

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

**GSM 900 ve 1800 MHZ TELEFONLARIN OLUŞTURDUĞU
MANYETİK ALANIN HEMATOLOJİK PARAMETRELER ve
KEMİK İLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. TANFER TAŞPINAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. TANSU SİPAHİ

Prof. Dr. AHMET R. ÖRMECİ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1602
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

2008 – ISPARTA

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet R. Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Duran Canatan, Prof. Dr. Selmin Karademir, Doç. Dr. Bumin N. DüNDAR, Doç. Dr. Faruk Öktem, Doç. Dr. Mustafa Akçam, Doç. Dr. Hasan Çetin'e, bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Tansu Sipahi'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince laboratuvarlarında çalışma imkanı sağlayan Prof. Dr. M. Fehmi Özgüner ve Arş. Görevlisi Gökhan Cesur, aldığım kan örneklerini titizlikle çalışan Doç. Dr. Recep Sütçü ve Dr. Yusuf Kara, tezimin istatistik çalışmasında büyük emeği geçen Dr. Tufan Nayir'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline, eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
1. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Radyasyonun Sınıflandırılması	
2.1.1. İyonlaştırmayan Radyasyon	4
2.1.1.1. Elektromanyetik Radyasyonun Dalga Özelliği	5
2.1.1.2. Elektromanyetik Radyasyonun Tanecik Özelliği	5
2.1.2. İyonlaştırıcı Radyasyon ve Etkileri	6
2.2. Elektromanyetik Radyasyonun Canlılarla Etkileşimi	11
2.3. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri	14
2.3.1. Elektromanyetik Alanların Hücre Membranı Üzerine Etkileri	16
2.3.2. Elektromanyetik Alanların Sinyal İletimi Üzerine Etkileri	18
2.3.3. Elektromanyetik Alanların İmmün Sistem Üzerine Etkileri	18
2.3.4. Elektromanyetik Alanların Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri	19
2.3.5. Apoptozis	21
2.3.5.1 Apoptozis Sürecinin Bozulduğu Durumlar	22
2.3.5.2 Apoptozis ve Nekroz Arasındaki Farklar	24
2.3.5.3 Apoptozisde Rol Alan Mediatorler	26
2.3.5.4 Apoptozisin İndüklenmesi	29
2.3.5.5 Apoptozisde Mitokondrinin Rolü	30
2.3.5.6 Apoptozisde ve Bcl-2 Ailesi	31
2.3.5.7 Apoptozisin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	32

III. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Deney Düzenegi	37
3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Gruplandırılması	40
3.3. Ratların Sakrifikasyonu ve Örneklerin Alınması	41
3.4. Metod	42
3.5. İstatistiksel Yöntemler	43
IV. BULGULAR	44
4.1. Deneklerin Çalışma Öncesi ve Çalışma Sonrası Vücut Ağırlıkları	44
4.2. Deneklerin Hematolojik Parametreleri	45
4.3. Deneklerin Periferik Yayma Bulguları	52
4.4. Deneklerin Kemik İliği Bulguları	56
4.5. Deneklerin Kanama Profili Parametreleri	61
4.6. Deneklerin Biyokimyasal Parametreleri	66
4.7. Deneklerin Annexin V Düzeyleri	71
V. TARTIŞMA ve SONUÇ	73
VI. ÖZET	78
VII. SUMMARY	81
VIII. KAYNAKLAR	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Elektromanyetik Spektrum

Şekil 2 : İyonize radyasyona maruziyet sonrası lökosit sayısı ve radyasyon dozu arasındaki ilişki.

Şekil 3 : Elektromanyetik spektrumda önemli frekanslar

Şekil 4 : Apoptotik süreç ve bu süreç boyunca her evrede rol oynayan proteinler

Şekil 5 : Radyofrekans Deney Düzeneği

Resim 1: Deney Düzeneği

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : İyonlaştırıcı Radyasyon ve Etkileri

Tablo 2 : Kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu çalışma öncesi ve çalışma sonrası vücut ağırlığı ortalamaları

Tablo 3 : Kontrol Grubundaki Ratların Hematolojik Parametreleri

Tablo 4 : 900 MHz Grubundaki Ratların Hematolojik Parametreleri

Tablo 5 : 1800 MHz Grubundaki Ratların Hematolojik Parametreleri

Tablo 6 : Hematolojik Parametreler ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Tablo 7 : Kontrol Grubundaki Ratların Periferik Yayma Bulguları

Tablo 8 : 900 MHz Grubundaki Ratların Periferik Yayma Bulguları

Tablo 9 : 1800 MHz Grubundaki Ratların Periferik Yayma Bulguları

Tablo 10 : Periferik Yayma Bulguları ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Tablo 11 : Kontrol Grubundaki Ratların Kemik İliği Bulguları

Tablo 12 : 900 MHz Grubundaki Ratların Kemik İliği Bulguları

Tablo 13 : 1800 MHz Grubundaki Ratların Kemik İliği Bulguları

Tablo 14 : Kemik İliği Bulguları ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Tablo 15 : Kontrol Grubundaki Ratların Kanama Profili Parametreleri

Tablo 16 : 900 MHz Grubundaki Ratların Kanama Profili Parametreleri

Tablo 17 : 1800 MHz Grubundaki Ratların Kanama Profili Parametreleri

Tablo 18 : Kanama Profili Parametreleri ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Tablo 19 : Kontrol Grubundaki Ratların Biyokimyasal Parametreleri

Tablo 20 : 900 MHz Grubundaki Ratların Biyokimyasal Parametreleri

Tablo 21 : 1800 MHz Grubundaki Ratların Biyokimyasal Parametreleri

Tablo 22 : Biyokimyasal Parametreler ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Tablo 23 : Ratların Annexin V düzeyleri

Tablo 24 : Annexin V Düzeyleri ve Gruplar Arası Karşılaştırması

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde olarak oran
ADP	: Adenozin difosfat
AIDS	: Edinilmiş bağışıklık yetmezliği belirtisi (Acquired immune deficiency syndrome)
AIF	: Apoptozis indükleyici faktör
ALS	: Mutlak lenfosit sayısı
ANS	: Mutlak nötrofil sayısı
Apaf	: Apoptotik proteaz aktive edici faktör
aPTT	: Aktive parsiyel protrombin zamanı
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
Ark.	: Arkadaşları
BK	: Beyaz küre sayısı
⁰ C	: Santigrat
Ca	: Kalsiyum
CAD	: Kaspazla aktifleşen deoksiribonükleaz
Cl	: Klor
cm	: Santimetre
dB	: Desibel
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNAaz	: Deoksiribonükleaz
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
ELISA	: Enzimle etiketli immünoreaktan aracılı enzim immünoassay
EM	: Elektromanyetik
EMA	: Elektromanyetik alan
FasL	: Fas ligand
Fe	: Demir
GHz	: Gigahertz
GSM	: Mobil cep telefonu (Global System for Mobile Communications)
g	: gram
Gy	: Grey

Hb	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Htc	: Hematokrit
Hz	: Hertz
IAP	: Apoptozis inhibitörleri
ICAD	: Kaspazla aktifleşen deoksiribonükleaz inhibitörü
IHC	: İmmunohistokimyasal
IQ	: Zeka testi (Intelligence quotient)
INR	: Uluslar arası normalleştirilmiş oran
K	: Potasyum
Kbp	: Kilo baz çifti
KK	: Kırmızı kan hücresi
Km	: Kilometre
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
MCV	: Ortalama eritrosit volümü
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
Mg	: Magnezyum
MHz	: Megahertz
mm	: Milimetre
MÖ	: Milattan önce
mRNA	: Mesajcı RNA
Na	: Sodyum
NK	: Doğal öldürücü
PEMF	: Darbeli elektromanyetik alan
PVC	: Polivinilklorit
PLT	: Trombosit sayısı
PT	: Protrombin zamanı
Rad	: Radiation absorbed dose
RDW	: Kırmızı küre dağılım aralığı
RES	: Retikülo-endotelial sistem

RF	: Radyofrekans
SAR	: Spesifik absorpsiyon hızı
SD	: Serum Demiri
SDBK	: Serum demir bağlama kapasitesi
S_m	: Maruz kalınan güç yoğunluğu seviyesi
S_{limit}	: İzin verilen maksimum güç yoğunluğu
Sv	: Sievert
T	: Tesla
t	: Zaman
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNFR	: Tümör nekroz faktör reseptörü
TRADD	: TNFR-1 ilişkili ölüm bölgesi
TS	: Transferin saturasyonu
TT	: Trombin zamanı
TUNEL	: Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick and labelling assay
V	: Volt
W	: Watt
WHO	: Dünya sağlık örgütü
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gamma

1. GİRİŞ

İnsanlık tarihinin elektrik ve manyetik alan üzerine olan ilk bilgileri milattan önce VI. yüzyıla dayanmaktadır. Yunan döneminde Milet'te (Anadolu, Aydın civarında eski yerleşim yeri) yaşayan Thales (M.Ö. 624 - M.Ö. 546) doğayla ilgili araştırmalar yaparken kehribarın yünle ovulduğunda tüy ve saman gibi hafif maddeleri kendine çektiğini, uzun süreli ovmalarda ise insan vücuduna yaklaştırıldığında küçük kıvılcımlar çıkardığını fark edip bazı araştırmalarda bulunmuştu. Ancak insanlığın elektrik dalgaları ve manyetik alan üzerine ilgisi 19. ve 20. yüzyıllarda doruğa ulaşarak gündelik yaşamda vazgeçilmez cihazların üretilmesi ile sonuçlanmış ve bu cihazlar insan hayatının bir parçası haline gelmişlerdir (1).

Elektromanyetik dalgaların kaynağı sadece insanlık ürünü elektrikli cihazlar da değildir. Güneşteki patlamalar sonucu oluşan elektrik yüklü partiküllerin yer manyetik alanı ile etkileşmesi, yıldırım, şimşek vb. atmosferik olaylar, galaktik olaylar da elektromanyetik dalgaların kaynağıdır.

Sanayileşmenin gelişmesi, küreselleşme, ekonomik koşulların iyileşmesi insanların çok sayıda elektrikli alet ve teçhizata sahip olmalarını sağlamıştır. Kullanılan bu cihazlar, insan hayatına kolaylıklar sağlamanın yanında birtakım tehlikeli etkileri de beraberinde getirmiştir. Bu etkilerin bir kısmı birçok kişi tarafından bilinmeyen ve etkisini uzun süreli kullanımın sonunda gösteren elektromanyetik alana (EMA) bağlı zararlı etkilerdir.

EMA'nın insan sağlığı üzerinde etkileri olabileceği fikri ancak cep telefonlarının yaygınlaşmasından sonra kamuoyu oluşturabilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde bir televizyon programında cep telefonlarının yaydığı EMA'nın beyin tümörüne yol açtığına iddia edilmesi ile birlikte konu bir anda ilgi odağı olarak birçok epidemiyolojik ve deneysel çalışmaya konu olmuştur (2-11).

Günümüzde; cep telefonu, kablosuz telefonlar ve halk bandı telsizi gibi elde taşınabilen haberleşme cihazları çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kişisel haberleşmede kullanılan bu cihazlar çalışırken özellikle kullanıcının kafasına çok yakın mesafede tutulurlar. Bu kullanım sonucunda, cihazlardan kaynaklı yakındaki manyetik alan yoğunlukları nedeni ile kullanıcılar bazı durumlarda zararlı seviyede EMA'lara maruz kalırlar (12, 13).

Globalleşme sürecinin bir parçası olarak ülkemizde de mobil iletişim cihazları; özellikle cep telefonları kullanımı yaygınlaşmış, GSM (Global System for Mobile Communications) operatörlerinin kapsama alanlarını genişletmeleri ve abone sayısının artmasına bağlı olarak servis sundukları baz istasyonları sayı ve yaygınlığı artmıştır. Bunun sonucunda bu iletişim sistemlerinden kaynaklanan manyetik alanlardan etkilenen insan sayısı da artmıştır. GSM operatörlerinin son verilerine göre ülkemizdeki GSM abone sayısı 63 milyonu aşmış, penetrasyon oranı ise % 85'e ulaşmıştır. Mobil iletişim cihazlarının toplumda bu kadar yaygınlaşması aynı zamanda yeni teknolojik gelişmelerin de bu sektör tarafından sonuna kadar kullanılmasını beraberinde getirmiştir. 1990'lı yıllarda GSM operatörleri sadece 900 megahertz (MHz) radyofrekans (RF) dalgaları ile yayın yapmakta iken yıllar içinde bu sektörden beklentilerin artması ile 1800 MHz RF dalgaları ön planda kullanılmaya başlamıştır. Yurtdışında 2700 MHz RF dalgaları da kullanılmaya başlamış, ülkemizde de kullanılması beklenmektedir (14).

İnsan organizması için hematolojik sistemin düzenli ve dengeli çalışması hayati öneme sahiptir. Hematolojik hücrelerin sürekli yenileniyor olması bu hücrelerin genetik materyalini çevresel etkenlere karşı hassas duruma getirmektedir. Kemoterapotik ajanlar, viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar, ısı, iyonize radyasyon gibi birçok çevresel faktörün hematolojik sistemin homeostazını bozarak çeşitli etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir (15, 16).

Son dönemde ülkemizde de zararlı çevresel etkenlere karşı toplumsal duyarlılık artmıştır. Özellikle ülkemizde yakın gelecekte kurulması planlanan nükleer santraller, radyasyonun zararlı etkilerinin kamuoyunda tartışılması ve çevre konusunda toplumda bilinçlenme hareketi başlatmıştır. Biz de toplum ve bilimdeki son gelişmeler ışığında günümüzde ülkemizdeki mobil iletişimin temelini oluşturan 900 MHz ve 1800 MHz RF dalgaların ratlarda hematolojik

parametreler ve kemik iliği üzerine etkilerini deneysel bir modelde karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyonun Sınıflandırılması

Radyasyon, cinsleri ve kaynakları farklı olan ve madde içine nüfuz edebilen ışınlardır. Çeşitli radyasyon türlerinin madde içine nüfuz edebilme özellikleri farklıdır. Ancak belli bir radyasyon türü için nüfuz edebilme özelliği enerji ile ilişkilidir. Radyasyonlar madde içine nüfuz edip atomları iyonlaştırabilmesi veya iyonlaştıramaması özelliklerine göre iki sınıfta incelenirler:

- a. İyonlaştırmayan Radyasyon (Elektromanyetik Radyasyonlar)
- b. İyonlaştırıcı Radyasyon [nötron, proton, alfa (α), beta (β) tanecikleri, x ve gamma (γ) ışınları] (17).

2.1.1. İyonlaştırmayan Radyasyon (Elektromanyetik Radyasyon)

İyonlaştırmayan radyasyon olarak tanımlanan elektromanyetik (EM) radyasyon, enerjinin boşlukta elektrik ve manyetik alanlar biçiminde yayılmasıdır. Bu grup içinde başlıca dalgalar olarak radyo dalgaları, ısı, ışık, kızıl ve mor ötesi ışınlar sayılabilir. Fizik bilimi EM ışınların oldukça karmaşık ve değişken özelliklerini tanımlayabilmek için EM radyasyon dalga ve tanecik özellikleri şeklinde iki ayrı görüş ortaya koymuştur.

2.1.1.1. Elektromanyetik Radyasyonun Dalga Özelliği

EM radyasyon, boşlukta dalgalar biçiminde yayılır. Bilinen pek çok dalgalı yayılım için (ses dalgalarının hava, su ya da vücut dokuları içindeki yayılımları) mutlak bir ortama gerek vardır. Oysa EM dalgalar, boşlukta da yayılabilme özelliğine sahiptirler ve bir ortama gereksinim duymazlar. Her çeşit dalganın kendisini tanımlayan bir dalga boyu ve frekansı vardır. Sinüs ritmi şeklindeki dalga konvoyunda birbirini izleyen iki tepe noktası arasındaki uzaklık, dalga boyu olarak tanımlanır ve Yunanca uzunluk sözcüğünün ilk harfi olan lamda (λ) ile gösterilir. Bir noktadan belli bir sürede geçen dalga sayısı ise frekansı gösterir. Hız ile frekans arasındaki ilişki; “Hız = Frekans x Dalga Boyu” formülü ile ifade edilir. Tüm EM dalgalar boşlukta aynı hızla yayılırlar, bu hız da ışık hızına eşit olup saniyede 300 000 km.’dir. Tüm EM radyasyon tiplerinde hız aynı olduğundan bu ışınların frekansları dalga boyları ile ters orantılıdır (17).

Elektromanyetik ışınların dalgalar biçimindeki yayılımları pek çok fiziksel olayları açıklasa da, bu dalgaların özelliklerinin tümünü ortaya koymakta yetersiz kalmıştır. Bu nedenle tanecik özelliği üzerinde de durmak gereklidir.

2.1.1.2. Elektromanyetik Radyasyonun Tanecik Özelliği

Kısa dalga boylu EM dalgalar madde ile karşılaştıklarında, dalga olmaktan çok partikülmüş gibi tepki görür ve gösterirler. Gerçekte bu dalgalar enerji demetleri olup; “kuantum” veya “foton” adını alırlar. Fotonlar ışık hızı ile hareket ederler. Her bir fotonun taşıdığı enerji, bu radyasyonun frekansına bağlıdır. EM spektrumu oluşturan tüm radyasyonlar (x ve γ ışınları hariç) iyonlaştırmayan radyasyon türüne girer (Şekil 1).

partiküllerdir. Bu da radyoizotopların organizmaya inhalasyon veya enjeksiyon yoluyla verilmesi sonucu gerçekleşir. Radyasyonun enerji birimi Rad'dır. Bir Rad (Radiation absorbed dose) bir maddenin 1 gramlık dokusunun absorbe ettiği enerji olup bu da 100 erg/g'dır (18).

Vücudun tamamının radyasyona maruz kaldığı durumlarda 0-125 Rad arası dozlar çok az semptomu neden olurken, 125-250 Rad arası dozlar reversibl semptom ve bulgulara, 250-400 Rad arası dozlar irreversibl bulgulara ve bazen ölüme, 500 Rad dozu % 50 oranında ölüme, 700 Rad dozu ise % 100 ölüme sebep olmaktadır. Mutasyon yapabilen radyasyon dozu ise 5-150 Rad olarak kabul edilmektedir (Tablo 1) (18).

İyonlaştırıcı Radyasyon Dozu	Radyasyon Etkileri
0-125 Rad	Çok az semptom
125-250 Rad	Reversibl semptomlar
250-400 Rad	İrreversibl semptomlar, bazen ölüm
500 Rad	% 50 Ölüm
>700 Rad	% 100 Ölüm

Tablo 1: İyonlaştırıcı Radyasyon ve Etkileri (18)

İyonlaştırıcı radyasyon, yolu üzerindeki atom ve moleküllerle rasgele çarpışır. Böylece kimyasal bağları kırıp, diğer moleküler değişiklikler oluşturarak neticede kendisini absorbe eden hücre ve hücrenin etrafındaki dokuya zarar veren iyonları ve serbest radikalleri oluşturur. İyonlaştırıcı radyasyonun yoluna çıkan her molekül etkilenebilir, ancak DNA (deoksiribonükleik asit) molekülü genetik içeriğinin sınırlı olmasından dolayı en kritik hedeftir. Bölünmekte olan sıradan bir hücreyi öldürmek için yeterli olan radyasyon dozu (2Sv= 2 Sievert) DNA içeriğinde yüzlerce lezyon oluşturur. Bu tür lezyonların çoğu tamir edilebilir düzeydedir; ancak yoğun iyonlaştırıcı radyasyon (proton veya α -taneciği) tarafından oluşturulan hasar daha zayıf iyonlaştırıcı radyasyona (x-ışınları veya γ -ışınları) göre daha az onarılabılır düzeydedir (19).

DNA molekülünün onarılamayan veya hatalı onarılan hasarı mutasyon formasyonu olarak belirtilir ve bu değer sievert başına her lokus için 10^{-5} ile 10^{-6} arasındadır. Mutasyon oranı dozla orantılı olarak arttığından, genetik materyalle karşılaşan tek bir iyonlaştırıcı partikülün bile mutasyon oluşturmaya yeterli olduğu kabul edilir. Radyasyon hasarı aynı zamanda kromozom sayı ve şeklinde de değişiklikler oluşturur. Bunun sonucunda lenfositlerde kromozomal değişiklikler ölçülerek biyolojik doz tayin edilebilir (19).

