Tavakoli, H. Effects of electromagnetic radiation exposure on stress-related behaviors and stress hormones in male wistar rats. *Biomolecules & Therapeutics* **2014**, 22, (6), 570-576.
- [172]. Van Campenhout, S.; Devriendt, K.; Breckpot, J.; Frijns, J. P.; Peeters, H.; Van Buggenhout, G.; Van Esch, H.; Maes, B.; Swillen, A. Microduplication 22q11. 2: a description of the clinical, developmental and behavioral characteristics during childhood. *Genetic Counseling* **2012**, 23, (2), 135-148.
- [173]. Solís, O.; García-Montes, J. R.; Garcia-Sanz, P.; Herranz, A. S.; Asensio, M. J.; Kang, G.; Hiroi, N.; Moratalla, R. Human COMT over-expression confers a heightened susceptibility to dyskinesia in mice. *Neurobiology of Disease* **2017**, 102, 133-139.
- [174]. Berletch, J. B.; Yang F.; Disteché, C. M. Escape from X inactivation in mice and humans. *Genome biology* **2010**, 11 (6), 213.
- [175]. Stabellini, R.; Vasques, L. R.; de Mello, J. C.; Hernandez, L. M.; Pereira, L. V. MAOA and GYG2 are submitted to X chromosome inactivation in human fibroblasts. *Epigenetics* **2009**, 4(6), 388-393.
- [176]. Becker, J. B. Sex differences in the brain: from genes to behavior. Oxford university press, **2007**.

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

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

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

Başkan
Prof. Dr. Ali MAYICI



(Katılmadı)
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Üye

Prof. Dr. Ş. Neziha YILMAZ
Üye

(Katılmadı)
Prof. Dr. Emine Arzu KANIK
Üye

Doç. Dr. Yusuf ÇAMLICA
Üye

Yrd. Doç. Dr. Leyla ŞAHİN
Üye

Dr. Vet. Hek. Yamer YENER
Üye

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

Avukat Late DAGLI
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Gül YAŞ

Doğum Tarihi: 12/11/1992

E-mail: ylbio201508@mersin.edu.tr

Öğrenim Durumu:

Derce	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2015
Yüksek Lisans	Tıbbi Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2018

ESERLER

1) Yayınlar

1.1) Uluslararası Yayınlar

1.2) Ulusal Yayınlar

- 1) Aras, N.; Arslan, B.; **Yas, U.**; Çetinkaya, A.; Erdogan, 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 & Biotechnology* 2017, 2,120-121.

2) Bildiriler

2.1) Uluslararası Bldiriler

2.1.1) Sözlü Bildiriler

2.1.2) Poster Bildiriler

- 1) Aras, N.; Arslan, B.; Yıldırım, M.; Çetinkaya, A.; **Yas, U.**, The Effects Of 1800 Mhz Radiofrequency Radiation On Gene Expression Levels İn Rat Stomach Tissue. Ivek Uluslararası 3. İlaç Ve Eczacılık Kongresi, 2017-04-26, 2017-04-29, İstanbul, Türkiye, 2017.
- 2) Ozdemir, SS.; 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 2017-10-23, 2017-10-25 Adana-Türkiye, 2017.
- 3) Radavus, A; Cetinkaya, A.; Arslan, B.; Aras, N.; **Yas, G.**; Erdogan, S. 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 2018-04-25, 2018-04-27, Konya, Türkiye, 2018.

2.2) Ulusal Bildiriler

2.2.1) Sözlü Bildiriler

- 1) 1) Arslan, B.; Çetinkaya, A.; **Yaş, U.**; Demir, M.; Çelik, S., Toll-Like Reseptör 2 (TLR2) Gen Polimorfizmi ile Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Araştırılması: Ön çalışma. Uluslararası Katılı 'Gevher Nesibe Tıp Günleri 2016' ve Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları Kongresi, 2016-02-11, 2016-02-13, Kayseri, Türkiye, 2016.
- 2) Aras, N.; Arslan, B.; Demir, M.; **Yaş, U.**; Çetinkaya, A., 1800 mhz elektrik alana maruz bırakılan sıçanların mide dokularında hsp70 stres geninin ekspresyon düzeylerinin araştırılması. Uluslararası Katılı 'Gevher Nesibe Tıp Günleri 2016' ve Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları Kongresi, 2016-02-11, 2016-02-13, Kayseri, Türkiye, 2016.
- 3) **Yaş, U.**; Aras, N.; Arslan, B.; Çetinkaya, A.; Erdoğan, S., 1800 MHz Radyofrekans Radyasyona maruz bırakılan sıçanların beyin dokusunda Monoamin Oksidaz A ve Katekol-O-Metiltransferaz genlerinin ifade düzeylerinin incelenmesi. XV. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 2017-10-26, 2017-10-29, Muğla, Türkiye, 2017.

2.2.2) Poster Bildiriler