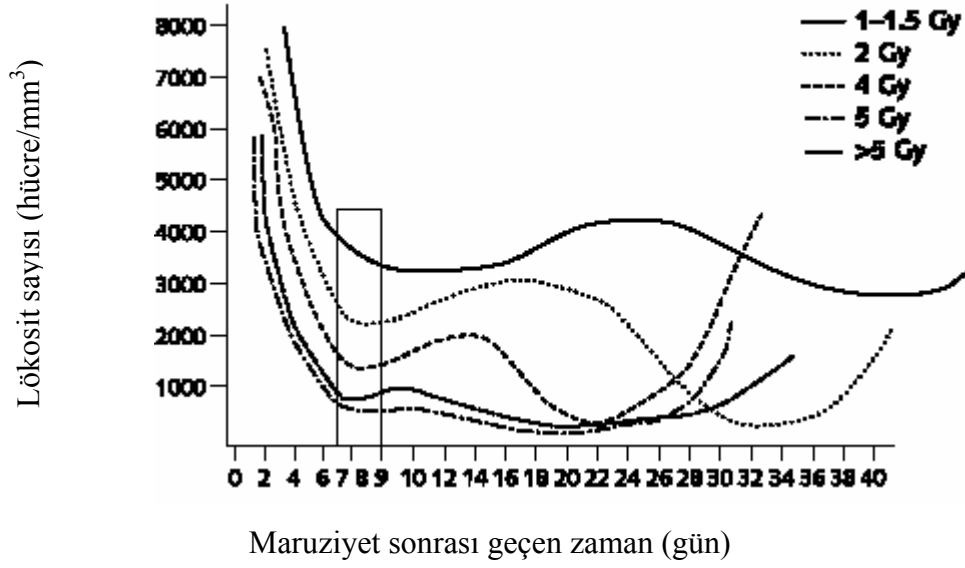
Radyasyonun genler, kromozomlar ve diğer hayati organeller üzerinde oluşturduğu hasar özellikle bölünmekte olan hücreler başta olmak üzere bütün hücreleri öldürebilir. Bölünmekte olan hücrelerin hayatta kalım oranı çoğalma kapasiteleri şeklinde ölçülür ve artan doza oranla katlanarak azalır. Bu tür hücrelerin çoğalmakta olan popülasyonları 1-2 Sv dozundaki hızlı bir maruziyet ile çoğalma kapasitelerini %50 oranında kaybederler. Ancak lenfositler ve oositler interfazda ölme eğiliminde olduğundan mitozdaki birçok hücre radyasyon etkisi ile ölür. Radyasyon etkisi ile hücre ölümü rasgele bir süreç olduğu halde 0,5 Sv'ın altındaki dozlarda testis ve embriyo haricindeki dokularda çok az hücre ölür ancak klinik hasar oluşur. Epidermis, kemik iliği ve barsak epiteli gibi yüksek hücre turnover oranı olan dokularda bölünmekte olan progenitör hücrelerin ölümü yaşlanmış hücrelerin normal dokuyla yer değiştirmesi ile sonuçlanır. Sonuçta oluşacak atrofinin ortaya çıkma zamanlaması doku bazında hücre popülasyon dinamikleri ile ilişkilidir. Örneğin; karaciğer ve damar epiteli gibi hücre turnover yavaş olan dokularda radyasyon hasarı daha geç ortaya çıkar. Maruz kalınan dozun düşük olduğu veya etkilenen doku hacmi az olduğu bazı durumlarda ise dokuların adaptif etkileri ile hayatta kalan hücrelerin rejeneratif hiperplazisi görülebilir (19).

İyonlaştırıcı radyasyon hasarları doz-yanıt ilişkilerine, belirtilerine, zamanlamasına ve prognozuna bağlı olarak farklı etkiler oluşturabilir. Radyasyonun mutasyon ve kanser oluşturucu etkileri haricindeki reaksiyonlar genellikle çok sayıda hücre ölümü ile sonuçlanır ve radyasyon dozu ancak yeterli eşik değeri aştığında saptanır. Bu nedenle bu reaksiyonlar saptanabilen reaksiyonlar olarak adlandırılırlar. Radyasyonun mutasyon ve

kanser oluşturucu etkileri için ise eřik değer olmadığı kabul edilir, bu nedenle de bu etkiler saptanamayan etkiler olarak adlandırılırlar. Eldeki bilimsel veriler olasılığı dışlamamakla birlikte, bu mutasyon ve kanser oluşturucu etkiler için milisievert doz aralığında eřik değerler mevcut olabilir. DNA tamir prosesleri gibi radyasyona karşı organizmanın adaptif yanıtlarının varlığı bazı araştırmacılar tarafından çok dūřuk dozlarda radyasyonun yararlı etkilerinin (radyasyon hormesis) olabileceği hipotezi ile açıklanır.

Hücreleri hızlı çoğalan dokular radyasyon hasarı etkilerinin en erken görüldüğü dokulardır. Bu dokularda radyasyona maruziyetten hemen sonra mitoz inhibisyonu ve sitolojik anormallikler saptanabilir. Ancak ülserasyon, fibrozis ve diğer dejeneratif değişiklikler aylar ve yıllar sonra ortaya çıkar (19). Cilt dokusunun 6 Sv ve üzeri dozlara maruziyetinden sonraki ilk gün içinde eritem ortaya çıkar ve birkaç saat sürer. Ardından 2 ila 4 hafta boyunca devam edecek daha derin ve uzun süreli eritem ile epilasyon görölür. On-yirmi Sv üzeri dozlarda 2-4 hafta içinde transepitelial hasar, yaş deskuamasyon, nekroz ve ülserler meydana gelir. Altta yatan dermis dokusu ve vasküler yapının fibrozisi ile atrofi gelişir. Bütün bunları ise aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilecek ikinci bir ülserasyon dalgası izler.

Kemik iliği ve lenfoid dokunun 2-3 Sv dozunda radyasyona maruziyeti sonrası saatler içinde lenfosit sayısını dūřürecek ve immün yanıtı deprese edecek kadar lenfosit yıkımı meydana gelir. Bu dozda radyasyon aynı zamanda hematopoetik hücrelere hasar vererek belirgin lökopeni ve trombositopeni oluşturur. Eęer radyasyon dozu 5 Sv'e ulaşırsa fatal enfeksiyonlar ve yaygın hemorajiler görölür. İlk 24 saatte gelişen lenfopeninin ağırlığı maruz kalınan radyasyonun dozu ile ilişkilidir. Granülosit sayısı ise vücut depolarından ani deşarja bağlı olarak ilk 24 ila 48 saatte geçici olarak artar (şekil 2)(20). Radyasyon sonrası 2-4 hafta içinde trombosit sayılarında dūřüř meydana gelir ve trombositopeninin ciddiyeti de doz ile ilişkilidir. Doz tayini gerekli olduğu durumlarda yapılan lenfosit kültürlerinde tespit edilen kromozomal bozuklukların derecesi maruziyet dozunun etkin bir göstergesidir (19).



Şekil 2: İyonize radyasyona maruziyet sonrası lökosit sayısı ve radyasyon dozu arasındaki ilişki (20)

Akut olarak 10 Sv dozunda radyasyona maruziyet ile barsak mukozası ve akciğerdeki alveolar epitelde hasar meydana gelir. Barsak mukozasındaki hasar ile fatal dizanteri benzeri sendrom meydana gelebilir. Akciğer dokusundaki harabiyet ile 1-3 ay içinde akut pnömoni görülür. Eğer akciğerlerdeki hasar yaygınsa meydana gelen pulmoner fibrozis ve kor pulmonale sonucunda fatal solunum yetmezliği oluşur.

Radyasyonun gonadlar üzerine olan etkisi ise doza bağlıdır. Spermatozoalar rölatif olarak rezistandırlar. Ancak 0.15 Sv düzeyindeki tek doz, 6 haftalık bir latent sürenin sonrasında oligospermiye yol açar. Daha yüksek, 2-4 Sv dozundaki radyasyon ise geçici sterilite oluşturur. Oositler ise radyosensitifdirler, 1,5-2,0 Sv dozundaki radyasyon geçici sterilite oluştururken daha yüksek dozlarda hastanın yaşına bağlı olarak kalıcı sterilite oluşabilir.

Göz dokusunun 0,5 Sv üzerindeki radyasyon dozuna maruz kalması ile birlikte aylar içinde posterior polar opasiteler oluşur. Daha yüksek dozlarda ve uzun süreli maruziyetlerde ise görme fonksiyonunu da etkileyen katarakt oluşur.

Kısa süreli, 1 Sv ve üzeri dozlarda tüm vücut maruziyeti ile **Akut Radyasyon Sendromu** meydana gelir. Akut radyasyon sendromu klinik olarak dört dönemde incelenebilir. Bunlar sırası ile:

- 1- Başlangıç prodrom dönemi: Halsizlik, anoreksi, bulantı ve kusma
- 2- Latent dönem
- 3- Radyasyon hasarının ikinci fazı (ana hastalık dönemi)
- 4- Klinik olarak düzelme veya ölüm

Akut radyasyon sendromunun ikinci, yani ana hastalık döneminde, radyasyondan etkilenen vücut parçasının anatomik dağılımı ve büyüklüğüne bağlı olarak başlıca dört sistemde etkiler oluşur: 1. hematolojik, 2. gastrointestinal, 3. nörovasküler, 4. pulmoner. Yukarıda da bahsedildiği üzere hematolojik sistemde lökopeni ve trombositopeni, gastrointestinal sistemde fatal dizanteri benzeri sendrom, nörovasküler sistemde uyku ve davranış bozuklukları, pulmoner sistemde ise pulmoner fibrosis ve solunum yetmezliği meydana gelir.

Intrauterin hayatta, eğer preimplantasyon döneminde radyasyona maruz kalınırsa genellikle embriyonun hayatta kalması mümkün değildir. Organogenez döneminde radyasyona maruz kalınırsa malformasyonlar ve gelişme bozuklukları görülmekle birlikte kanserojen etkiler de belirgin olmaktadır. Atom bombası ile radyasyona maruziyetlerde ise dozla ve postkonsepsiyonel yaşla orantılı olarak ciddi mental retardasyon oluşmaktadır. Postkonsepsiyonel 8. ila 15. haftalar arası meydana gelen radyasyon maruziyeti ile IQ skorlarında ciddi düşüklükler görülmektedir (19).

2.2. Elektromanyetik Radyasyonun Canlılarla Etkileşimi

Elektromanyetik dalgaların etkileri tek bir mekanizma ile açıklanamamıştır. RF dalgalarının termal ve nontermal olmak üzere iki tip

etkisi vardır. EM dalgaya maruz kalan cisimde, gelen dalganın alan şiddeti yeterince küçükse ısı oluşmaz. Cismin EM dalga ile etkileşmesi artan moleküler hareket ve sürtünmeden dolayı sistemdeki ısı artışı ile termal etkileri meydana getirir. İyonlar, moleküler dipol veya kolloid parçacıklardan oluşan elektrik yüklü parçacıklar değişen alanlarda daima hareket halindedirler. Organizmanın özgül yapısında ve iletkenlik, dielektrik sabiti, frekans ve alan şiddeti uyumlu şartlarda termal olmayan etkiler termal etkilerden daha üstün bir şekilde olabilir (21).

Radyofrekans enerjisi bir vücut yüzeyine çarptığında enerjisinin bir kısmı yansır bir kısmı vücut içine girerek absorbe olur. EM dalga dokudan geçtikçe ortamın elektriksel özelliklerine bağlı olarak hızı değişir. Bu da dalga boyunda değişmeye neden olur. Elektromanyetik alan radyasyon dokular üzerinde bir metrekare yüzey başına watt (W/m^2) birimiyle ifade edilen güç yoğunluğunun canlı vücudunda soğurulmasına ve oradan doku ısınması yoluyla hasar oluşmasına neden olurlar. Soğurulan bu güç, (özgül soğurulma oranı) gelen dalganın frekansına, geliş açısına, canlı dokunun su muhtevasına ve biyolojik malzemenin elektriksel özelliklerine (iletkenlik, dielektrik sabitleri) bağlıdır. Söz konusu etkileşme canlı vücudunda EM dalganın indüklediği iç alanların doku malzemeleri içinde çeşitli şekillerde enerji transferinden kaynaklanır (22).

1. Elektrik alanları herhangi bir atomun serbest elektronlarına kinetik enerji verirler.
2. Elektrik alanları, atom ve moleküllerdeki elektrik dipollarına etki ederler. Polarizasyon olarak isimlendirilen bu olaya ilişkin sürtünme nedeniyle doku içeriğinde ısı oluşur.
3. Elektrik alanları, cisimlerde daha önce mevcut olan dipolları bir araya getirir. Bununla birlikte oluşan sürtünme cisme enerji transfer eder.

Radyofrekans radyasyona maruz kalma limitleri, çalışanlar için mesleki maruz kalma, genel halk için bireysel maruz kalma olarak iki bölümde incelenir. Mesleki maruz kalmaya örnek olarak çevresel kaynaklarda çalışan

işçiler, RF enerji kullanan cihaz operatörleri, askeri personel verilebilir. Çevresel kaynakların etkili olduğu bölgelerde, halkın rasgele bulunması nedeni ile ortaya çıkan risk, genel halk maruz kalması olarak tanımlanır. Özellikle verici kuleleri, cep telefonu baz istasyonları ve binaların çatılarına dikilen cep telefonu tekrarlayıcıları bu sınıfa giren kaynaklardır. Burada, özellikle okul, kreş, çocuk parkları, halka açık park ve bahçelere yerleştirilen cep telefonu vericileri riskli kaynaklar olarak değerlendirilmelidir (21).

Söz konusu maruz kalma durumları için ortalama maruz kalma süresi önemli bir kriterdir. Belirli bir güç yoğunluğunda kabul edilen maruz kalma süresinde, maruziyete izin verilebilecek süre bir denklem ile hesaplanır. Aşağıdaki denklemde açıklandığı üzere oluşacak maruz kalma seviyesi kabul edilen standart güç limiti ve izin verilen süreye eşit değerde olmalıdır (23).

$$\sum S_m \times t_m = S_{limit} \times t_{ort}$$

S_m = Maruz kalınan güç yoğunluğu seviyesi (mW/cm²)

S_{limit} = İzin verilen maksimum güç yoğunluğu (mW/cm²)

t_m = S_m maruz kalması için izin verilebilecek süre (dak.)

t_{ort} = İzin verilen maksimum güç yoğunluğu için ortalama süre (Uluslararası standartlarda t_{ort} ; 6 dakika olarak belirlenmiştir).

RF'lı EM dalgaların dokuda oluşturabileceği zarar, onun enerjisine, doku ile yaptığı etkileşmenin türüne, dokuda absorbe edilen enerji miktarına ve maruz kalma süresine bağlıdır. Bu şekilde dokunun birim kütlesinde absorbe edilen enerji "doz" olarak tanımlanır. Özellikle canlı dokularda absorbe olan enerji miktarından çok, enerjinin absorpsiyon hızı önemlidir. Bu durumu içeren bir "Spesifik Absorpsiyon Hızı" (SAR) =Enerji / (Kütle x Zaman)=(Joule/Kg.sn = Watt/kg) olarak tanımlanmıştır (24).

$$SAR = \text{Enerji} / \text{Kütle} \times \text{Zaman}$$

İnsan vücudu absorpsiyon karakteristiği dikkate alındığında, RF frekans bandı üç alt bölgeye ayrılabilir (25).

1. İnsan gövdesi için 30 MHz'den daha küçük alt rezonans bölgesinde yüzey absorpsiyon belirgindir, fakat boyun ve bacaklarda enerji absorpsiyonu hızla artar.
2. Tüm vücut için 30-300 MHz rezonans bölgesinde ve hatta vücudun bir kısmının rezonansı için daha yüksek frekanslarda, özellikle kafa için, çok dikkatli olunmalıdır.
3. 400 MHz'den 3 GHz'e kadar olan aralıkta ısı etkisi daha belirgindir. Bu bölgede özellikle 100 W/m²'lik güç yoğunluğunda lokal enerji absorpsiyonu beklenebilir. Frekans arttıkça absorbe edilen enerji azalır ve ısıtma etkisi artar.

Absorbe edilen enerji miktarı radyasyona maruz kalan kişinin boyutlarını içeren çok sayıda faktöre bağlıdır. Standart bir kişi (boy 1.74m) elektriksel yükünden arındırıldıktan sonra, yaklaşık 70 MHz civarında bir frekansta, enerji absorpsiyon rezonans frekansına sahiptir. Daha küçük boylu insanlar ve çocuklar için enerji absorpsiyon rezonansı 100 MHz'i aşar. Normalden uzun boylu insanlar için absorpsiyon rezonans frekansını 70 MHz'in altındadır. Özellikle 2450 MHz'lik manyetik alanda standart insan boyutlarındaki bir kişi mevcut alanın %50'sini absorbe edecektir. Bu değerler, insan vücudu maruz kaldığı takdirde farklı frekans aralıklarında farklı absorpsiyon etkilerinin oluştuğunu göstermektedir (25).

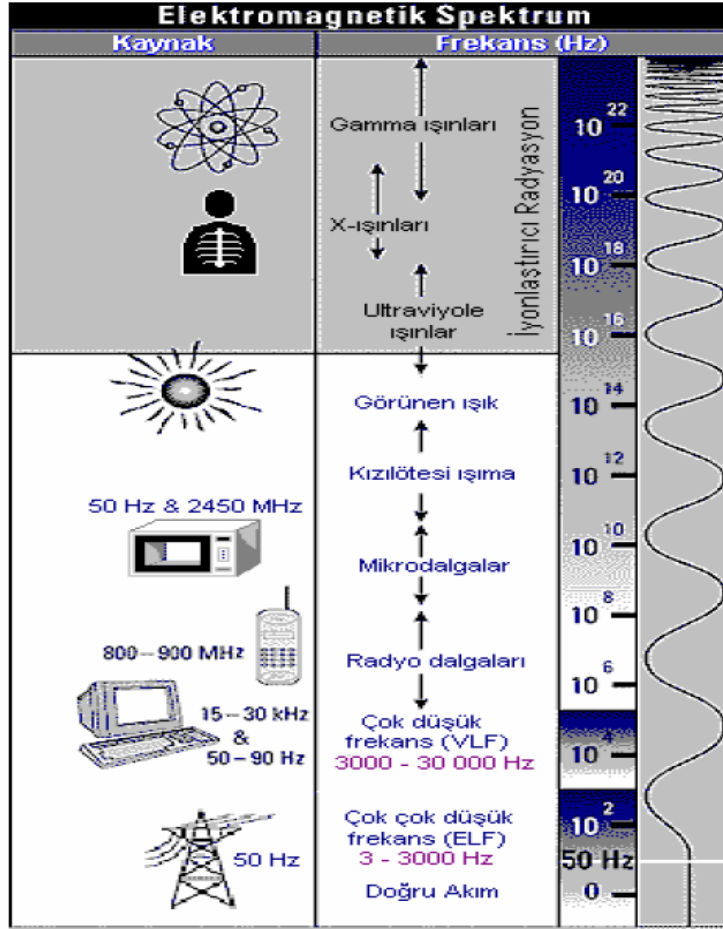
2.3. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri

Elektromanyetik alanların hücre fizyolojisi üzerine olan etkileri son 30 yılda birçok araştırmaya konu olmuş ve elektromanyetik alanların biyolojik sistemlerde farklı yanıtlara neden olduğu gösterilmiştir (26).

Uzun süre çok düşük frekanslı manyetik alanların enerjilerinin düşük olması nedeniyle biyolojik sistemler üzerinde etkilerinin olmadığı düşünülmüşse de 1970'lerde yüksek gerilim hatları yakınlarındaki yerleşim

bölgelerinde çocukluk çağı lösemi sıklığında artış gözlenmesi bu alanların biyolojik sistemler üzerinde etkilerinin araştırılmasına yol açmıştır (27, 28). Son 30 yıldır sürdürülen epidemiyolojik, in vitro ve in vivo araştırmalar bu manyetik alanların biyolojik sistemleri etkilediğini göstermiştir (29-34). Araştırmalar büyük ölçüde bu alanların kanser oluşumuna yol açıp açmadığı konusuna odaklanmıştır. Bu doğrultuda yürütülen çalışmalarda çok düşük frekanslı manyetik alanların hücre proliferasyonuna, sinyal ileti yollarına ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri tartışılmıştır (35-37). İyonlaşmaya neden olmayan radyasyonun biyolojik sistemler ve insan sağlığı üzerine olan etkileri çok sayıda çalışma ile gösterilmiş ve bu etkilerin manyetik alanların oluşturduğu ısı artışından bağımsız olduğu saptanmıştır (38-41).

Elde edilen bulguları açıklayabilecek mekanizmalar henüz ortaya konulamamış olsa da manyetik alan etkilerinin lineer olmayan bir şekilde olduğu kabul edilmektedir (27). “Pencere etkisi” olarak tanımlanan bu etki; sadece belirli frekans ve alan şiddeti aralıklarında farklı fizyolojik yanıtların elde edilebileceği anlamına gelmektedir (Şekil 3). Farklı manyetik alan koşullarında farklı yanıtların elde edilme olasılığı, çeşitli tıp dallarında tedavi yöntemi olarak kullanılıp kullanılmayacağı düşüncesini beraberinde getirmiştir. Düşük frekanslı manyetik dalgaların etki mekanizmaları henüz anlaşılammıştır. Günlük yaşamda kullanım sıklıkları da göz önüne alındığında manyetik alanların canlı organizmalar üzerine olumsuz etkilerinin olup olmadığı tartışmaları devam etmektedir (18).



Şekil 3. Elektromanyetik spektrumda önemli frekanslar (18)

2.3.1. Elektromanyetik Alanların Hücre Membranı Üzerine Etkileri

Radyofrekans manyetik alanların; kanal iyon yapısı değişiminde azalma, tek kanal açılma sıklığında azalma ve hızlı (burst-like) ateşlenmesinde artışlar gibi çeşitli iyon kanal özelliklerini etkilediğine dair yayınlanmış raporlar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar RF manyetik alanların membran kanallarını etkilediğini gösterse de deneysel olarak spesifik bir etkileşim mekanizması ortaya koyamamışlardır (42, 43). Radyofrekans manyetik alanların sodyum (Na) ve potasyum (K) gibi katyonların hücre

membranından transportu üzerine olan etkileri ölçülebilen ısı değışiklikleri olmadan membran değışikliklerinin meydana gelebileceğini göstermiştir (44). Bazı çalışmalar ise RF manyetik alanların katyon permeabilitesi üzerine etkilerinin belirli ısı değerleri üzerinde olduğunu; bunun da bir “pencere etkisi” varlığını desteklediğini göstermişlerdir (45). Radyofrekans enerjinin, faz geçiş derecelerine yakın derecelerde membran lipid-faz geçişlerini kolaylaştırması olası görünmektedir. Radyofrekans manyetik alanların eritrositlerdeki Na-K ATPaz iyon pompasındaki iyonları taşıyan moleküller üzerindeki etkilerine bağlanabilir (46). Serbest radikallerin, 2.45 GHz manyetik alana maruz bırakılan membranda lipid veziküllerde yer aldığı gösterilmiştir (47).

İn vitro çalışmalarda 147-450 MHz frekansında radyofrekans alanlara maruziyetin sinir hücrelerinde veya beyin dokusunda hücre dışına kalsiyum (Ca) çıkışına yol açtığı gösterilmiştir (24, 48, 49,). Ancak farklı frekanslarda yapılan başka çalışmalar hücre dışına Ca çıkışını göstermede yeterli olmamışlardır (50, 51).

Phillipova ve ark. (52) 1994 yılında 900 MHz manyetik alanın 1 W/kg ve 100 W/kg SAR değerlerinde rat olfaktor kemoreseptörlerine spesifik ligandların bağlanmasını azalttığını göstermişlerdir. Ancak bu etkinin reseptörün sadece belirli tiplerine spesifik olması; RF alanın yaygın etkisinden çok membran spesifik etkisi nedeniyle meydana geldiğini düşündürmüştür. Bu çalışmada membran lipidlerinin peroksidasyonunun artması sonucunda reseptör proteinlerinin fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yine Liburdy ve ark. (53) bu etki ile hücre yüzeyinde ölçülen RF elektrik alan düzeyi arasında korelasyon saptamışlardır.

2.3.2. Elektromanyetik Alanların Sinyal İletimi Üzerine Etkileri

Protein kinazlar, hormonların, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin membran reseptörlerinden hücre içi etki yerlerine sinyal iletiminde yer alan esas enzimlerdir. Byus ve ark. (54) çok düşük frekanslı (ELF) manyetik alan maruziyeti ile siklik AMP-bağımsız protein kinaz aktivitesinde azalma saptamışlardır. Ornitin dekarboksilaz (ODC) aktivitesi membran aracılı sinyal iletim olaylarında yer alır ve ODC aktivasyonu karsinogenezde rol alan birçok mitojen ve tümör-promotor ajanın aktivasyonunda rol alır. Byus ve ark. (55) ODC aktivitesinin 450 MHz manyetik alana maruz kalan insan melanom ve rat hepatoma hücrelerinde anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

2.3.3. Elektromanyetik Alanların İmmün Sistem Üzerine Etkileri

İmmün sistem vücuda giren virüsler, bakteriler gibi tek hücreli veya çok hücreli organizmalar ile protein ve polisakkaritler başta olmak üzere makro molekülleri ayırt ederek ve bunlara karşı bağışık yanıt oluşturur. Böylece organizmayı enfeksiyonlardan korumaya çalışırken bir taraftan da kanser hücrelerine karşı etki etmeye çalışır. İmmünolojik yanıtlar sitokinler ve interlökinler gibi kimyasal araçların kullanıldığı hücreler arası sinyal iletim yolları aracılığı ile oluşur. Patojenlere karşı defans mekanizmasının ilk hattı immün sistemin göreceli özgül olmayan kısmı ile oluşturulur. Bu hücreler doğal öldürücü (NK=natural killer), mononükleer fagositler ve granüositlerdir. Proteinlerden oluşan kompleman sistemi ise humoral immünitenin sitolitik ve inflamatuvar etkilerine aracılık eder. İmmün sistemin bu doğal yanıtlarını kazanılmış antijen-spesifik yanıtlar takip eder. Bu antijen-spesifik yanıtlara aracılık eden hücreler başlıca; antikör salgılayan B-lenfositler, sitotoksik veya hücre aracılı immünite oluşturan T-lenfositler ve bu iki hücre tipinin

aktivasyonunda rol alan T-helper hücrelerdir. Aktive olan sitotoksik T hücreler, yüzeyinde yabancı molekül barındıran hücreleri tanıyarak sitotoksik etki gösterir ve anti-tümör yanıtlarla da ilişkilidirler.

Tuschl ve ark. (56) 2000 yılında yaptıkları çalışmada indüksiyon ısıtıcıları ile ilişkili manyetik alana (50-600Hz, 2 mT veya 2.8-21 kHz, 0.13-2 mT) maruz kalan işçilerde kontrol grubundaki işçilere göre sitotoksik yanıt ile ilişkili NK sayısı ve monositlerin oksidatif patlama miktarında artma olduğunu ve monositlerin fagositik aktivitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Zhu ve ark. (57) da 2001 yılında yaptıkları çalışma ile elektrikli demiryolu sisteminde çalışan işçilerde maruz kalınan manyetik alanın (50 Hz, 0.01-0.938 mT) toplam beyaz küre sayısını ve İmmünglobülin A ve G düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Aynı zamanda bu grupta DNA hasarı olan lenfosit yüzdesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

2.3.4. Elektromanyetik Alanların Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Manyetik alanların hematolojik sistem üzerindeki etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur. Ancak yapılan çok sayıda araştırmaya karşın elde edilen sonuçlar arasında tutarlılık saptanamamıştır. Bu çalışmalar temel olarak dolaşımdaki beyaz küre sayısı üzerine yoğunlaşmış ve elde edilen sonuçlar bir mekanizma ile ilişkilendirilememişlerdir (18). Bu nedenle iyonizan radyasyonun etki mekanizmaları ile açıklanmaya çalışılabilir.

Radyasyona akut şekilde maruz kalınmasından sonra oluşan hematolojik değişiklikler "Hematopoetik Sendrom" olarak adlandırılmaktadır. Kemik iliğindeki hücrelerin radyasyona duyarlılıkları hassasiyet sırasına göre şu şekildedir; eritroid hücreler, miyeloid hücreler, megakaryositler. Bunların dışındaki kemik iliği hücrelerinden retikulum hücreleri, plazma hücreleri ve fibroblastlar radyorezistan olarak kabul edilirler. Bütün vücut 300 Rad

civarında tek dozluk midletal düzeyde bir radyasyona maruz kaldığında; en sensitif hücre eritrositer seri hücreleri olmasına karşın bu hücrelerin ortalama hayatlarının ayları bulması nedeniyle bu hücrelerde azalma ilk bulgu olarak karşımıza çıkmamaktadır. Bununla beraber retikulositopeni ilk bulgu olarak saptanabilir. Periferik kan tablosundaki değişiklikler ilk önce en kısa ömürlü olan lenfositlerde (ömürleri birkaç saat) daha sonra granülositlerde ve trombositlerde (ömürleri birkaç gün) ve en geç olarak da eritrositlerde (ömürleri bir kaç ay) ortaya çıkar. Değişiklikler lenfositlerde saatler içinde, granülositlerde günler içerisinde, eritrositlerde ise haftalar içinde görülür. Lökosit sayısında ilk birkaç gün içinde kemik iliği depolarından ani boşalmaya bağlı abortif bir artış görülebilir. Bu olaya "Alarm Reaksiyonu" adı verilir. Ardından granülositler hızla düşecektir. Trombositlerdeki düşüş daha yavaş ve daha uzun sürelidir. İyileşme dönemi haftalar, hatta aylarca sürer. Çok daha yüksek dozlarda hücrelerin düşüş hızı artar, iyileşme ve normale dönme süresi ise daha da uzar. İyileşme döneminde lenfosit ve eritrositlerin normal değerlerine ulaşması diğer hücrelere göre daha uzun zaman alır (18).

Aktif kemik iliği insanlarda retikulum hücreleri ve fibrillerinin oluşturduğu bir çatıda kan sinüzoidlerinden oluşmaktadır. Kök hücreler ve prekürsör hücreler retikulumun içinde yer alır. Radyasyon kemik iliğinde iki önemli değişiklik yapar:

1. Sinüzoidlerde dilatasyon ve hematopoetik hücrelerin yerini yağ ve jelatinöz bir dokunun kaplaması,
2. Periferdeki hücrelerin prekürsörlerinde dejenerasyon.

Kemik iliğindeki her hücrenin duyarlılığı değişiktir. Bütün vücudun midletal dozda bir radyasyona maruz kalmasıyla kemik iliği immatür eritroid ve miyeloid seri hücrelerinden mahrum kalır. İyileşme fazı haftalar sonra başlar. İyileşme fazında genişlemiş sinüsler tekrar normal ölçüsüne iner ve kök hücrelerden proliferasyon başlar. Bu kök hücreler ya radyasyondan kurtulan, rezistan olan birkaç indiferansiye hücrelerdir ya da muhtemelen retiküler hücrelerden transformasyonla oluşmaktadır. İyileşme fazında periferde granülositer seriye ait hücrelerin genç şekilleri bol miktarda görülür.

Bunlar genellikle çok az lobüle olmuşlardır. Yine bu fazda lenfositler piknotik nüveli ve parçalanmış şekilde değişiklik "baykuş gözü" olarak adlandırılır. Granülositlerde ayrıca vakuolizasyon da göze çarpar. Bunun dışında çekirdekli kırmızı seri hücreleri de ortaya çıkar. Eğer radyasyon çok şiddetli ise veya uzun süreli bir maruz kalma oluştuysa kemik iliği fibröz bir doku haline gelir, fonksiyon yapamaz, hatta kemik iliğinden kaynağını alan tümörler çıkabilir (18).

Akut olarak yüksek doz radyasyona maruz kalan kişilerin kemik iliğinde veya uzun süreli düşük dozda radyasyona maruz kalan kemik iliğinde radyasyonun kronik etkileri görülebilir. Bu kronik etkiler şunlardır:

- Aplastik anemi (aylar ve yıllar sonra gelişebilir)
- Akut lösemi oluşumu (en sık olarak 8-13 yıl sonra görülürler)
- KML oluşumu (en sık olarak 8-13 yıl sonra görülürler)
- RES Maligniteleri (karaciğer, dalak, lenf nodları maligniteleri),
- KLL insidansı radyasyona maruz kalma ile artış göstermektedir (18).

2.3.5. Apoptozis

Biyolojik bilimler literatüründe apoptozis terimi, ilk defa İskoçyalı araştırmacılar olan Kerr, Wyllie ve Currie tarafından 1972 yılında kullanılmış ve canlı dokulardaki hücre azalmalarından sorumlu olan, yapısal olarak özgün bir hücre ölüm tipi olarak tanımlanmıştır. Zamanla apoptozun gelişim biyolojisinde, normal doku gelişiminde ve immün sistem hücrelerinin sitotoksik fonksiyonları gibi bazı önemli fizyolojik süreçlerdeki rolü ortaya çıktıkça önemi de hızla artmıştır (58).

Ökaryotik organizmadaki hücreler doğarlar, belirli bir süre yaşarlar ve sonra ölürler. Yaşam süresi hücre tipine göre değişmektedir. Barsak hücreleri 3-5 günlük yaşam süresine sahipken, derinin epidermal hücreleri 20-25 gün yaşadıkdan sonra ölürler. Fakat miyokard hücreleri ve nöronlar ömür boyu

yaşarlar. Buna rağmen miyositler ve nöronların %10-15'i yaşamın sonuna kadar kaybedilir. Zamanı gelince ölen bu hücreler daha önceden programlanmış bir şekilde ölürler, buna apoptozis denir. Tüm bu hücre ölümleri fizyolojik şartlarda meydana geldiğinden fizyolojik hücre ölümü olarak adlandırılır. Ayrıca DNA hasarı meydana gelen hücreler de organizmaya zarar vermemek için kendilerini öldürürler (hücre intiharı). Doku homeostazı için de yara iyileşmesi ve barsak epitelinin gelişim döngüsünde olduğu gibi hücreler ölerek ortamdan kaybolurlar (58).

Apoptotik hücreler organizmanın bazı dokularında ve hücrelerinde sürekli olarak oluşmaktadır. Böylece apoptozis ve yeniden yapım (mitozis) bu dokularda homeostazisi oluşturmak için dinamik bir denge halinde süregelirler. Sağlıklı bir insanda apoptotik hücre ölümü ve yeniden yapımı günde yaklaşık 1×10^{11} hücreyi etkilemektedir.

Apoptozis barsak epiteli ve deri keratinositlerinin gelişim döngüsünde, timusdaki T-hücrelerinin eliminasyonunda, fetusun implantasyonu, menstruasyon, embriyogenez ve organogenez, menopozda foliküler atrezi ve laktasyon sonrasında meydana gelen meme bezleri regresyonu gibi fizyolojik olaylarda yer alır.

2.3.5.1 Apoptozis Sürecinin Bozulduğu Durumlar

Apoptoz sürecinin bozulması birçok hastalıkta görülür:

1- Viral enfeksiyonlar: Virüsler, hücreleri enfekte ettiklerinde girdikleri hücrede protein sentezini durdurarak apoptozu indüklerler ve hücre ölür. Böylece virüs kendisini de elimine etmiş olur. Fakat Epstein-Barr virüs ve Papillomavirüs gibi bazı virüsler enfekte ettikleri hücrenin apoptoza gitmesini baskılayan yollar geliştirmişlerdir. Örneğin, Epstein-Barr virüsü bir apoptozis inhibitörü olan bcl-2'ye benzer moleküller ile birlikte enfekte ettiği hücreye ait bcl-2 üretimini indükleyen moleküller de üretmektedir. Bu yüzden, anti-viral

tedaviyle uğraşan araştırmacılar virüslerin ürettikleri bu anti-apoptotik moleküllerin aktivitelerinin bloke edilmesiyle ilgili çalışmalar yapmaktadırlar. Papillomavirüs ise güçlü bir apoptozis indükleyicisi olan p53'ü inaktifleştirir. Vücudun immün sistemi ise viral enfeksiyonlarla savaşır. İmmün sistemin önemli bir komponenti olan sitotoksik T lenfositler, virüsle enfekte olmuş hücreleri apoptozisi indükleyerek hücreleri öldürürler. Apoptozisin indüksiyonu sitotoksik T lenfositlerinden salgılanan granzimlerin etkisiyle sağlanır. Böylece, virüsle enfekte olan hücre ortamdaki uzaklaştırılır. Sitotoksik T lenfositleri ayrıca FasL (Fas ligand) salgılayarak da enfekte hücrelerde apoptozisi indükleyebilirler ama bu mekanizmayla sağlıklı komşu hücrelerde de apoptozisin indüklenme riski (bystander effect) vardır. Hepatit virüslerinin göreceli olarak daha az sayıda hücre enfekte etmelerine rağmen daha çok sayıda hücre hasarına neden olmalarının bu şekilde açıklanabileceği öne sürülmüştür.

2- Nörodejeneratif hastalıklar: Nöronlar, sinaptik bağlantılar uygun şekilde kurulduktan sonra bir daha bölünemeyen yani çoğalamayan hücrelerdir. Dolayısıyla yenilenemediklerinden ömür boyunca yaşarlar. Oysa Alzheimer, Parkinson, Hutchinson gibi hastalıklarda nedeni henüz bilinmeyen bir şekilde apoptozisin indüklenerek nöronların öldüğü düşünülmektedir.

3- Organ transplantasyonları: Transplante edilen organlara vücudun immün atağı olduğu bilinmektedir. Oysa gözün ön kamerası veya testisler gibi immunolojik olarak korunmuş bölgelerdeki hücrelerin devamlı olarak FasL eksprese ederek bu bölgelere gelen T lenfositleri bu hücrelerin üzerindeki Fas reseptör aktivasyonu sonucunda apoptozla öldürebilmektedirler. Böylece, immün sistemin etkisinden kurtulabilmektedirler. Aynı şekilde, transplante edilen organın FasL eksprese etmesi sağlanabilirse bu durumda rejeksiyon olasılığını önlemek mümkün olabilir.

4- İnsüline bağımlı tip diyabet: Bu hastalıkta insülin salgılayan hücreler apoptozisla ölmektedirler.

5- AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome): HIV enfeksiyonu sonucu CD4+ T- hücreleri apoptozla ölmektedirler. AIDS enfeksiyonundan sorumlu virüs olan HIV (human immunodeficiency virus) CD4+ T hücrelerinin

yüzeyindeki CD4 moleküllerine bağlanır. Bu bağlanma bir yüzey glikoproteini olan ve virüsün env geni tarafından kodlanan gp120 tarafından düzenlenir. Aslında, AIDS'de CD4+ hücrelerinin 100 000'de 1'inden az bir kısmında bu bağlanma görülmesine rağmen birçok hücre apoptozisle ölmektedir.

6- Malign hastalıklar: Malign hastalıklar klasik olarak kontrolsüz bir aşırı hücre proliferasyonunun olduğu hastalıklar olarak bilinir. Oysa aşırı proliferasyonun yanında azalmış apoptotik hücre ölüm hızının da malignite gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür. Zamanı geldiğinde normal olarak apoptozise gidemeyen dolayısıyla beklenenden daha uzun süre yaşayan hücreler, genomlarında biriktirdikleri mutasyonların etkisiyle malign hücrelere dönüşme potansiyeli taşırlar (58).

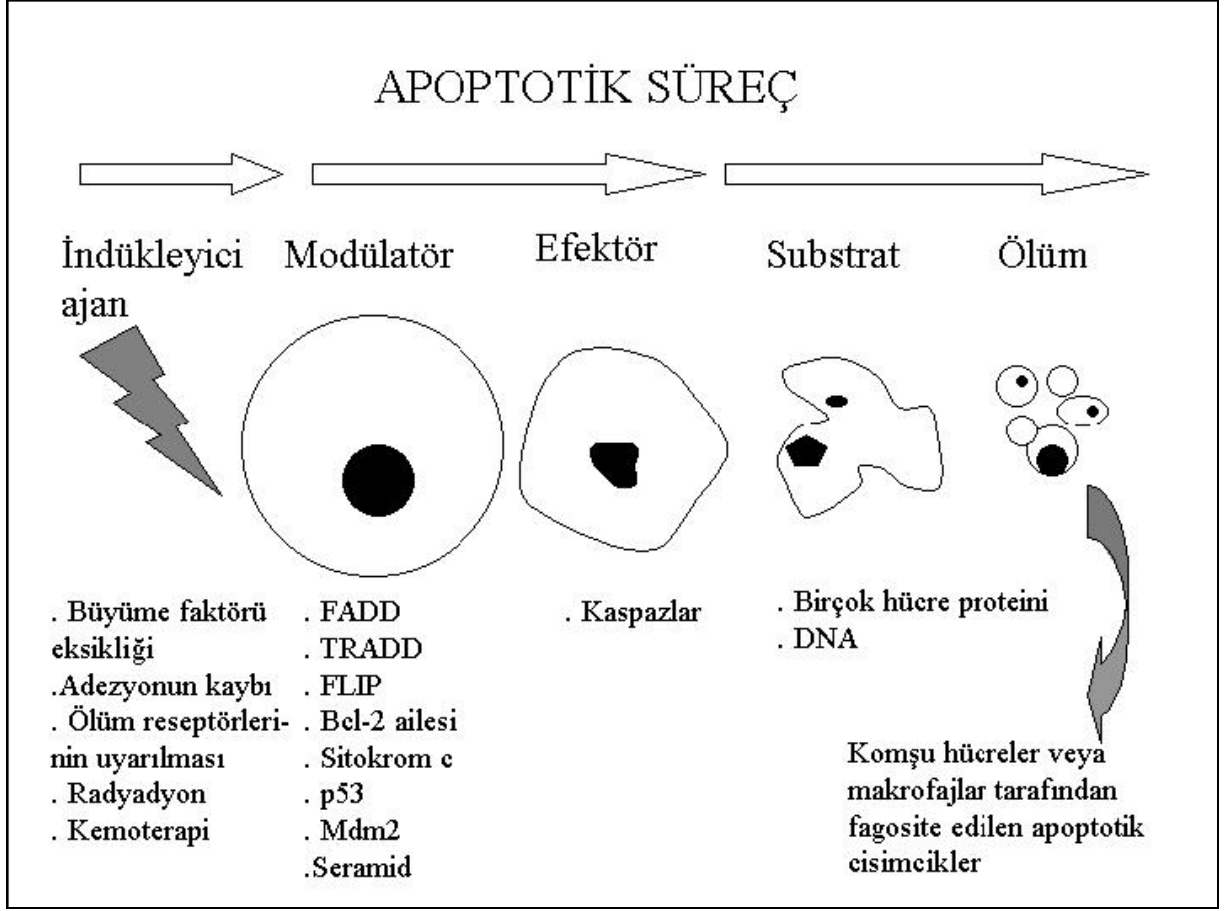
2.3.5.2 Apoptozis ve Nekroz Arasındaki Farklar

Apoptozis, klasik hücre ölüm şekli olarak bilinen nekrozdaki birçok özelliği açısından oldukça farklı olan bir hücre ölüm mekanizmasıdır.

Nekroz fizyolojik bir ölüm şekli olmamasına rağmen apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik şartlar altında meydana gelebilir. Diğer bir ifadeyle apoptozis hem sağlıkta hem de hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Apoptoz morfolojik olarak özgündür. Nekrozda hücre içine aşırı sıvı girmesi sonucu hücre şişerken, apoptotik hücre tam tersine küçülür. Nekrozda kromatin paterni hemen hemen normal hücredeki görüntüye benzerdir ama apoptotik hücrenin kromatini nükleus membranının çevresinde toplanır ve kondanse olur. Nekrotik hücrenin plazma membranı bütünlüğünü kaybeder ve hücre içinden dışına hücre içi materyallerinin çıkışı gerçekleşir. Oysa apoptotik hücre membranı intaktır ve üzerinde küçük cepçikler oluşur. Nekrotik hücre daha sonra lizise uğrar ama apoptotik hücre küçük cisimciklere parçalanır. Apoptotik cisimcikler membranla kaplıdır; değişen miktarlarda nükleus veya diğer hücre içi yapılar içerirler. Nekrozda plazma membranının bütünlüğünün

bozularak hasarlanması nedeniyle hücre içeriğinin dış ortama saliverilmesi sonucu inflamasyon uyarılır. Oysa apoptozisde apoptotik hücre veya cisimcikler plazma membranları hasarlanmadan komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edildikleri için inflamasyon meydana gelmez (59).

Apoptozisin en önemli özgül yönü DNA molekülünün internukleozomal bölgelerden yaklaşık 180-200 baz çifti veya bunun katları boyutunda DNA parçaları oluşturacak şekilde parçalanmasıdır. Bu durum agaroz jel elektroforezinde merdiven görüntüsü imajının ortaya çıkmasına neden olur. Ama bu durum hücre tipine bağlı olarak değişebilir ya da sadece yaklaşık 50 kilo baz çifti (kbp) boyutunda bir DNA fragmentasyonu da görülebilir. DNA'yı parçalayan bir Ca/Mg-bağımlı endonükleazdır. Ayrıca, DNAaz I ve DNAaz II de DNA parçalanmasından sorumludur. Hangi parçalayıcı enzimin rol alacağı hücre tipine ya da uyarının özelliğine göre değişebilir. Apoptotik hücrede görülen önemli değişikliklerden biri normalde plazma membranının iç yüzünde bulunan fosfatidilserin'in erken evrede membranın dış yüzüne doğru yer değiştirmesidir. Bu mekanizma apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından tanınmasını sağlar (59).



Şekil-4: Apoptotik süreç ve bu süreç boyunca her evrede rol oynayan proteinler (59)

2.3.5.3 Apoptozisde Rol Alan Mediatörler

Apoptozis çok sayıda ve çeşitte mediatör tarafından düzenlenir. Bunlar arasında, bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (c-myc), proteinler (p53) ve hatta organeller (mitokondri) bulunmaktadır. Mediatörler hücre tipine ve apoptotik stimulusun çeşidine göre farklılık gösterebilirler. Apoptotik süreç boyunca hücre içine sürekli kalsiyum girişi olur. Kalsiyum iyonları endonükleaz aktivasyonunda, doku transglutaminaz aktivasyonunda, gen regülasyonunda, proteazların aktivasyonunda ve hücre iskeleti organizasyonunda rol alırlar. Bcl-2 ailesi, üyelerinin bir kısmının apoptozisi

indüklediği (Bax, Bad, Bid, Bcl-X_s), bir kısmının ise inhibe ettiği (Bcl-2, Bcl-X_l) geniş bir gen ailesidir. Bu ailenin üyeleri kendi aralarında dimerler oluştururlar. Hücrenin yaşayabilirlik durumu bu ailenin pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyelerinin rölatif oranına bağlıdır. Bu dimerlerden biri olan Bcl-2/Bax oranının bazı hematolojik malignansilerde prognostik değer taşıdığı rapor edilmiştir. Çünkü oranın artması ya da azalması apoptozisin inhibisyonu veya aktivasyonu ile sonuçlanır. Bcl-2 geni ilk olarak insan B hücreli foliküler lenfoma hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu lenfoma tipinde, Bcl-2 hücrelerin normalden uzun yaşamasına neden olur. Böylece malignite oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Bcl-2 özellikle mitokondri dış membranında bulunmakta ve iyon transportunu düzenlemektedir. Bax ise sitozolde bulunur ve apoptotik uyarı alınması halinde mitokondri membranına bağlanır, burada küçük porlar oluşmasını indükler, böylece selektif iyon permeabilitesi kaybolur. Sonuçta sitokrom c ve apoptozis-indükleyici faktör olarak bilinen AIF'ün (Apoptosis Inducing Factor) mitokondriden sitozole çıkmasını sağlar. Bcl-2'nin ayrıca mitokondri ile olan ilişkisinden dolayı antioksidan bir etkiye sahip olduğu ve böylece oksidan stresin neden olduğu apoptozisi baskılayabildiği bulunmuştur (59).

Seramid, membrana bağlı asit sfingomyelinaz aktivasyonunun bir ürünüdür. Plazma membran hasarına karşı bir sinyal oluşturduğu düşünülmektedir. Hücrede bir şekilde (radyasyon, kemoterapi etkisiyle) DNA hasarı oluştuğunda, eğer hasar onarılabilecek düzeyde ise p53 hücre siklusunu G1 fazında durdurur. Böylece hücreye DNA tamiri yapabilecek zaman kazandırır. Eğer DNA hasarı tamir edilemeyecek kadar büyükse bu durumda p53 apoptozisi indükler. Bunun sonucunda Bax ekspresyonu artar böylece Bcl-2/Bax oranını değiştirmesi yoluyla apoptoz indüksiyonu gerçekleşir. Bazı virüsler (insan papillom virüsü, Epstein-Barr virüsü, adenovirüs tip 12) de p53'ü inaktive ederek veya Bax'a bağlanarak apoptozisi bloke ederler. Böylece bu hücrelerin enfekte ettikleri hücreler doğal hücre ölüm mekanizmasından kurtularak virüsle-indüklenen karsinogenezise katkıda bulunurlar. Bir transkripsiyon faktörü olan Mdm2'ye (murine double minute 2) transkripsiyonu "down" regüle edilerek ya da

kendisine bağlanarak p53'ün hem aktivitesini inhibe eder hem de yıkımını hızlandırır. Fakat DNA'nın hasarlanması ile p53'ün fosforilasyonu artar ve buna bağlı olarak da Mdm2'den ayrılır. Böylece yarılanma ömrü uzar ve aktivitesi artar. Sitokrom c, mitokondri iç membranında bulunan elektron transport zincirinin bir proteindir. Sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya saliverilmesi apoptozun başladığı bir hücrede geri dönüşü olmayan bir döneme girildiğini gösterir. Sitokrom c, mitokondriden apoptozis indükleyici faktör ile birlikte sitoplazmaya salınır. Sitokrom c bunun ardından sitoplazmik protein olan Apaf-1'e (apoptotic protease activating factor-1)bağlanır ve onu aktive eder. Böylece ATP'nin de katılımıyla apoptozom adı verilen bir kompleks oluşur. Bu kompleks kaspazları aktive eder. Bir dizi reaksiyon sonucu kaspazla-aktifleşen deoksiribonükleaz inhibitörü (ICAD, inhibitor of caspase-activated deoxyribonuclease) inaktive olur. Böylece ICAD'ünün bağladığı kaspazla-aktifleşen deoksiribonükleaz (CAD, caspase-activated deoxyribonuclease) serbestleşir ve apoptozisin karakteristik bulgularından biri olan kromatin kondensasyonu ve oligonükleozomal DNA fragmentasyonu meydana gelir (59).

Kaspazlar (caspase), zimojen (inaktif prekürsör) olarak sitoplazmada bulunan ve aktif merkezlerinde sistein yer aldığından sistein proteazlar olarak adlandırılan bir grup enzimlerdir. Şu ana kadar 14 tanesi tanımlanmıştır ve çoğu apoptozisde rol almaktadır. Kaspazlar birbirlerini aktifleştirerek proteolitik bir kaskada (şelale tarzı reaksiyon dizisi) neden olurlar. Bazıları (Kaspaz 2, 8-10) başlatıcı kaspazlar olarak bilinirken bazıları da (kaspaz 3, 6, 7) efektör kaspazlar olarak bilinir. Başlatıcı kaspazlar apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara iletirler. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri [örneğin hücre iskeleti proteinleri aktin veya fodrin, nükleer membran proteini lamin A, DNA tamirinde rol alan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP)] parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana gelmesine neden olurlar. Kaspaz kaskadı, sitokrom c'nin sitoplazmaya saliverilmesiyle prokaspaz 9'un aktivasyonu yoluyla aktifleştirildiği gibi, kaspazlar da sitokrom c'nin saliverilmesine neden olabilirler. Bir kaspaz inhibitörleri ailesi olan IAP'leri (inhibitors of apoptosis) kaspazları selektif olarak inhibe ederler,

böylece apoptotik mekanizmayı durdururlar. Bu inhibitörler birçok malign hücre tarafından aşırı eksprese edilmektedirler. IAP'ler ayrıca hücre siklusunu da etkileyerek apoptozu durdurabilirler (59).

Kaspazlardaki defektler otoimmün hastalıklara, kansere ve bazı nörolojik bozuklukların oluşumuna katkıda bulunabilir (60). Hatta kaspaz 8'in nöroblastomda tümör supresörü olarak işlev gördüğü bulunmuştur (61). Granzimler (Granzyme), patojenle enfekte edilmiş hücrelerin veya tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında etkin rol alırlar. Perforinler ve granzimler normal olarak sitotoksik lenfositlerin ve "natural killer" (NK) hücrelerin sitoplazmik granüllerinde bulunurlar. Sitotoksik lenfositlerin hedef hücreye bağlanmasıyla perforinler salgılanır ve hedef hücrenin membranına bağlanarak membranda porlar meydana getirirler. Perforin porlar sitozolik kalsiyum düzeylerinin hızla artmasına yol açar. Beraberinde salgılanan ve bir serin proteaz olan granzimin de bu porlar aracılığıyla hücreye girmesiyle hücre içinde prokaspaz 8'in aktivitesi, dolayısıyla kaspaz kaskadı başlatılır. Bu da enfekte hücreyi (veya kanser hücrelerini) apoptoza götürür (59).

2.3.5.4 Apoptozisin İndüklenmesi

Apoptozis klasik olarak, hücre ölüm reseptörleri olarak bilinen Fas (APO-1, CD95) ve tümör nekroz faktör reseptörü-1 (TNFR-1)'in ilgili ligandları ile etkileşime girmesi sonucu indüklenir. Fas lenfoid hücrelerde, hepatositlerde, bazı tümör hücrelerinde, akciğerlerde, hatta miyokarda bulunur. İlgili ligandına Fas ligand (FasL) denir. FasL, tümör nekroz faktör (TNF) ailesinin bir üyesidir. FasL sitotoksik T lenfositlerde ve "natural killer" hücrelerde bulunur. Fas ve TNFR-1, ligandlarıyla bağlandıklarında ölüm uyarısı almış olduklarından bir seri protein-protein interaksiyonlarından geçerler. Öncelikle kendilerine doğal olarak bağlı bulunan ve ölüm bölgeleri ("death domain") adı verilen TRADD ("TNFR-1 associated death domain") ve

FADD (Fas associated death domain) ile interaksiyona girerler. Bu ölüm bölgeleri ise prokaspaz 8'i aktive ederek kaspazların kaskad tarzında aktivasyonlarını başlatırlar. Hücre içinde ayrıca bu ölüm bölgelerini inhibe eden proteinler de bulunmaktadır (59).

Apoptozis yukarıda belirtildiği gibi genotoksik ajanların etkisiyle yaratılan ağır DNA hasarına yanıt olarak p53'ün indüksiyonuyla da başlatılabilir. İndüklenen p53, bir pro-apoptotik bcl-2 ailesi üyesi olan bax'ın indüksiyonuna yol açarak apoptozisi başlatır. p53, bax'ın indüksiyonu haricinde ayrıca Fas ve DR5 gibi hücre yüzey ölüm reseptörlerinin indüksiyonuna neden olarak da apoptozisi başlatabilir. Apoptozis ayrıca reaktif oksijen radikallerinin (oksidatif stres) hem mitokondri hem plazma membranı hem de genom üzerinde oluşturabileceği hasarlara bağlı olarak da başlatılabilir.

Apoptozis büyüme faktörlerinin ortamdaki eksilmesiyle de başlatılabilir. Hücre kültür ortamında büyütülen hücreler eğer serum açlığına (serum starvation) maruz bırakılırlarsa apoptozisle ölürlür. Buradaki mekanizma, apoptozis indükleyici bir nükleer protein olan p53 aktivasyonuna bağlı olarak gerçekleşir. Ayrıca, bcl-2 ailesi üyesi olan pro-apoptotik (apoptozis uyarıcı) Bad'ın fosforillenmemesi sonucu aktifleşmesi ve böylece mitokondriden apoptozisi başlatıcı bir faktör olan sitokrom c'nin sitoplazmaya salınması yoluyla da gerçekleşir. Apoptozisi başlatan bir başka neden ise, sitotoksik T lenfositlerinden salınan granzim B'lerin hedef hücrede (örn. virüsle enfekte hücre veya kanser hücresi) kaspaz sistemini aktive etmesidir.

2.3.5.5 Apoptozisde Mitokondrinin Rolü

Apoptozisi başlatan yolların kesiştiği kavşak noktanın mitokondri olduğu görülmüştür. Bu yüzden mitokondrinin aktivasyonu (sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya salınması) apoptotik süreçte geri dönülemez

noktayı gösterir. Mitokondrinin aktivasyonuna yol açan en önemli faktör bcl-2 ailesidir. Hem pro-apoptotik hem de anti-apoptotik üyeleri olan bu ailenin üyelerinin mitokondri üzerindeki etkileriyle ya sitokrom c'nin sitoplazmaya saliverilmesi gerçekleşir (apoptozisin başlaması) veya sitokrom c'nin sitoplazmaya saliverilmesi baskılanır (apoptozisin inhibisyonu).

2.3.5.6 Apoptozisde ve Bcl-2 Ailesi:

Bcl-2 ailesi birbirine zıt etkileri olan iki gruptan oluşur. Bu gruplardan biri pro-apoptotik (apoptozisi indükleyici), diğeri ise anti-apoptotik (apoptozisi baskılayıcı) etkiye sahiptir. Pro-apoptotik olanlar, sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya saliverilmesini indüklerler. Anti-apoptotik üyeler, doğal olarak intrensek sitokrom c'nin saliverilmesini baskılama özelliğine sahiptir. Bu durumda, pro-apoptotik üyelerin anti-apoptotik üyelerle bağlanması halinde bu inhibitör etki ortadan kalkar ve sitokrom c saliverilmesi gerçekleşir. Bu yüzden, pro ve anti-apoptotik üyelerin dengesi yaşam ile ölüm arasındaki seçimi belirler. Anti-apoptotik üyelerin aşırı ekspresyonlarının apoptozisi baskıladığı oysa pro-apoptotik üyelerin aşırı ekspresyonunun ise hücreleri öldürdüğü görülmektedir. Anti-apoptotik bcl-2 ailesi üyelerinin en iyi bilinenleri; bcl-2, bcl-XL, Mcl-1 iken, pro-apoptotik olanları ise; bax, bcl-Xs, Bad, Bim, Bak, Bok, Bid'dir (59).

2.3.5.7 Apoptozisin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler:

İlk kez morfolojik kriterlere göre belirlenen apoptozis, 80'li yılların sonuna doğru DNA kırıklarının oluştuğunun ortaya çıkarılmasıyla birlikte bu

kırıkların saptanmasına yönelik yöntemlerle belirlenmeye başlandı. 90'ların ortalarında ise apoptotik hücrelerde kaspazların aktifleştiği bulundu. Böylece, kaspaz aktivasyonlarının belirlenmesine yönelik metotlarla saptanabilen apoptozis, 90'ların sonuna doğru fosfatidilserin translokasyonunu belirleyen yöntemlerle de saptanmaya başlandı. Apoptozisin belirlenmesine yönelik geliştirilen tüm metotları, 2000'li yılların başlarında, sadece apoptotik epitelyal hücrelerde olmak üzere kaspaz aktivitesiyle kırılan bir protein olan keratin 18'in kırıldıktan sonraki özgün formunu saptayan antikörlerin kullanılarak daha spesifik olarak saptanması takip etti (62).

Günümüzde apoptozisin belirlenmesinde kullanılan yöntemler aşağıda sıralanmıştır:

- A. Morfolojik görüntüleme yöntemleri
- B. İmmunohistokimyasal yöntemler
- C. Biyokimyasal yöntemler
- D. İmmunolojik yöntemler
- E. Moleküler biyoloji yöntemleri

A. Morfolojik Görüntüleme Yöntemleri:

a. Işık Mikroskobu Kullanımı: Işık mikroskobu ile değerlendirme için başlıca iki tip yöntem kullanılır; hematoksilen boyama ve giemsa boyama. Hematoksilen ile boyanan preparatlar ışık mikroskobu ile incelenir. Hematoksilen boyama (HB) hem hücre kültürü çalışmalarında hem de doku boyamalarında kolaylıkla kullanılabilir. Hematoksilen boyası kromatini boyadığından apoptotik hücreler nükleus morfolojisine göre değerlendirilir. Apoptozise özgü değişiklikler iyi bir boyama yapılmışsa kolayca gözlenebilir. Apoptozise özgü gözlenebilen değişiklikler şunlardır; hücre küçülmesi, sitoplazmik küçülme, kromatinin kondanse olması ve nükleus zarının periferisinde toplanması, nükleusun küçülmesi veya parçalara bölünmesi. Giemsa ile boyamada hematoksilenle boyamada da olduğu gibi nükleus

morfolojisi esas alınarak apoptotik hücreler tanınır. Sitoplazma sınırları hematoksilen boyamaya göre daha iyi seçilebilmekle birlikte hematoksilen boyamaya belirgin bir üstünlüğü yoktur.

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

c. Elektron Mikroskopu: Elektron mikroskopu ile değerlendirme apoptozisde en değerli yöntem (altın standart) olarak düşünülmektedir. Morfolojik değişikliklerin en doğru olarak gözlemlendiği yöntemdir. Üstelik subsellüler detaylar (örn. mitokondrinin durumu, hücre zarı ya da nükleus membranının bütünlüğünün bozulup bozulmadığı gibi) da incelenebilir.

d. Faz kontrast mikroskopu: Bu tür mikroskop sadece hücrelerin kültür ortamında büyütüldüğü çalışmalarda, hücreyi veya hücre topluluğunu incelemek amacıyla kullanılır. Ölen hücreler yapıştıkları "substratum"dan ayrılacakları için besiyer içinde yüzmeye başlarlar. Bu hücreler faz kontrast mikroskopu ile gözlemlenebilirler. Mitozise giden hücreler de faz kontrast mikroskopuyla gözlemlenebilirler. Hücre kültürü ortamında apoptozise giden hücrelerin başlangıçta hücre membranları intakt olmasına rağmen ileri dönemlerde sekonder nekrozis gelişir ve böylece membran bütünlükleri bozulur. Sekonder nekrozis aşamasına kadar olan süre içinde non-vital boyalar denen (örn. propidium iyodür) boyalarla boyanacak olurlarsa apoptozis başlamış olmasına rağmen hücreler bu boyalarla boyanmazlar. Çünkü membran bütünlüğü halen bozulmamıştır. Sekonder nekrozis geliştikten sonra membran bütünlüğü bozulur ve hücreler non-vital boyalarla boyanma özelliği kazanmaya başlarlar.

B. Histokimyasal Yöntemler:

a. Anneksin V Yöntemi: Normal hücrelerde hücre zarının sitoplazmik yüzünde fosfatidilserin bulunmaktadır. Eğer hücre apoptozise giderse normalde iç yüzde yerleşmiş olan fosfatidilserin molekülleri hücre zarının dış yüzüne transloke olurlar. Dış yüze transloke olan fosfatidilserinler, floresan bir madde (örn. FITC) ile işaretlenmiş Anneksin V kullanılarak görünür hale getirilirler. Böylece apoptotik hücreler saptanmış olur.

b. TUNEL Yöntemi: DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağlar. Parafin bloklar, donmuş kesitler, kültürü yapılmış solüsyon halindeki veya "plate"lere ekilmiş, ya da lameller üzerinde büyütülmüş hücrelerde apoptozisin varlığı bu metotla saptanabilir.

c. M30 Yöntemi: M30 yönteminde apoptotik hücreler sitokeratin 18'in kaspazların etkisiyle kırılması sonucu ortaya çıkan yeni antijenik bölgenin immunohistokimyasal yöntemle boyanması prensibine göre belirlenir. Sadece sitokeratin 18'i ekspres eden dokularda kullanılması mümkündür. Bu dokular epitelyal kaynaklı dokulardır.

d. Kaspaz-3 Yöntemi: Kaspaz-3 yöntemi ile sadece apoptotik hücrelerde oluşan aktif kaspaz-3 İHC metoduyla belirlenebilir. Bunun için, dokunun kaspaz-3 ekspres ettiğinin bilinmesi ya da çalışılan dokuda apoptozise yol açan ajanın kaspaz-3'ü kırıp kırmadığının bilinmesi gerekir. Ancak, bu bilinirse apoptotik hücreler bu metotla tespit edilebilirler.

C. Biyokimyasal Yöntemler:

a. Agaroz Jel Elektroforezi: DNA kırıklarının gösterilebildiği bir başka yöntemdir. Apoptozisde DNA, 180 baz çifti ve bunun katlarına karşılık gelen

noktalardan (internukleozomal bölgelerden) kırıldığı için merdiven görüntüsü oluşur. Bu bulgu apopitozisin karakteristik özelliğidir ve nekrozisde görülmez. O yüzden apopitozisi nekrozisden ayırmada faydalı yöntemlerden biridir.

b. Western Blotting: Bu metod yardımıyla apopitozise özgü bazı proteinlerin eksprese olup olmadıklarının (örn. bcl-2) ya da kırılıp kırılmadıklarının (örn. kaspaz-3) saptanması mümkündür. Sitokrom c'nin mitokondriye çıkıp çıkmadığı da bu yöntemle saptanabilir.

c. Flow Sitometri: Flow sitometri yardımıyla floresan bir madde ile işaretlenmiş antikor kullanılarak apopitoziste eksprese olduğu bilinen herhangi bir hücre yüzey proteininin saptanması mümkündür. İki şekilde apopitozis deteksiyonu yapılır. Birincisinde, kompleks bilgisayar işlemlerinin yardımıyla floresan bir madde olan propidium iyodür kullanılarak hücre boyutu ile içerdiği DNA miktarı kıyaslanarak, apoptotik hücre popülasyonu (sub-G1 piki) tayin edilir. İkincisinde, Annexin V kullanılarak floresan mikroskopuyla uzun zaman alan sayma işlemi saniyeler içinde yapıp sonuç alınır.

D. İmmünolojik Yöntemler:

a. ELISA: ELISA ile gerek kültürü yapılmış hücre popülasyonlarında gerekse insan plazmasında DNA fragmentasyonunu tespit etmek mümkündür. Aynı şekilde M30 düzeylerinin ölçümü ile de apopitozis saptanabilir.

b. Fluorimetrik Yöntem: Kültürü yapılmış hücrelerde kaspaz aktivitesinin tayin edilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde ilgili kaspazın antikorunun bulunduğu "plate"lere hücre lizatlarının konulması ile kaspaz molekülleri tutulur ve sonra ortama kaspazların parçaladığı ve kendisine floresan bir maddenin tutunduğu bir substrat ilave edilir. Ortamdaki kaspaz aktivitesiyle orantılı olarak ortaya çıkan floresanın şiddeti fluorimetre ile ölçülerek kaspaz aktivitesi saptanır.

E. Moleküler Biyoloji Yöntemleri:

DNA “microarray” teknolojisi henüz çok yeni ve çok pahalı bir yöntemdir. Fakat yakın bir gelecekte tıp pratiğini radikal bir biçimde değiştirme iddiası taşıyan bu teknoloji ile aynı anda ve kısa bir süre içinde (önceden aylarca sürerken) yüzlerce hatta binlerce genin ekspresyon derecelerinin (mRNA'larının) tespiti mümkün olabilecektir. Böylece, apoptozise özgü hücre yüzey ölüm reseptörlerinin ekspresyon durumları hakkında geniş bilgi edinme olanağı doğacaktır.

3. MATERYAL VE METOD

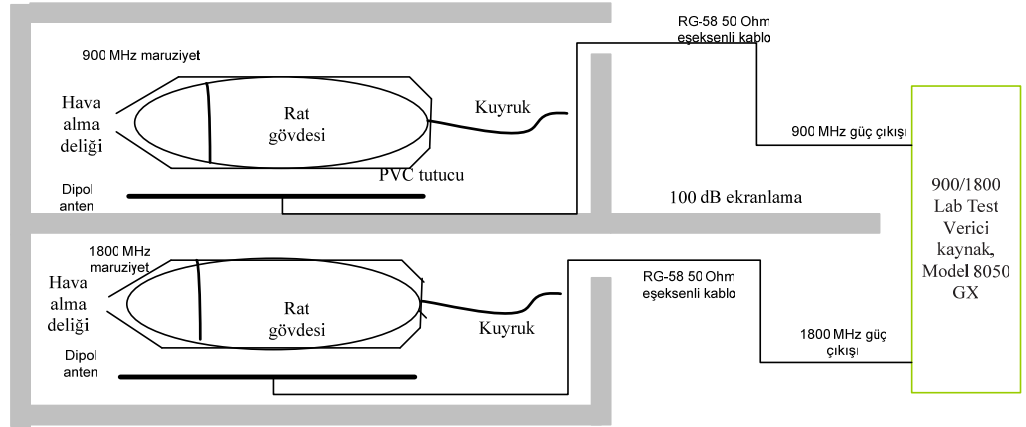
3.1. Deney Düzeneği

Bu çalışmada, deney hayvanları ayrı ayrı 900/1800 MHz dalga boyunda (kişisel kullanıma uygun ticari dijital telefona eşdeğer sinyal) 0,6 ms sinyal aralığında 217 Hz sinyal tekrarlama frekansında sinyale maruz bırakılmışlardır. Maruziyet süresince her rat ayrı ayrı, ait oldukları gruba uygun olarak 900-MHz ve 1800-MHz sinyale maruz kalacak şekilde benzer plastik tüplere konulmuşlardır (PVC tüp). Deney düzeneği Chou ve ark. (63) alışmasına uygun olarak düzenlenmiştir. Deney düzeneğinin dipol antenleri ratların tüm vücuduna mümkün olan en yakın mesafede olacak şekilde ayarlanarak sabitlenmişlerdir (Resim 1). Deney kutularında kullanılan (koruyucu etkinliği 1800 MHz'de 100 dB düzeyinde) RF kaynağının (SET ELEC.CO. 900/1800 Lab Test Transmitter, Model 8050 GX, İstanbul/ Türkiye) radyasyonu her iki probda spektrum analizörü, PROMAX, AE-566 (Barcelona/ İspanya) ile değerlendirilerek kullanılmıştır. Lab Test Transmitter'in güç çıkışı ön panelindeki kontrol göstergesi ile değerlendirildi.



Resim 1: Deney Düzeneği

Deney düzeneğinin güç düzeyleri toplumsal amaçlarla kullanılan hücreli ve dijital cep telefonlarının gösterdiği etkiye benzer değerde tutuldu. Korumasız ortamlarda bu frekanslarda hayvan maruziyet çalışmalarını yürütmek için, diğer lisanslı kablosuz iletişim sistemleri ile etkileşime girmemesi gerektiğinden deney lisans izni alınması gerekmektedir. Bu nedenle, deneyler bu frekanslarda çalışan cihazlar için mevcut RF emisyon sınırlamalarına uygun olacak şekilde 100 dB ve üzeri için RF korumalı odalarda yürütülmelidir. Sonuç olarak bu çalışma da 1800 MHz'de 100 dB'e kadar etkin olan RF korumalı odada gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5: Radyofrekans Deney Düzeneği.

(Bu sistemde, iki deney hayvanı, biri 900 MHz ve diğeri 1800 MHz maruziyet grubundan olacak şekilde aynı zamanda maruz bırakılarak elektriksel olarak izole edilmiştir.)

Şekil 5'de görüldüğü üzere iki farklı maruziyet durumu aynı anda oluşturulmuştur. Bu düzenek ile farklı maruziyet ortamları 100dB koruma etkinliğine sahip özel perde kullanılarak birbirinden ayrılıp korunmuştur. Deney süresince spektrum analizör/ uydu alıcısı ortamdaki yansıma ve arka plandaki sesleri ölçmek için kullanılmıştır. Aynı zamanda RF enerjinin tekrarlama süresi, frekans ve amplitüdü; PROMAX, MC-877C (Barcelona/Spain) isimli taşınabilir düzey ölçüm cihazı ile incelenip ölçülerek doğrulanmıştır (64, 65). Bütün yansıma ve maruziyet ölçümleri taşınabilir RF ölçüm sisteminin standart probu aracılığı ile yürütülmüştür (Portable RF Survey System, HOLADAY, HI-4417; MN/USA). Cihazın probu X, Y ve Z eksenlerini ölçüp vektörel toplamını alabiliyordu (66). Bu çalışmada elektromanyetik dozimetri çözümü SAR değerlerine göre ölçülen elektrik alan dansitesi (V/m) ve güç yoğunluğu (mW/cm^2) referans alınarak hesaplanmıştır (67). SAR değerleri 0.008'den 4.2 W/kg'a; 0.13-1.4 W/kg arasında değişmekteydi. Dolayısıyla SAR değerleri aynı şart, yönelim ve anten gücü

için hesaplandığında; beyinde 1.25 W/kg, tüm vücutta 0.13 W/kg değerleri bulunmuştur (68-70). Bu şartlarda vücudun en yakın noktasındaki değer ayarımız 5 V/m idi. Kontrol grubundaki ratlar da deney sırasında RF kaynağı açık olduğu sürece benzer PVC tüplerde tutulmuşlardır. Ayrıca her bir grubun maruziyeti diğerini etkilememiştir. Bu durumu doğrulamak amacıyla deney odasında yukarıda belirtilen ölçüm cihazı ile sürekli ölçüm yapılmıştır.

3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Gruplandırılması

Bu deney, Süleyman Demirel Üniversitesi Fizyoloji Araştırma Laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilen ağırlıkları 230-340 gram arasında değişen, 36 adet erkek, Wistar-Albino cinsi erişkin rat kullanılmıştır. Ratlar randomize olarak, her grupta 12 rat bulunacak şekilde 3 gruba (kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu) ayrılmışlardır.

Gruplardaki ratların ortalama ağırlıkları, deneye başlamadan önce 230-340 gr arasında bulunmuştur. Ortalama ağırlık bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her çalışma grubundaki ratlar standart mevsimsel ışık ve ısı koşullarında (22° C) bulundurulmuştur. Ratlara yeteri kadar çeşme suyu ve standart rat pellet yemi verilmiştir.

Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratlar standart diyet (pellet yem) ile 2 hafta süresince beslenmişlerdir. Diyet kısıtlaması yapılmamıştır. İçme suyu olarak, 2 hafta süresince musluk suyu verilmiştir.

Diğer gruplardaki ratların manyetik alana maruz bırakılması sırasında dar kafesin içine sokulmalarından dolayı stres yaşayacakları düşünülerek aynı stresi kontrol grubundaki ratların da yaşamaları amacıyla bu gruptaki ratlar da içine ancak bir ratın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafesin içine sokularak aynı saatte ve aynı süreyle kafesin içinde manyetik alandan uzak

bir ortamda bekletilmişlerdir. Deney esnasında kontrol grubunda 2 ratın ölmesi sonucunda başlangıçta 12 olan rat sayısı 10'a düşmüştür.

I. Grup: 900 MHz Manyetik Alan Grubu: Bu gruptaki ratlar, pleksiglas kafes içerisinde 900 MHz frekanslı manyetik alana yaklaşık 5 mm uzaklıktan günde 30 dakika, haftada 5 gün olmak üzere 2 hafta boyunca maruz bırakılmışlardır. Birbirini takip eden 5 gün boyunca manyetik alana maruz bıraktıktan sonra 2 günlük bir ara verilmiş ve 2 hafta boyunca bu işlem aynen tekrar edilmiştir. İkinci haftanın sonunda ratlar, son manyetik alan maruziyetinden bir gün sonra (son manyetik alan maruziyetinden sonraki ilk 24 saatte) dekapite edilmiştir. Her bir ratın her gün aynı saatte manyetik alana maruz bırakılması sağlanmıştır.

II. Grup: 1800 MHz Manyetik Alan Grubu: Bu gruptaki ratlar, 1800 MHz frekanslı manyetik alana diğer gruplardaki ratlara uygulanan şekilde aynı gün ve aynı sürelerde maruz bırakılmışlardır.

3.3. Ratların Sakrifikasyonu ve Örneklerin Alınması

Deneysel periyodun sonunda hayvanlara ketamin (50 mg/kg) ve xylazine (5 mg/kg) kombinasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu yoluyla anestezi uygulanmıştır. Her bir ratın batin eksplorasyonu sonrası vena portadan kanı alınıp kansızlaştırılarak sakrifiye edilmiştir. Vena portadan alınan kan örnekleri hemogram numunesi için EDTA'lı, kanama profili (PT, aPTT, INR, TT, fibrinojen ve D-dimer) için sitratlı, biyokimyasal parametreler ve ELISA için jelli biyokimya tüplerine hemen ayrılmıştır. Vena portadan alınan kan ile hemen periferik yaymaları yapılmıştır. Ratlar eksitus olduktan sonra femur kemikleri diseke edilerek mekanik fraktür oluşturulmuş, kemik iliği alınarak hemen kemik iliği yaymaları yapılmıştır.

3.4. METOD

Tam Kan Sayımı: EDTA'lı hemogram tüpüne 2 cc kan  rneği alınıp, Beckman Coulter LH750 Analyzer cihazı kullanılarak Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW, lökosit, eritrosit ve trombosit değerleri elde edilmiştir.

Periferik Yayma: Vena portadan alınan kan  rneği laboratuarda lam üzerine yayılarak Beckman Coulter LH Slide Stainer cihazında Wright boyası ile boyanmıştır.

Kemik iliği: Ratların femur kemiklerinde fraktür oluşturularak temin edilen kemik iliği  rneleri lama yayılarak Beckman Coulter LH Slide Stainer cihazında Wright boyası ile boyanmıştır. Periferik yaymalar ve kemik iliği yaymaları ışık mikroskopunda grup numaraları kapatılarak değerlendirilmişlerdir.

Kanama Profili: Sitratlı tüpe 2 cc kan  rneği ayrılarak Instrumentation Laboratory ACL TOP cihazı aracılığı ile PT, aPTT, INR, TT, fibrinojen ve D-Dimer değerleri elde edilmiştir.

Biyokimyasal Parametreler: Alınan kan  rnelerinden jelli biyokimya tüpüne 2 cc ayırdıktan sonra santrifüj edilerek Abbott Aeroset Toshiba Medical Systems Corporation cihazında çalışılması sonucunda AST, ALT, sodyum, potasyum, klor, demir, demir bağlama kapasitesi değerleri elde edilmiştir. Serum demir değeri Demir bağlama kapasitesine bölünerek transferrin saturasyonu hesaplanmıştır.

Ferritin, Vitamin B₁₂: Jelli biyokimya tüpüne alınan kan  rneleri Roche Hitachi Elecys 2010 cihazında çalışılarak ferritin ve vitamin B₁₂ değerleri elde edilmiştir.

Annexin V: Jelli biyokimya tüpüne alınan kan  rneleri santrifüj edildikten sonra -80  C'de muhafaza edilmiştir. Serum  rneleri Bendermed Medical Systems tarafından üretilen Annexin V ELISA kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Sonuçlar EL-X 808 IU Ultra microplate Reader BIO-TEK Instruments cihazında spektrofotometrik yöntemle değerlendirilmiş olup ng/ml birimi ile yorumlanmıştır.

3.5 İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler, "SPSS 15.0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız farklı iki grubun karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapılmış olup, $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Deneklerin Çalışma Öncesi ve Çalışma Sonrası Vücut Ağırlıkları

Çalışmamızda kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubunun çalışma öncesi ve çalışma sonrası vücut ağırlıkları Tablo 1’de görülmektedir. Gruplar arasında vücut ağırlıkları (VA) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2: Kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu çalışma öncesi ve çalışma sonrası vücut ağırlığı ortalamaları

	Kontrol grubu $X\pm SD$	900 MHz Grubu $X\pm SD$	1800 MHz Grubu $X\pm SD$	p 1	p 2	p 3
Çalışma öncesi Vücut Ağırlığı (g)	290.2 \pm 22.2	282.2 \pm 25.8	281.1 \pm 27.2	0.391	0.530	0.977
Çalışma sonrası Vücut Ağırlığı (g)	289.5 \pm 19.0	280.6 \pm 23.4	276.0 \pm 26.5	0.235	0.146	0.686

(p1: Kontrol grubu ve 900 MHz grubu ,

p2: Kontrol grubu ve 1800 MHz grubu,

p3: 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu karşılaştırılması;

$p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir)

4.2. Deneklerin Hematolojik Parametreleri

Çalışmamızda yer alan üç gruptaki her bir ratın hematolojik parametreleri sırasıyla; kontrol grubu Tablo 3'de, 900 MHz grubu Tablo 4'de ve 1800 MHz grubu Tablo 6'da verilmiştir [Tabloların tümü için; BK: beyaz küre sayısı (/L), KK: kırmızı küre sayısı ($10^{12}/L$), Hb: hemoglobin (g/dl), Htc: hematokrit (%), MCV: ortalama eritrosit hacmi (fl), MCH: ortalama eritrosit hemoglobini (pg), MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dl), RDW: eritrosit dağılım genişliği (%), PLT: trombosit sayısı ($10^9/L$), ANS: mutlak nötrofil sayısı, ALS: mutlak lenfosit sayısı, SD: serum demir ($\mu\text{g}/\text{dl}$), SDBK: serum demir bağlama kapasitesi ($\mu\text{g}/\text{dl}$), TS: transferrin saturasyonu (%), vit B₁₂: vitamin B-12 (pg/ml) olarak kullanılmıştır].

Tablo 3: Kontrol Grubundaki Ratların Hematolojik Parametreleri

Denek No	BK (L)	KK ($10^{12}/L$)	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	PLT ($10^9/L$)	ANS (L)	ALS (L)	SD ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	SDBK ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	TS (%)	vit B12 (pg/ml)
1	6000	8,65	15,7	43,7	50,5	18,2	36	34,9	931	360	5220	263	122	215	687,4
2	3200	7,8	14,9	40,8	52,3	19,1	36,5	15,2	835	512	2176	189	175	108	442,3
3	4500	8,5	15,5	41,8	49,2	18,2	37	36,8	980	810	3420	182	219	83	547,1
4	4200	7,37	13,7	36,8	49,9	18,5	37,2	16	210	1260	2268	137	177	77	531
5	2800	7,41	14,6	37,8	51	19,7	38,5	14,8	614	168	1512	166	153	108	480,8
6	3300	7,82	14,5	38,6	49,3	18,5	37,5	16,7	862	462	2574	184	247	74	561,6
7	3000	7,44	14,1	37,2	50	18,9	37,9	15,8	528	300	2400	151	187	80	424
8	5000	7,72	15,2	40,2	52	19,7	37,9	15,3	1044	400	4300	168	160	105	574,9
9	2100	7,37	12,2	36,8	50	16,6	33,2	16,7	522	420	1428	180	126	142	395,4
10	4800	7,81	14,4	39	50	18,5	36,9	38,1	760	384	3744	190	171	111	577,9

Tablo 4: 900 MHz Grubundaki Ratların Hematolojik Parametreleri

Denek No	BK (/L)	KK ($10^{12}/L$)	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	PLT ($10^9/L$)	ANS (/L)	ALS (/L)	SD ($\mu g/dl$)	SDBK ($\mu g/dl$)	TS (%)	vit B12 (pg/ml)
1	3600	7,73	14,5	40,9	52,8	18,7	35,5	14,7	1066	504	2736	121	142	85	563,6
2	1800	8,1	14,2	40,1	49,6	17,6	35,5	16,9	860	576	1080	178	240	74	589,8
3	3700	8,28	15,1	43,5	52,5	18,3	34,8	14,7	873	962	2368	132	237	55	663,9
4	5000	7,77	14,1	40,4	52	18,2	35	15,1	1181	1500	3100	148	211	70	531
5	1500	7,72	13,7	38,2	49,5	17,8	35,9	16,1	870	300	1050	156	208	75	581,6
6	2200	8,02	14	38,4	48	17,4	36,3	38,6	822	704	1232	123	155	79	521,8
7	1800	7,9	14,2	39	49,4	17,9	36,3	16,4	1075	468	1224	122	195	62	662,3
8	2700	7,51	13,1	36	48	17,5	36,5	40,7	857	756	1620	155	178	87	501,8
9	7800	7,72	14,4	39,8	51,5	18,6	36	14,9	393	936	6552	121	212	57	575,1
10	2600	7,04	13,6	37,6	53,4	19,3	36,2	13,4	992	468	1924	148	179	82	506,2
11	11900	9,17	15,7	46,5	-	17,1	33,7	-	1008	1904	9280	160	274	58	816,8
12	3000	7,69	14,2	39	50,7	18,5	36,4	15,3	892	600	2040	158	189	83	518,9

Tablo 5: 1800 MHz Grubundaki Ratların Hematolojik Parametreleri

Denek No	BK (/L)	KK ($10^{12}/L$)	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	PLT ($10^9/L$)	ANS (/L)	ALS (/L)	SD ($\mu g/dl$)	SDBK ($\mu g/dl$)	TS (%)	vit B12 (pg/ml)
1	2700	7,66	14,9	37,9	49,5	19,5	39,3	16	515	918	1404	193	268	72	585
2	2500	8,15	15	39,8	48,9	18,4	37,5	16,5	904	800	1500	145	202	71	578
3	3600	7,63	14,2	39,3	51,5	18,6	36,1	14,5	869	1152	2088	161	155	103	444,5
4	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	159	179	88	579
5	2600	7,61	14,6	39,7	52,1	19,2	36,9	14,1	852	208	1768	154	173	89	592,5
6	2100	7,8	14,3	38,4	49,2	18,3	37,3	15,3	586	126	1428	121	247	48	593,2
7	2700	7,95	14,2	38,7	48,7	17,9	36,7	39,8	902	918	1566	126	188	67	497,8
8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	146	217	67	566,8
9	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	104	302	34	522,2
10	1100	7,14	13,4	34,8	48,7	18,7	38,4	36,8	573	132	814	141	170	82	475,4
11	1400	7,69	14,5	40,1	52,1	18,9	36,3	14,3	1047	448	868	210	192	109	552,2
12	2200	8,07	15,4	42,1	52,1	19	36,5	16	884	528	1188	154	147	104	577,6

(*: alınan numuneler pıhtılı olduğundan sonuç elde edilememiştir)

Çalışmamızda oluşturulan kontrol grubu, 900 MHz ve 1800 MHz manyetik alan gruplarına ait hematolojik parametreler ortalama değer ve standart sapmaları toplu halde Tablo 6'da gösterilmiştir. Gruplar arası istatistiki anlamlılık da (p değerleri) bu tabloda verilmiştir (Değerler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir) (Tablo 6).

Tablo 6: Hematolojik Parametreler ve Gruplar Arası Karşılaştırması

	Kontrol Grubu X±SD	900 MHz Grubu X±SD	1800 MHz Grubu X±SD	p-1	p-2	p-3
BK (/L)	3890 ±1200	3960 ±3040	2320 ±740	0.291	<u>0.005</u>	0.144
KK (10 ¹² /L)	7.78 ±0.45	7.88 ±0.50	7.74 ±0.30	0.552	0.967	0.455
Hb (g/dl)	14.48 ±1.01	14.23 ±0.67	14.50 ±0.57	0.221	0.775	0.186
Htc (%)	39.27 ±2.31	39.95 ±2.78	38.97 ±1.97	0.597	0.935	0.545
MCV (fl)	50.42 ±1.04	50.67 ±1.90	50.31 ±1.58	0.751	0.539	0.568
MCH (pg)	18.59 ±0.88	18.07 ±0.63	18.72 ±0.48	0.105	0.774	<u>0.023</u>
MCHC(g/dl)	36.86 ±1.47	35.67 ±0.83	37.22 ±1.04	<u>0.006</u>	0.967	<u>0.001</u>
RDW(%)	22.03 ±10.1	19.70 ±9.91	20.36 ±10.22	0.341	0.413	0.879
PLT (10 ⁹ /L)	728.60 ±257.92	907.41 ±196.53	792.44 ±185.33	0.075	0.624	0.256
ANS (/L)	507.60 ±311.69	806.50 ±468.3	581.11 ±382.32	<u>0.032</u>	0.683	0.286
ALS (/L)	2904.2±1233.7	2850.5 ±2522.96	1402.66 ±405.95	0.235	<u>0.002</u>	0,088
SD (µg/dl)	181.00 ±33.5	143.50 ±19.13	151.16 ±29.11	<u>0.002</u>	<u>0.041</u>	0.686
SDBK (µg/dl)	173.70 ±38.27	201.66 ±37.17	203.33 ±47.20	0.075	0.138	0.817
TS (%)	110 ±42	72 ±11	77 ±22	<u>0.006</u>	<u>0.025</u>	0.402
vit B12 (pg/ml)	522.24 ±87.71	586.06 ±90.91	547.01 ±50.14	0.156	0.187	0.564

(p-1: Kontrol grubu ve 900 MHz grubu, p-2: Kontrol grubu ve 1800 MHz grubu, p-3: 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu)

Kontrol grubunun ortalama beyaz küre sayısı 3890 ± 1200 ; 900 MHz grubunun ortalama beyaz küre sayısı 3960 ± 3040 ; 1800 MHz grubunun ortalama beyaz küre sayısı 2320 ± 740 idi. Grupların karşılaştırılması sonucunda 1800 MHz grubunun ortalama beyaz küre sayısı kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). Diğer gruplar arasında BK sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde KK, Hb, Htc, MCV, RDW ve PLT değerleri için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. MCH değerleri karşılaştırıldığında 900 MHz grubunun ortalama MCH değeri 18.07 ± 0.63 pg/dl, 1800 MHz grubunun ortalama MCH değeri 18.72 ± 0.48 pg/dl saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.023$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama MCHC değerleri kontrol grubu için 36.86 ± 1.47 g/dl, 900 MHz grubu için 35.67 ± 0.83 g/dl, 1800 MHz grubu için 37.22 ± 1.04 g/dl saptanmıştır. Gruplar kıyaslandığında 900 MHz grubunun ortalama MCH değeri kontrol grubuna göre ($p=0.006$) ve 1800 MHz grubuna göre ($p=0.001$) düşük saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Serum demir düzeyleri açısından bakıldığında ise kontrol grubunun 181.00 ± 33.5 , 900 MHz grubunun 143.50 ± 19.13 , 1800 MHz grubunun 151.16 ± 29.11 olarak saptanmış ve gruplar karşılaştırıldığında 900 MHz ve 1800 MHz grubunun ortalama serum demir düzeyleri kontrol grubuna göre düşük ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$, $p=0.041$), ancak iki deney grubu arasında ise fark bulunamamıştır. Ortalama serum demir bağlama kapasiteleri kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu için sırasıyla 173.70 ± 38.27 , 201.66 ± 37.17 ve 203.33 ± 47.20 olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ortalama transferrin saturasyonları kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu için sırasıyla 110 ± 42 , 72 ± 11 ve 77 ± 22 olarak bulunmuş, 900 MHz ve 1800 MHz gruplarının transferrin saturasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak iki deney grubu arasında fark saptanmamıştır ($p_1=0.006$, $p_2=0.025$, $p_3=0.402$).

Ortalama vitamin B₁₂ düzeyleri kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu için sırasıyla 522.24 ±87.71, 586.06 ±90.91 ve 547.01 ±50.14 olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır (Tablo 6).

4.3. Deneklerin Periferik Yayma Bulguları

Deneklerin periferik yayma bulguları; kontrol grubunun Tablo 7’de, 900 MHz grubunun Tablo 8’de, 1800 MHz grubunun ise Tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 7: Kontrol Grubundaki Ratların Periferik Yayma Bulguları

Denek No	Parçalı (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Eosinofil (%)	Atipik (%)
1	6	88	6	-	-
2	16	68	14	-	2
3	18	76	6	-	-
4	30	54	14	2	-
5	6	54	30	6	2
6	14	78	6	2	-
7	10	80	10	-	-
8	8	86	6	-	-
9	20	68	12	-	-
10	8	78	10	-	4

Tablo 8: 900 MHz Grubundaki Ratların Periferik Yayma Bulguları

Denek No	Parçalı (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Eosinofil (%)	Atipik (%)
1	14	76	10	-	-
2	32	60	6	2	-
3	26	64	8	2	-
4	30	62	6	2	-
5	18	70	10	-	-
6	32	56	8	2	2
7	26	68	4	-	2
8	28	60	10	2	-
9	12	84		-	4
10	18	74	2	6	-
11	16	78	4	-	2
12	18	68	10	2	-

Tablo 9: 1800 MHz Grubundaki Ratların Periferik Yayma Bulguları

Denek No	Parçalı (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Eosinofil (%)	Atipik (%)
1	34	52	8	-	6
2	32	60	-	-	8
3	32	58	4	-	6
4	18	68	8	2	4
5	8	68	6	6	12
6	6	68	14	-	12
7	32	58	4	2	2
8	22	50	10	4	12
9	56	30	12	-	2
10	12	74	6	4	4
11	32	62	4	-	2
12	24	54	4	2	6

Çalışmamızdaki kontrol grubu, 900 MHz ve 1800 MHz manyetik alan gruplarına ait periferik yayma bulgularının ortalama değerleri ve standart sapmaları toplu halde Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Periferik Yayma Bulguları ve Gruplar Arası Karşılaştırması

	Kontrol Grubu X±SD	900 MHz Grubu X±SD	1800 MHz Grubu X±SD	p-1	p-2	p-3
Parçalı (%)	13.6 ±7.64	22.50 ±7.24	25.66 ±13.85	<u>0.017</u>	<u>0.022</u>	0.448
Lenfosit (%)	73.0 ±11.89	68.33 ±8.43	58.50 ±11.57	0.246	<u>0.012</u>	<u>0.027</u>
Monosit (%)	11.4 ±7.30	7.09 ±2.87	7.27 ±3.49	0.097	0.092	0.920
Eosinofil (%)	3.33 ±2.30	2.57 ±1.51	3.33 ±1.63	0.513	0.886	0.255
Atipik (%)	0.80 ±1.39	0.83 ±1.33	6.33 ±3.89	0.904	<u>0.000</u>	<u>0.000</u>

(p-1: Kontrol grubu ve 900 MHz grubu, p-2: Kontrol grubu ve 1800 MHz grubu, p-3: 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu; p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir)

Periferik yaymalar değerlendirildiğinde parçalı yüzdesi kontrol grubunun % 13.6 ±7.64, 900 MHz grubunun % 22.50 ±7.24 ve 1800MHz grubunun % 25.66 ±13.85; gruplar karşılaştırıldığında 900 MHz ve 1800 MHz gruplarının parçalı yüzdesi kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.017, p=0.022).

Ancak iki deney grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.448$). Periferik yaymalardaki lenfosit yüzdeleri kontrol grubunun $\% 73.0 \pm 11.89$, 900MHz grubunun $\% 68.33 \pm 8.43$, 1800 MHz grubunun $\% 58.50 \pm 11.57$ saptanmış, gruplar karşılaştırıldığında 900 MHz grubunun değerleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamış ($p=0.246$) ancak 1800MHz grubunun değerleri diğer iki gruba göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p=0.012$, $p=0.027$). Monosit ve eosinofil değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Atipik hücre görülmesi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu, 900 Mhz grubu ve 1800 MHz grubunda atipik hücre görülmüştür. Bunlardan 1800 MHz grubunda periferik yaymadaki atipik hücreler açısından 900 MHz ve kontrol grubuna göre artmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$).

4.4. Deneklerin Kemik İliği Bulguları

Deneklerin kemik iliği bulguları; kontrol grubu Tablo 11’de, 900 MHz grubu Tablo 12’de, 1800 MHz grubu Tablo 13’de görülmektedir. (değerler % olarak verilmiştir, E/M oranı: Eritroid seri/Myeloid seri oranı).

Tablo 11: Kontrol Grubundaki Ratların Kemik İliği Bulguları

Denek No	Promyelosit (%)	Myelosit (%)	Metamyelosit (%)	Çomak (%)	Parçalı (%)	Eosinofil (%)	Annüler (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Plazma (%)	Atipik (%)	Erken eritroblast (%)	Normoblast (%)	E/M oranı
1	0	0	4	3	33	18	30	7	7	0	0	6	2	0,1
2	0	0	5	10	41	18	15	7	4	0	0	13	37	0,56
3	0	1	3	7	31	15	16	9	17	1	0	6	9	0,2
4	0	2	8	13	36	2	12	21	12	0	0	2	17	0,28
5	0	3	6	9	35	20	17	5	4	1	0	13	32	0,5
6	1	0	4	10	41	6	21	7	10	0	0	10	5	0,18
7	1	0	3	4	36	11	22	16	6	1	0	8	14	0,28
8	0	2	3	13	36	12	13	13	6	2	0	14	13	0,34
9	1	0	2	3	40	19	13	11	11	0	0	13	10	0,29
10	0	3	13	4	33	12	18	5	14	0	0	4	6	0,12

Tablo 12: 900 MHz Grubundaki Ratların Kemik İliği Bulguları

Denek No	Promyelosit (%)	Myelosit (%)	Metamyelosit (%)	Çomak (%)	Parçalı (%)	Eosinofil (%)	Annüler (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Plazma (%)	Atipik (%)	Erken eritroblast (%)	Normoblast (%)	E/M oranı
1	0	0	4	13	25	19	30	1	7	0	1	5	19	0,26
2	1	6	6	7	23	13	30	12	2	0	0	10	40	0,58
3	5	1	6	4	23	15	15	18	13	0	0	9	28	0,53
4	7	1	0	6	30	13	15	13	14	1	0	7	11	0,25
5	12	4	4	7	22	18	16	6	11	0	0	9	18	0,32
6	4	1	3	10	35	17	15	2	11	1	1	7	13	0,23
7	6	3	6	6	28	18	18	10	5	0	0	3	34	0,43
8	0	0	5	0	36	20	22	8	8	1	0	15	13	0,33
9	2	1	1	6	34	24	14	9	9	0	0	6	27	0,4
10	11	2	1	3	25	21	7	20	7	3	0	4	26	0,42
11	9	1	5	3	26	12	10	24	7	3	0	3	34	0,57
12	4	1	5	8	29	15	20	10	7	1	0	9	5	0,17

Tablo 13: 1800 MHz Grubundaki Ratların Kemik İliği Bulguları

Denek No	Promyelosit (%)	Myelosit (%)	Metamyelosit (%)	Çomak (%)	Parçalı (%)	Eosinofil (%)	Annüler (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Plazma (%)	Atipik (%)	Erken eritroblast (%)	Normoblast (%)	E/M oranı
1	3	1	2	14	41	16	10	6	7	0	0	21	9	0,34
2	0	1	5	7	28	18	20	15	5	1	0	18	0	0,22
3	2	0	2	10	31	18	13	17	6	1	0	20	12	0,42
4	2	1	4	6	41	13	16	12	4	1	0	12	3	0,18
5	3	0	4	4	45	18	11	10	4	1	0	10	17	0,28
6	2	0	2	8	28	24	10	17	7	2	0	10	14	0,32
7	2	0	3	5	26	11	25	14	12	3	0	10	13	0,32
8	0	0	4	7	40	21	15	7	3	2	1	9	34	0,49
9	1	1	2	10	43	4	17	14	8	0	0	2	34	0,46
10	1	0	0	7	40	14	16	16	5	1	0	12	2	0,18
11	5	0	4	6	47	17	8	7	2	3	1	8	13	0,24
12	1	1	3	7	38	20	13	10	5	2	0	14	10	0,29

Çalışmamızdaki kontrol grubu, 900 MHz ve 1800 MHz manyetik alan gruplarına ait kemik iliği bulgularının ortalama değerleri ve standart sapmaları toplu halde Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14: Kemik İliği Bulguları ve Gruplar Arası Karşılaştırması

	Kontrol Grubu X±SD	900 MHz Grubu X±SD	1800 MHz Grubu X±SD	p-1	p-2	p-3
Promyelosit (%)	0.30 ±0.48	5.08 ±4.07	1.83 ±1.40	<u>0.002</u>	<u>0.003</u>	<u>0.048</u>
Myelosit (%)	1.10 ±1.28	1.75 ±1.76	0.41 ±0.51	0.339	0.274	<u>0.012</u>
Metamyelosit (%)	5.10 ±3.28	3.83 ±2.12	2.91 ±1.37	0.714	0.074	0.143
Çomak (%)	7.60 ±3.94	6.08 ±3.42	7.58 ±2.67	0.387	0.894	0.219
Nötrofil (%)	36.20 ±3.48	28.00 ±4.88	37.33 ±7.19	<u>0.001</u>	0.486	<u>0.003</u>
Eosinofil (%)	13.30 ±5.90	17.08 ±3.62	16.16 ±5.21	0.127	0.288	0.816
Annüler (%)	17.70 ±5.45	17.66 ±6.99	14.50 ±4.77	0.947	0.145	0.270
Lenfosit (%)	10.10 ±5.21	11.08 ±6.90	12.08 ±4.01	0.644	0.219	0.562
Atipik (%)	0.00 ± 0.00	0.16 ±0.38	0.16 ±0.38	0.186	0.186	1.000
Erken eritroblast (%)	8.90 ±4.30	7.25 ±3.44	12.16 ±5.40	0.389	0.233	<u>0.011</u>
Normoblast (%)	14.50 ±11.50	22.33 ±10.80	13.41 ±10.92	0.092	0.869	<u>0.049</u>
E/M oranı	0.28 ±0.15	0.37 ±0.13	0.31 ±0.10	0.166	0.508	0.285

(p-1: Kontrol grubu ve 900 MHz grubu, p-2: Kontrol grubu ve 1800 MHz grubu, p-3: 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu)

Deneklerin kemik iliği preparatları değerlendirildiğinde ortalama promiyelosit yüzdeleri kontrol grubunun % 0.30 ± 0.48 , 900 MHz grubunun 5.08 ± 4.07 ve 1800 MHz grubunun 1.83 ± 1.40 saptanmış olup, bu değerler karşılaştırıldığında her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$, $p=0.003$, $p=0.048$). Metamiyelosit, çomak, eozinofil ve lenfosit yönünden değerlendirildiğinde hem iki deney grubu arasında hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).

Parçalı hücreler yönünden değerlendirildiğinde 900 MHz grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p=0.0001$). Ancak 1800 MHz grubu 900 MHz grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.003$). Her üç grubun kemik iliği atipik hücre sayısı açısından farklı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).

Eritroid serinin erken hücreleri yönünden bakıldığında 1800 MHz EMA verilen grupta anlamlı olarak artmış bulunmuş ($p=0.011$), kemik iliğinde eritroid serinin daha geç hücreleri olan normoblastlar değerlendirildiğinde ise 2. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.049$). Eritroid/Miyeloid oranı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 21).

4.5. Deneklerin Kanama Profili Parametreleri

Deneklerin kanama profili parametreleri; kontrol grubu Tablo 15'de, 900 MHz grubu Tablo 16'da, 1800 MHz grubu Tablo 17'de görülmektedir. [Tabloların tümü için; PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel protrombin zamanı, INR: uluslararası normalleştirilmiş oran, TT: trombin zamanı olarak kullanılmıştır].

Tablo 15: Kontrol Grubundaki Ratların Kanama Profili Parametreleri

Denek No	PT (sn)	INR	APTT (sn)	TT (sn)	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (ng/ml)
1	9,45	0,95	13,5	24,4	1,7	319
2	9,45	0,95	20,3	28,9	1,2	495
3	10,3	0,87	27,6	28,6	1,1	133
4	10,4	0,88	20,3	33,4	1	1009
5	10,9	0,92	25,7	-	1,1	555
6	10,1	0,86	23,1	28	1	159
7	10	0,85	20,4	-	1,2	794
8	10,6	0,9	23,6	-	1,1	152
9	11	0,93	20,5	28,4	1,1	139
10	10,9	0,92	13,1	-	1,8	356

Tablo 16: 900 MHz Grubundaki Ratların Kanama Profili Parametreleri

Denek No	PT (sn)	INR	APTT (sn)	TT (sn)	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (ng/ml)
1	10,5	0,89	22,2	29	2,1	292
2	10,5	0,89	24,4	31,8	1,1	957
3	10,8	1,07	25,4	23,1	1,3	683
4	10,3	0,87	21,8	33	1,4	903
5	9,5	0,81	21,3	34,5	1,1	116
6	10,1	0,86	20,5	33,3	1,2	1145
7	10,7	0,9	20,1	34,4	1,1	-
8	9,45	0,95	23,4	24,5	1,1	387
9	9,15	0,93	24	27,5	1,1	1197
10	10,1	0,86	23,6	26,3	1,1	1276
11	9,7	0,83	34,2	,9,2	1,1	223
12	10,7	0,9	26,9	31,6	1,2	-

Tablo 17: 1800 MHz Grubundaki Ratların Kanama Profili Parametreleri

Denek No	PT (sn)	INR	APTT (sn)	TT (sn)	Fibrinojen (mg/dl)	D-Dimer (ng/ml)
1	11,4	0,96	19,3	32,4	1,1	398
2	10,7	0,9	25	31,7	1,1	578
3	11,5	0,96	18,3	30,2	1,2	557
4	10,2	0,87	24,4	32,4	1,1	1259
5	9,9	0,84	22,4	33,5	1,2	520
6	-	-	-	-	1,1	-
7	10,5	0,89	28,2	24,1	1,1	1029
8	10,5	0,89	27	24,7	1	399
9	11,9	0,99	31	21,2	2,2	-
10	9,45	0,95	26,5	25,1	1,4	472
11	10,6	0,9	17,5	33,7	1,1	57,4
12	10,4	0,88	18,4	33	1,3	1310

Çalışmamızdaki kontrol grubu, 900 MHz ve 1800 MHz manyetik alan gruplarına ait kanama profili parametreleri ortalama değerleri ve standart sapmaları toplu halde Tablo 18'de gösterilmiştir. Gruplar arası istatistiki anlamlılık da (p değerleri) bu tabloda verilmiştir.

Tablo 18: Kanama Profili Parametreleri ve Gruplar Arası Karşılaştırması

	Kontrol Grubu X±SD	900 MHz Grubu X±SD	1800 MHz Grubu X±SD	p-1	p-2	p-3
PT (sn)	10.31 ±0.56	10.1 ±0.55	10.6 ±0.71	0.487	0.359	0.146
INR	0.90 ±0.03	0.89 ±0.67	0.91 ±0.04	0.466	0.621	0.293
aPTT (sn)	20.81 ±4.67	23.98 ±3.78	23.45 ±4.58	0.129	0.360	0.975
TT (sn)	28.61 ±2.86	29.90 ±4.04	29.27 ±4.55	0.482	0.546	0.743
Fibrinojen (mg/dl)	1.23 ±0.28	1.24 ±0.28	1.24 ±0.32	0.572	0.728	0.850
D-Dimer (ng/ml)	411.1 ±302.84	717.90 ±436.9	657.94 ±406.82	0.131	0.112	1.000

(p-1: Kontrol grubu ve 900 MHz grubu, p-2: Kontrol grubu ve 1800 MHz grubu, p-3: 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu; p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir)

Çalışmamızda oluşturulan kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubunun ortalama PT değerleri sırası ile 10.31 ±0.56 sn, 10.1 ±0.55 sn, 10.6 ±0.71 sn bulunmuş olup karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p>0.05) INR değeri kontrol grubu için 0.90 ±0.03, 900 MHz grubu için 0.89 ±0.67, 1800 MHz grubu için 0.91 ±0.04 bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun aPTT değeri 20.81 ±4.67 sn, 900 MHz grubunun aPTT değeri 23.98 ±3.78 sn, 1800 MHz grubunun aPTT değeri 23.45 ±4.58 sn; ortalama

TT değerleri ise sırası ile; 28.61 ± 2.86 sn, 29.90 ± 4.04 sn ve 29.27 ± 4.55 sn olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Fibrinojen değerleri incelendiğinde kontrol grubunun fibrinojen düzeyi 1.23 ± 0.28 mg/dl, 900MHz grubunun 1.24 ± 0.28 mg/dl, 1800 MHz grubunun 1.24 ± 0.32 mg/dl olarak bulunmuş olup bu parameter açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubunun ortalama D-Dimer değerleri sırası ile; 411.1 ± 302.84 ng/ml, 717.90 ± 436.9 ng/ml ve 657.94 ± 406.82 ng/ml olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 18).

4.6. Deneklerin Biyokimyasal Parametreleri

Deneklerin biyokimyasal parametreleri; kontrol grubu Tablo 19'da, 900 MHz grubu Tablo 20'de, 1800 MHz grubu Tablo 21'de görölmektedir [Tabloların tümü için; AST: aspartat aminotransferaz (IU/L), ALT: alanin aminotransferaz (IU/L), Na: (mEq/L), K: (mEq/L), Cl: (mEq/L) olarak kullanılmıştır].

Tablo 19: Kontrol Grubundaki Ratların Biyokimyasal Parametreleri

Denek No	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	178	54	141	5,1	103
2	121	55	140	3,8	101
3	137	42	138	3,5	101
4	71	45	136	2,9	105
5	122	51	139	3	105
6	134	56	140	3,4	103
7	88	45	140	3,4	107
8	109	46	136	4,1	101
9	109	56	135	3,9	103
10	104	37	133	3,6	100

Tablo 20: 900 MHz Grubundaki Ratların Biyokimyasal Parametreleri

Denek No	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	163	35	138	3,2	106
2	85	43	135	4,1	101
3	97	44	136	3,2	105
4	117	44	139	3,9	102
5	103	48	134	3,6	102
6	111	52	136	3,2	103
7	92	44	136	3,3	104
8	128	52	135	3,3	102
9	91	42	137	3,4	104
10	90	40	136	3,8	100
11	136	101	144	8,3	101
12	105	38	133	3,6	99

Tablo 21: 1800 MHz Grubundaki Ratların Biyokimyasal Parametreleri

Denek No	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	104	38	139	3,5	101
2	129	43	142	3,1	102
3	119	39	137	3,9	101
4	108	43	138	2,8	104
5	114	38	137	3,4	104
6	136	55	139	3,2	103
7	115	51	139	3	104
8	120	49	141	3,5	102
9	111	34	141	3,3	105
10	138	47	141	3,4	101
11	117	46	140	3,1	102
12	106	39	137	3,1	106

Çalışmamızdaki kontrol grubu, 900 MHz ve 1800 MHz manyetik alan gruplarına ait biyokimyasal parametreleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: Biyokimyasal Parametreler ve Gruplar Arası Karşılaştırması

	Kontrol Grubu X±SD	900 MHz Grubu X±SD	1800 MHz Grubu X±SD	p-1	p-2	p-3
AST (IU/L)	117.30 ±29.25	109.83 ±22.98	118.08 ±11.13	0.429	0.869	0.088
ALT (IU/L)	48.70 ±6.63	48.58 ±17.26	43.50 ±6.24	0.155	0.105	0.524
Na (mEq/L)	137.80 ±2.65	136.58 ±2.84	139.25 ±1.76	0.193	0.206	<u>0.004</u>
K (mEq/L)	3.67 ±0.62	3.90 ±1.41	3.27 ±0.28	0.817	0.085	<u>0.048</u>
Cl (mEq/L)	102.90 ±2.23	102.41 ±2.06	102.91 ±1.67	0.689	0.841	0.557

(p-1: Kontrol grubu ve 900 MHz grubu, p-2: Kontrol grubu ve 1800 MHz grubu, p-3: 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubu)

Grupların AST, ALT, Na, K, Cl değerleri Tablo 22’de görülmektedir. Bu parametreler arasında ortalama AST, ALT, Cl, vit B₁₂ değerleri açısından 900 MHz grubu, 1800 MHz grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ortalama Na değerleri kontrol grubunun 137.80 ±2.65, 900MHz grubunun 136.58 ±2.84, 1800 MHz grubunun 139.25 ±1.76 olarak bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında 900 MHz grubunun ortalama Na

değeri 1800 MHz grubuna göre düşük saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Kontrol grubunun ortalama K değeri 3.67 ± 0.62 , 900 MHz grubunun 3.90 ± 1.41 , 1800 MHz grubunun 3.27 ± 0.28 bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında 1800 MHz grubunun ortalama serum K değeri 900 MHz grubuna göre düşük bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.048$) (Tablo 22).

4.7. Deneklerin Annexin V Düzeyleri

Deneklerin Annexin V düzeyleri Tablo 23'de görülmektedir (ng/ml).

Tablo 23: Ratların Annexin V düzeyleri

Denek No	Kontrol grubu Annexin V (ng/ml)	900 MHz Annexin V (ng/ml)	1800 MHz Annexin V (ng/ml)
1	3.750	7.812	2.187
2	1.562	31.875	5.312
3	3.124	0.625	46.562
4	2.812	3.125	29.687
5	2.187	0.312	1.562
6	4.062	2.500	1.875
7	1.562	1.562	2.187
8	3.750	1.562	2.812
9	3.750	1.875	14.375
10	1.562	0.625	0.937
11	-	2.187	0.625
12	-	0.937	1.875

Çalışmamızdaki kontrol grubu, 900 MHz ve 1800 MHz manyetik alan gruplarına ait Annexin-V ortalama değerleri ve standart sapmaları toplu halde tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24: Annexin V Düzeyleri ve Gruplar Arası Karşılaştırması

	Kontrol Grubu X±SD	900 MHz Grubu X±SD	1800 MHz Grubu X±SD	p-1	p-2	p-3
Annexin V (ng/ml)	2.68 ±1.24	4.58 ±8.81	9.16 ±14.4	0.289	0.921	0.258

Annexin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 24).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Küreselleşme sürecinin sonucu olarak tüm dünyada ve ülkemizde mobil iletişim cihazları; özellikle cep telefonları kullanımının yaygınlaşması bu iletişim sistemlerinden kaynaklı manyetik alanlardan etkilenen insan sayısının da artması ile sonuçlanmıştır. Bugüne kadar bu manyetik alanların biyolojik sistemler üzerine etkileri ile ilgili bir takım araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışma ile 900 MHz ve 1800 MHz manyetik alana maruz bırakılan ratlarda hematolojik sistem ve kemik iliği üzerine elektromanyetik alanın etkileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu, 900 MHz grubu ve 1800 MHz grubundaki ratların çalışma öncesi ve çalışma sonrası ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$, Tablo 2). Literatür taramamızda Sandrey ve ark. (71) çalışmalarında PEMF'e (pulsed electromagnetic field; 0.1 mT ve 60 Hz sinusoidal manyetik alan) maruz bırakılan rat grubunda 21 gün sonunda vücut ağırlıklarında azalma saptamışlar ve bu azalmanın özellikle genç ratlarda daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında vücut ağırlığı yönünden farklılığın olmaması deney süresinin daha kısa olması ve aynı yaş grubundaki ratların seçilmiş olması ile açıklanabilir.

Manyetik alanların hematopoetik sistem üzerine etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalar temel olarak dolaşımdaki beyaz küre sayısı üzerine yoğunlaşmış ve iyonize radyasyonun etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır (15, 16, 18, 35, 37). Dainiak ve ark. (72) 5 Gy'den daha düşük dozda radyasyona maruz kalındığında başlangıçta granülosit sayısında geçici bir yükselme ve bunu takip eden dönemde düşüş saptamışlardır. Smialowicz ve ark. (73) ratlarda yaptıkları çalışmada 970 MHz ve 2.5 W/kg radyofrekans elektromanyetik alan kullanmışlar ve periferik kan tablosunda deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark

saptamamışlardır. Yine bir başka çalışmada Galvin ve ark. (74) ratları 8 saat 2-10 mW/cm² (0.44-2.2 W/kg'a eşdeğer) elektromanyetik alana maruz bırakmışlar; toplam lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil yüzdeleri ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır. Çalışmamızda 900 MHz grubunda kontrol grubuna göre lökosit sayısında artma saptanmış, 1800 MHz grubunda ise lökosit sayısının kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük olduğu görülmüştür (p=0.005) (Tablo 6). Ayrıca yine çalışmamızda mutlak nötrofil sayısı (ANS) açısından gruplara bakıldığında 900 MHz grubunda nötrofil sayısının anlamlı olarak arttığı ve 1800 MHz grubunda ise azaldığı saptanmıştır (p=0.032) (Tablo 6).

Radyasyon hasarı sonrasında sitopeni bulgusu olarak ilk saptanan bulgu lenfopenidir. Radyasyon maruziyeti sonrasındaki ilk 24 saat içinde toplam lenfosit sayısında % 50 oranında düşüş saptanır. Bunu 48 saat sonra oluşan daha büyük bir düşüş izler. Sitopeni maruz kalınan doz ile ilişkilidir. Bir çok hastada 5 Gy altındaki dozlar ile granülosit sayısında düşüş öncesinde vücut depolarından ani deşarja bağlı olarak abortif bir artış görülmektedir (20). Çalışma grubumuzda da literatüre benzer şekilde lenfosit sayısının 900 MHz grubunda düştüğü ancak bu düşüşün 1800 MHz grubunda çok daha belirgin ve anlamlı olduğu dikkati çekmektedir (p=0.002) (Tablo 6).

Wong ve ark. (75) yaptıkları çalışmada ratları 20 Hz frekansında, 1920 mW/cm² (0.3 W/kg) manyetik alana haftada beş gün, günde 6 saat, toplam 39 gün maruz bırakmışlar ve bu ratlarda eritrosit düzeylerini yüksek, hemoglobin düzeylerini düşük saptamışlardır. Çalışmamızda kırmızı küre, hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW ve trombosit değerleri açısından 900 MHz ve 1800 MHz gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ortalama MCH ve MCHC değerleri 1800 MHz'lik grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.023, p=0.001) (Tablo 6). Elferchichi ve ark. (76) 2007 yılında 128 mT statik manyetik alana 5 ardışık gün, günde 1 saat maruz bıraktıkları ratlarda eritrosit ve lökosit sayılarında değişiklik saptamamışlardır. Ancak MCHC ve RDW düzeylerini kontrol grubuna göre düşük; hematokrit, hemoglobin ve MCV düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Deney grubu demir durumu

yönünden incelendiğinde ise serum demirinin azaldığını, SDBK'nin arttığını ve transferrin saturasyonunun azaldığını saptamışlardır. Çalışmamızda serum demir değerlerinin 900 MHz ve 1800 MHz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Serum demir bağlama kapasitesi ise her iki grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6). Yine transferrin saturasyonunun da her iki grupta anlamlı olarak düştüğü görülmüştür ($p=0.006$, $p=0.025$) (Tablo 6). Bu sonuçlarımız Elferchichi ve ark. bildirdiği şekilde manyetik alanın ratlarda hipoksi benzeri bir durum oluşturduğu, bunun eritropoezi uyurabileceği ve bununla ilişkili olarak demir eksikliğinin meydana gelebileceğini düşündürmüştür (76).

Periferik kan ve kemik iliği hücrelerine radyofrekans radyasyonun etkilerinin gösterilmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Vijayalaxmi ve ark. (77) 24 saat süre ile 2450 MHz RF radyasyona maruz kalan ratların periferik kan ve kemik iliği hücrelerini incelediklerinde herhangi bir etki saptamamışlardır. Uzun süreli hayvan çalışmalarında ökaryot hücrelerde mikronükleus sıklığındaki artışın RF radyasyonun etkisini gösterme açısından önemli olabileceği bildirilmiştir (77, 78). Juutilainen ve ark. (78) yaptıkları çalışmada 52 ve 78 haftalık RF radyasyona maruziyet sonrasında, transgenik farelerde eritrosit öncül hücrelerinde herhangi bir etki gösterememişlerdir. Çalışma grubumuzda periferik kan yaymaları atipik hücreler yönünden değerlendirilmiş olup özellikle 1800 MHz grubunda atipik hücrelerin sayıca arttığı görülmüş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$) (Tablo 10). Çalışma grubumuzdaki ratların kemik iliği atipik hücreler yönünden değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Eritroid seri incelendiğinde erken eritroid seri hücrelerinin 1800 MHz'lik grupta anlamlı olarak arttığı, geç eritroid seri hücrelerinin ise anlamlı olarak azaldığı ancak Eritroid/Myeloid oranında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmüştür ($p=0.014$, $p=0.049$, $p>0.05$) (Tablo 14). Elektromanyetik alanların kemik iliğine ve periferik yaymaya etkilerinin daha detaylı ve daha sağlıklı değerlendirilebilmesi açısından elektromanyetik alana daha uzun süre maruz

bırakılan ve daha geniş sayıda ratları kapsayan çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Elektromanyetik alanın kanama profili ve koagulasyon testleri üzerine olan etkisi ile ilgili literatürde çok az çalışma bulunmaktadır (79-81). Higashi ve ark. (79) yaptıkları in vitro çalışmada 8 T elektromanyetik alanın koagulasyon zamanı ve fibrinoliz üzerine etkileri olmadığını göstermişler ve daha yüksek yoğunluktaki manyetik alanların etkili olabileceği yorumunu yapmışlardır. Yine Iwasaka ve ark. (80) Japonya'dan bildirdikleri çalışmalarında 7.84 T homojen manyetik alanın fibrinoliz üzerine etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PT, aPTT, TT, fibrinojen ve D-Dimer değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Elektromanyetik alanın karaciğer dokusuna etkisi ile ilgili çalışmalarda serum aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) düzeyleri hepatosit hasarının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Sihem ve ark. (15) yaptıkları çalışmada ratları manyetik alana maruz bırakarak serum AST ve ALT değerlerini araştırmışlar ve bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamamışlardır. Yine Güler ve ark. (81) ise 60 kobayda 1.9 kV/m ve 0.9 kV/m elektrik alanlar ile yaptıkları çalışmada serum AST ve ALT düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Çalışma grubumuzda da her iki deney grubunda karaciğer fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (Tablo 22).

Elektromanyetik alanların biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bonhomme-Faivre ve ark. (82) 50 Hz EMA'na maruz bıraktıkları farelerde serum elektrolit düzeyleri açısından kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır. Gorczynska ve ark. (83) ise 0.005 Tesla ve 0.3 Tesla manyetik alan ile yaptıkları çalışmada kobaylarda serum sodyum değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek, klor değerlerinin düşük olduğunu, aradaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamışlardır. Serum potasyum değerleri açısından ise gruplar arasında fark saptamamışlardır. Çalışma gruplarımızda da Gorczynska ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde

sodyumun 1800 MHz elektromanyetik alan grubunda anlamlı derecede yükseldiği, potasyumun anlamlı derecede düştüğü, klor değerlerinin ise değişmediği görülmüştür.

Elektromanyetik alanların apopitozis üzerine olan etkileri farklı çalışmalarda farklı yöntemlerle araştırılmıştır. Robison ve ark. (84) 0.15 mT 60 Hz elektromanyetik alana maruziyet ile insan kanser hücre dizilerinde ısı ile indüklenmiş apopitoz sürecinde DNA onarma kapasitelerinin azalmış olduğunu saptamışlardır. Remondini ve ark. (85) da 900 MHz radyofrekans radyasyona 48 saat maruz bıraktıkları insan U937 lenfoblastoma hücrelerinde 900 MHz ve 1800 MHz radyofrekans radyasyona 44 saat maruz bıraktıkları periferik kan mononükleer hücrelerinde flow sitometri yöntemi ile Annexin V düzeylerini değerlendirmişler ancak EMA'nın apopitoza etkisi olduğunu gösterememişlerdir. Benzer şekilde Pirozzoli ve ark. (86) da 50 Hz manyetik alan ile yaptıkları çalışmalarında nöroblastom hücre dizilerinde TUNEL ve Western blot yöntemleri ile apopitozis saptayamamışlardır. Bizim çalışma grubumuzda da ELISA yöntemi ile değerlendirilen ve apopitozun önemli bir göstergesi olan Annexin V düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Ancak Annexin V düzeyinin ölçülmesi apopitozisi göstermek açısından tek başına yeterli değildir. Flow sitometri, M30, TUNEL, agaroz jel, Western blotting ve fluorimetri gibi apopitozisi saptamak konusunda daha duyarlı yöntemler ile birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır. Daha fazla sayıda deneklerle oluşturulacak gruplarda farklı yöntemlerle elektromanyetik alanların apopitozise etkileri daha detaylı değerlendirilebilir.

Sonuç olarak 900 MHz ve 1800 MHz elektromanyetik alanların etkisi ile incelenen tüm bu parametrelerde meydana gelen değişikliklerin tesbit edildiği çalışmamız, sürekli etkisi altında olduğumuz elektromanyetik alanlara şimdilik ödediğimiz bedellerden sadece birkaçını göstermektedir. Çevremizdeki elektromanyetik alanlara eğer adapte olmayı başarabilirsek, uzun dönemde başka hangi faturaların ödeneceğini yapılacak çalışmalar ortaya çıkaracaktır.

ÖZET

Sanayileşmenin gelişmesi, küreselleşme ve ekonomik koşulların iyileşmesi insanların çok sayıda elektrikli alet ve teçhizata sahip olmalarına yol açmıştır. Kullanılan bu cihazlar, insan hayatına kolaylıklar sağlamasının yanında birtakım tehlikeli etkileri de beraberinde getirmiştir. Bu etkilerin bir kısmı birçok kişi tarafından bilinmeyen ve etkisini uzun süreli kullanımın sonunda gösteren elektromanyetik alana bağlı zararlı etkilerdir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada 900 MHz ve 1800 MHz elektromanyetik alanların ratlarda hematolojik parametreler, kanama profili, biyokimyasal parametreler, periferik yayma ve kemik iliği üzerindeki etkilerinin araştırılması planlandı.

Bu çalışma 31 Mart 2008-12 Nisan 2008 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deney laboratuvarında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda 36 adet erişkin erkek Wistar albino rat alınmış, randomize olarak üç eşit gruba ayrılmıştır; kontrol grubu, 900 MHz grubu (grup I) ve 1800 MHz grubu (grup II). Grup I ve grup II'deki ratlar, günde 30 dakika ve haftada 5 gün, toplam 10 gün, sırası ile 900 MHz ve 1800 MHz EMA'lara maruz bırakılmışlardır. Kontrol grubundaki ratlar da aynı deney koşullarına maruz bırakılmış ancak EMA uygulanmamıştır. Deney gruplarındaki ratların kan ve kemik iliği numuneleri son maruziyeti takip eden ilk 24 saatte genel anestezi altında alınmıştır. Elde edilen sonuçlar bilgisayarda istatistiksel olarak "SPSS 15.0 for Windows" paket programı ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar:

- 1- Deney gruplarındaki ratların çalışma öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (çalışma öncesi vücut ağırlıkları için $p-1=0.391$, $p-2=0.530$, $p-3=0.977$; çalışma sonrası vücut ağırlıkları için $p-1=0.235$, $p-2=0.146$, $p-3=0.686$).
- 2- Deney gruplarının hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında 1800 MHz EMA grubunun BK sayısının kontrol grubu ve grup I'e göre düşük olduğu

saptanmıştır. MCH düzeyinin grup II'de grup I'e göre artmış olduğu, MCHC değerinin I. grupta diğer iki gruba göre yüksek olduğu görülmüştür (MCH p-3=0.023; MCHC p-1=0.006, p-2=0.001). Ortalama KK, Hb, Htc, MCV, RDW ve PLT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p>0.05). Periferik yayma incelenerek hesaplanan ANS değerlerinin I. grupta kontrol grubuna göre artmış olduğu, ALS değerlerinin ise II. grupta diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (p-2=0.002).

3- Her iki deney grubunda serum demir düzeyinin ve transferrin saturasyonunun kontrol grubuna göre düşük olduğu, aradaki farkın da anlamlı olduğu saptanmıştır (serum demiri için p-1=0.002, p-2=0.041; transferin saturasyonu için p-1=0.006, p-2=0.025). Benzer şekilde serum demir bağlama kapasitesi de her iki deney grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Serum vitamin B₁₂ düzeyleri için de gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır (p>0.05).

4- Deney gruplarının periferik yaymalarında parçalı lökosit yüzdelerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. Grup II'nin lenfosit yüzdesi diğer iki gruba göre düşük bulunmuştur (p-2=0.012, p-3=0.027). Atipik hücreler açısından değerlendirildiğinde ise II. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (p-2=0.000, p-3=0.000). Monosit ve eozinofil yüzdeleri için ise gruplar arasında fark bulunmamıştır (p>0.05).

5- Ratların kemik ilikleri değerlendirildiğinde atipik hücreler açısından gruplar arasında fark saptanamamıştır (p>0.05). Kemik iliğinde eritroid seride II. grupta erken eritroid seri hücrelerinin arttığı, geç eritroid seri hücrelerinin azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçların eritroid/miyeloid oranına yansımadağı görülmüştür (p>0.05).

6- Kanama profili parametreleri (PT, INR, aPTT, TT, fibrinojen, D-Dimer) açısından gruplar arasında fark saptanamamıştır (p>0.05).

7- Serum biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde AST, ALT ve Cl değerleri için gruplar arasında fark saptanamamıştır (p>0.05). Serum Na değerinin diğer iki gruba göre II. grupta arttığı ve K değerinin azaldığı

görülmüştür.

8- Apoptozisin değerlendirilmesindeki testlerden biri olan Annexin V düzeyi açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak 900 MHz ve 1800 MHz elektromanyetik alanların biyolojik sistemler üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada özellikle 1800 MHz elektromanyetik alanın periferik yayma ve kemik iliği üzerine önemli etkilerinin olabileceği görülmüştür.

SUMMARY

Progress in industrialization, globalization and economic conditions has made people to own many electrical devices and equipments. These devices provide some benefits to human life, however they have dangerous effects also. Some of those are the harmful effects of electromagnetic fields which are mostly unknown and appear after long term usage. In light of the foregoing we planned to investigate the effects of 900 MHz and 1800 MHz electromagnetic fields on hematological, hemorrhagical, biochemical parameters in peripheral blood and bone marrow smears.

This study was performed as a prospective trial in Süleyman Demirel University Faculty of Medicine between 31 March 2008 and 12 April 2008. In our study 36 male Wistar albino rats were isolated randomly to three groups as following; control group, 900 MHz group (group I) and 1800 MHz group (group II). The rats in group I and II were exposed to 900 MHz and 1800 MHz electromagnetic fields respectively. The rats in group I and II are exposed to 900 MHz and 1800 MHz EMF for 30 minutes, 5 consequent days a week, totally 10 days. The rats in the control group were exposed to same experimental conditions without electromagnetic field. Blood and bone marrow samples were taken from the rats in the next 24 hours after the last exposure under general anesthesia. The results were evaluated in computer statistically by the "SPSS 15.0 for Windows" program.

The results obtained from this study:

- 1- Statistically significant differences could not be determined between groups when the body weights of the rats before and after the experiment were compared (for preexperiment body weights $p-1=0.391$, $p-2=0.530$, $p-3=0.977$, for postexperiment body weights $p-1=0.235$, $p-2=0.146$, $p-3=0.686$).
- 2- When the hematological parameters of the groups were compared, WBC of the group II was determined lower than control group and group I. MCH of the group II was determined higher than group I and MCHC was found higher

in group I compared with the other groups (MCH $p=0.023$; MCHC $p=0.006$, $p=0.001$). There was no statistically significant difference determined between groups when mean RBC, Hb, Htc, MCV, RDW, PLT values compared ($p>0.05$). Mean ANC value calculated with the examination of peripheral blood smears was found higher in group I compared with control group, mean ALS value was found lower in group II compared with the other groups ($p=0.002$).

3- Serum iron level and transferrin saturation were found lower in the two study groups compared with control group and the difference was determined statistically significant (serum iron $p=0.002$, $p=0.041$; transferrin saturation $p=0.006$, $p=0.025$). Although serum iron binding capacity was found higher in experimental groups compared with control group, the difference was not statistically significant ($p>0.05$). There was no statistically significant difference among serum vitamin B₁₂ levels between groups.

4- When the peripheral blood smears were analyzed, granulocyte percentages of the experiment groups were detected higher than control group. Lymphocyte percentage of group II was lower than the other two groups ($p=0.012$, $p=0.027$). An increase among the atypic cells was detected in group II ($p=0.000$, $p=0.000$). There was no difference for monocyte and eosinophil percentages between groups ($p>0.05$).

5- There was no difference between groups for atypic cells in the bone marrow smears of the rats ($p>0.05$). When erythroid cells of the bone marrows examined, an increase in early erythroid cells and a decrease in late erythroid cells were determined in group II but these results did not effect the erythroid/myeloid ratio ($p>0.05$).

6- There was not a statistically significant difference between the groups among PT, INR, aPTT, TT, fibrinogen and D-Dimer values ($p>0.05$).

7- When the biochemical parameters of the serum compared, there was no difference between groups for AST, ALT and Cl values ($p>0.05$). Serum Na was found higher and Cl was found lower in group II when compared with the other groups.

8- When Annexin V, an important test for assessing apoptosis, was

evaluated no statistically significant difference detected between the groups ($p>0.05$).

In conclusion, according to our study in which we investigated the effects of 900 MHz and 1800 MHz electromagnetic fields on biological systems, we found that there might be possible effects of 1800 MHz electromagnetic field on peripheral blood and bone marrow smears.

KAYNAKLAR

1. http://tr.wikipedia.org/wiki/Elektrik_tarihi.
2. <http://www.foxnews.com/story/0,2933,64790,00.html>.
3. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A. ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of Health Effects of Radiofrequency Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2004 ;112(17):1741-54.
4. Auvinen A, Toivo T, Tokola K. Epidemiological Risk Assessment of Mobile Phones and Cancer: Where can We Improve? *European Journal of Cancer Prevention*. 2006; 15:516-523.
5. Fritzer G, Göder R, Friege L, Wavhter J, Hansen V, Hinze-Selch D, Aldenhff JB. Effects of Short and Long Term Pulsed Radiofrequency Electromagnetic Fields On Night Sleep and Cognitive Functions in Healthy Subjects. *Bioelectromagnetics*. 2007; 28:316-325.
6. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, Klæboe L, Lönn S, Swerlow AJ, Tynes T, Salminen T. Mobile Phone Use and Risk of Glioma in 5 North European Countries. *International Journal of Cancer*. 2007; 120: 1769-1775.
7. Vecchio F, Babiloni C, Ferreri F, Curcio G, Fini R, Del Percio C, Rossini PM. Mobile Phone Emission Modulates Interhemispheric Functional Coupling of EEG Alpha Rhythms. *European Journal of Neuroscience*. 2007; 25:1908-1913.
8. Haarala C, Takio F, Rintee T, Laine M, Koivisto M, Revonsuo A, Hamalainen H. Pulsed and Continuous Wave Mobile Phone Exposure Over Left Versus Right Hemisphere: Effects on Human Cognitive Function. *Bioelectromagnetics*. 2007; 28:289-295.
9. Mortazavi SMJ, Ahmadi J, Shariati M. Prevalence of Subjective Poor Health Symptoms Associated with Exposure to Electromagnetic Field Among University Students. *Bioelectromagnetics*. 2007; 28:326-330.
10. Cook CM, Thomas AW, Prato FS. Human Electrophysiological and Cognitive Effects of Exposure to ELF Magnetic and ELF Modulated RF and Microwave Fields: A Review of Recent Studies. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23:144-157.
11. Rothman KJ. Epidemiological Evidence on Health Risks of Cellular Telephones. *The Lancet*. 2000; 356: 1837-1840.
12. Warren HG, Prevatt AA, Daly KA, Antonelli PJ. Cellular Telephone Use and Risk of Intratemporal Facial Nerve Tumor. *Laryngoscope*. 2003;113(4):663-7.
13. Davidson HC, Lutman ME. Survey of Mobile Phone Use and Their Chronic Effects on the Hearing of a Student Population. *International Journal of Audiology*. 2007; 46:113-118.
14. <http://www.tk.gov.tr/Yayin/istatistikler/istatistik/2008/gsm2008.htm>
15. Sihem C, Abdelmelek H, Mohsen S, Marc PJ, Khmais BR. Effects of Subacute Exposure to Magnetic Field on Blood Hematological and Biochemical Parameters in Female Rats. *Turkish Journal of Hematology*. 2006; 23:182-187
16. Dasdag S, Sert C, Akdag Z, Batun S. Effects of Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Hematologic and Immunologic Parameters in Welders. *Archives of Medical Research*. 2002; 33: 29-32
17. Şeker S, Çerezci O. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri Güvenlik Standartları ve Korunma Yöntemleri. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1991.
18. Yalçın A, Arpacı F, Çetin T. Radyasyonun Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri. 1991; 11: 103-108

19. Upton AC. Radiation Injury. In Goldmann L, Ausiello DA, Arend W, Armitage JO. Cecil Medicine. 23th ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 2007; 90-96.
20. Waselenko J, MacVittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE, Horace T, Confer DL, Coleman CN, Seed T, Lowry P, Armitage JO, Dainiak N. Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Annals in Internal Medicine*. 2004; 140: 1037-1051
21. Sanalan Y. Nükleer Olmayan Radyasyon da Var. Elektromanyetik Kirililik Etkileri Sempozyum Kitabı, 1-4, 1999.
22. IRPA. Interim Guidelines on Limits of Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Fields in the Frequency Range from 100kHz to 300 GHz. *Health Physics*. 1988.; 4(1): 115-123.
23. Wertheimer N, Leeper E. Electrical Wiring Configurations and Childhood Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 1979; 109(3): 273-84
24. Adey W.R. Tissue Interactions with Non-Ionizing Electromagnetic Fields. *Physiology Reviews*. 1981; 61: 435-513
25. Wallaczek J. Electromagnetic Field Effects on Cells of the Immune System: The Role of Calcium Signaling. *FASEB Journal*, 1992; 6: 3177-3268
26. Kwee S., Velizarov S. Effects of Magnetic Fields on Cell Proliferation and Signal Transduction. Biological Effects of EMFs 2nd International Workshop. 2002, 1: 433-437
27. Adey WR. ELF Magnetic Fields and Promotion of Cancer: Experimental Studies. Ed: Norden B., Ramel C., Interaction of Low-Level Electromagnetic Fields in Living Systems. 1992; 23-47
28. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A Pooled Analysis of Magnetic Fields and Childhood Leukemia. *British Journal of Cancer*. 2000; 83(5): 692-698.
29. Haarala C, Bjönberg L, Ek M, Laine M, Revonsuo A, Koivisto M, Hamalainen H. Effect of a 902 MHz Electromagnetic Field Emitted by Mobile Phones on Human Cognitive Function: A Replication Study. *Bioelectromagnetics*. 2003; 24: 283-288.
30. Boland A, Delapierre D, Mossay D, Dresse A, Seutin V. Effect of Intermittent and Continuous Exposure to Electromagnetic Fields on Cultured Hippocampal Cells. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23: 97-105.
31. Örnek O, Çakır A. Elektromagnetik Alanların Biyolojik Dokulara Etkisi. *SDÜ Fen Bilimleri Enstitü Dergisi*. 2001; 5(1): 176-185.
32. Hocking B, Westerman R. Neurological Changes Induced by a Mobile Phone. *Occupational Medicine*. 2002; 52: 413-415.
33. Sandström M, Wilen J, Oftedal G, Mild KH. Mobile Phone Use and Subjective Symptoms Comparison of Symptoms Experienced by Users of Analogue and Digital Mobile Phones. *Occupational Medicine*. 2001; 51:25-35.
34. Braune S, Riedel A, Schulte-Mönting J, Raczek J. Influence of a Radiofrequency Electromagnetic Field on Cardiovascular and Hormonal Parameters of Autonomic Nervous System in Healthy Individuals. *Radiation Research*. 2002; 153:352-356.
35. Wallaczek J. Electromagnetic Field Effects on Cells of The Immune System: The Role of Calcium Signaling. *The FASEB Journal*. 1992; 6: 3177-3185.

36. Marinelli F, La Sala D, Ciccio G, Cattini L, Trimarchi C, Putti S, Zamparelli A, Giuliani L, Tomassetti G, Cinti C. Exposure to 900 MHz Electromagnetic Field Induces an Unbalance Between Pro-apoptotic and Pro-survival Signals in T-Lymphoblastoid Leukemia CCRF-CEM Cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2004; 198: 324-332.
37. Black DR, Heynick LN. Radiofrequency Effects on Blood Cells, Cardiac, Endocrine and Immunological Functions. *Bioelectromagnetics*. 2003; 6: S187-S195.
38. Velizarov S, Raskmark P, Kwee S. The Effects of RF Fields on Cell Proliferation are Non-Thermal. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 1999; 48: 177-180
39. Anderson V, Rowley J. Measurements of Skin Surface Temperature During Mobile Phone Use. *Bioelectromagnetics*. 2007; 28: 159-162.
40. Flyckt VMM, Raaymakers BW, Kroeze H, Lagendijk JJ. Calculation of SAR and Temperature Rise in a High-Resolution Vascularized Model of The Human Eye and Orbit When Exposed to a Dipole Antenna at 900, 1500 and 1800 MHz. *Physics in Medicine and Biology*. 2007; 52: 2691-2701.
41. Adair ER, Mylacraine KS, Cobb BL. Human Exposure to 2450 MHz CW Energy at Levels Outside the IEEE C95.1 Standard Does Not Increase Core Temperature. *Bioelectromagnetics*. 2001; 22: 429-439.
42. UNEP/WHO/IRPA: "Electromagnetic Fields(300 Hz-300 GHz) Environmental Health Criteria 137". (United Nations Environmental Programme, World Health Organization, International Radiation Protection Association.) Geneva: World Health Organization.1993.
43. Tarricone L, Cito C, D'inzeo G. A GH Receptor Channels Interaction with MW Fields. *Bioelectrochemistry Bioenergetics*. 1993;30:93-102
44. Cleary SF. Effects of Radiofrequency Radiation on Mammalian Cells and Biomolecules in vitro. Washington : American Chemical Society. 1995: 467-477.
45. Tenforde TS, Liburdy RP. Magnetic Deformation of Phospholipid Bilayers: Effects on Liposome Shape and Solute Permeability at Prephase Transition Temperatures. *Journal of Theoretical Biology*. 1988; 133: 385-396
46. Allis JW, Sinha-Robinson BL. Temperature Specific Inhibition of Human Red Cell Na/K ATPase by 2450 MHz Microwave Radiation. *Bioelectromagnetics*. 1987; 8: 203-212.
47. Phelan AM, Lange DG, Kues HA, Luty GA. Modification of Membrane Fluidity in Melanin-containing Cells by Low-Level Microwave Radiation. *Bioelectromagnetics*. 1992; 13: 131-146.
48. Bawin SM, Kaczmarek LK, Adey WR. Effects of Modulated VLF Fields on the Central Nervous System. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1975; 247:74-81.
49. Blackman DF, Elder JA, Weil CM, Benane SG, Eichinger DC, House PE. Induction of Calcium-ion Efflux from Brain Tissue by Radiofrequency Radiation: Effects of Modulation Frequency and Field Strength. *Radio Science*. 1979; 14: 93-98.
50. Shelton WW, Merritt JH. In vitro Study of Microwave Effects on Calcium Efflux in Rat Brain Tissue. *Bioelectromagnetics*. 1981; 2: 161-167.
51. Albert EN, Slaby F, Roche J, Loftum J. Effect of Amplitude Modulated 147 MHz Radiofrequency Radiation on Calcium Ion Efflux from Avian Brain Tissue. *Radiation Research*. 1987; 109: 19-27.
52. Philippova TM, Novoselov VI, Alekseev SI. Influence of Microwaves on Different Types of Receptors and the Role of Peroxidation of Lipids on Receptor-Protein Shedding. *Bioelectromagnetics*. 1994; 15: 183-192.

53. Liburdy RP, Penn A. Microwave Bioeffects in the Erythrocyte are Temperature and pO₂ Dependent: Cation Permeability and Protein Shedding Occur at the Membrane Phase Transition. *Bioelectromagnetics*. 1984; 5: 283-291.
54. Byus CV, Lundak RL, Fletcher RM, Adey WR. Alterations in Protein Kinase Activity Following Exposure of Cultured Human Lymphocytes to Modulated Microwave Fields. *Bioelectromagnetics*. 1984; 5(3): 341-51
55. Byus CV, Kartum K, Pieper S, Adey WR. Increased Ornithine Decarboxylase Activity in Cultural Cells Exposed to Low-Energy Modulated Microwave Fields and Phorbol Ester Tumor Promoters. *Cancer Research*. 1988; 48: 4222-4226.
56. Tuschl H, Novak W, Molla-Djafari H. In Vitro Effects of GSM Modulated Radiofrequency Fields on Human Immune Cells. *Bioelectromagnetics*. 2006; 27: 188-196.
57. Zhu S, Way Q, Zhu L. The Effects of Electromagnetic Fields of Extremely Low Frequency on the Immune System in Electric Rail Way Workers. *Journal of Labour Medicine*. 2001; 18(5): 291-293.
58. Akşit H, Bildik A. Apoptozis. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*. 2008; 19(1): 55-63.
59. Tomatır A. Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*. 2003; 23: 499-508.
60. Kidd VJ, Lahti JM, Teitz T. Proteolytic Regulation of Apoptosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2000; 11(3): 191-201.
61. Teitz T, Wei T, Valentine MB, Vanin EF, Granet J, Valentine VA, Behm FG, Look AT, Lahti JM, Kidd VJ. Caspase 8 is Deleted or Silenced Preferentially in Childhood Neuroblastomas with Amplification of MYCN. *Nature Medicine*. 2000; 6(5): 529-535.
62. http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis_ders_notu.pdf
63. Chou CK, Chan KW, McDougall JA, and Guy AW. Development of a Rat Head Exposure System for Simulating Human Exposure to RF Fields from Handheld Wireless Telephones. *Bioelectromagnetics*. 1999; 20: 75–92.
64. Kuster N. Compliance Testing of Handheld Mobile Communications Equipment. In (Wireless Phones and Health: Scientific Progress): Carlo GL, Norwell MA: Kluwer Academic Press. 1998: 47-54.
65. Kuster N, Balzano Q. Energy Absorption Mechanism by Biological Bodies in the Near Field of Dipole Antennas Above 300 MHz. *IEEE Transactions on Vehicular Technology*. 1992; 41(1): 172.
66. Gajsek P, Ziriak JM, Hurt WD, Walter SV, Mason PA. Predicted SAR in Sprague-Dawley Rat as a Function of Permittivity Values. *Bioelectromagnetics*. 2001; 22:384-400.
67. Peyman A, Rezazadeh AA, Gabriel C. Changes in the Dielectric Properties of Rat Tissue as a Function of Age at Microwave Frequencies. *Physics in Medicine and Biology*. 2001; 46: 1617–1629.
68. Gajsek P, Ziriak JM, Hurt WD, Walters TJ, Mason P. Predicted SAR in Sprague-Dawley Rat as a Function of Permittivity Values. *Bioelectromagnetics*. 2001; 22: 384-400.
69. Gajsek P, Walters TJ, Hurt WD, Ziriak JM, Nelson DA, Mason PA. Empirical Validation of SAR Values Predicted by FDTD Modeling. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23: 37-48
70. Lazzi G, Gandhi OP. Realistically Tilted and Truncated Anatomically Based Models of the Human Head for Dosimetry of Mobile Telephones. *IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility*. 1997; 39(1), 5561.
71. Sandrey AM, Vesper DN, Johnson MT, Nindi G, Swez JA, Chaambeerlain J, Balcavage WX. Effect of Short Duration Electromagnetic Field Exposures on Rat Mass. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23: 2-6.

72. Dainiak N. Hematologic Consequences of Exposure to Ionizing Radiation. *Experimental Hematology*. 2002; 30(6): 513-28.
73. Smialowicz RC, Weil CM, Kinn JB, Elder JA. Exposure of Rats to 425 MHz Radiofrequency Radiation: Effects on Lymphocytes. *Journal of Microwave Power*. 1982; 17: 211-221.
74. Galvin MJ, Ortner MJ, McRee DI. Studies on Acute in vivo Exposure of Rats to 2450-MHz Microwave Radiation. III. Biochemical and Hematologic Effects. *Radiation Research*. 1982; 90: 558-563.
75. Wong LS, Merritt JH, Kiel JL. Effects of 20 MHz Radiofrequency Radiation on Rat Hematology. *Radiation Research*. 1985; 103: 186-195.
76. Elferchichi M, Abdelmelek H, Sakly M. Effects of Subacute Exposure to Static Magnetic Field on Iron Status and Hematopoiesis in Rats. *Turkish Journal of Hematology*. 2007;24:64-68.
77. Vijayalaxmi, Pickard WF, Bisht KS, Prihoda TJ, Meltz ML, LaRegina MC, Roti Roti JL, Straube WL, Moros EG. Micronuclei in The Peripheral Blood and Bone Marrow Cells of Rats Exposed to 2450 MHz Radiofrequency Radiation. *International Journal of Radiation Biology*. 2001; 77(11): 1109-1115.
78. Juutilainen J, Heikkinen P, Soikkeli H, Mki-Paakanen J. Micronucleus Frequency in Erythrocytes of Mice After Long-Term Exposure to Radiofrequency Radiation. *International Journal of Radiation Biology*. 2007; 83(4): 213-220.
79. Higashi T, Emura R, Takeuchi T. Effects of Strong Static Fields on Blood Coagulation and Fibrinolysis. *Biological Effects of EMFs 2nd International Workshop*. 2002; 1: 790-797.
80. Iwasaka M, Ueno S, Tsuda H. Fibrinolytic Process in Static Fields. Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE 17th Annual Conference. 1995; 2: 1737 – 1738.
81. <http://www.cekod.org/guler.htm>
82. Bonhomme-Faivre L, Mace A, Bezie Y, Marion S, Bindoula G, Szekely AM, Frenois N, Auclair H, Orbach-Arbouys S, Bizi E. Alterations of Biological Parameters in Mice Chronically Exposed to Low-Frequency (50 Hz) Electromagnetic Fields. *Life Sciences*. 1998; 62(14): 1271-1280.
83. Gorczyńska E, Wegrzynowicz R. Effect of Chronic Exposure to Static Magnetic Field Upon the K⁺, Na⁺ and Chlorides Concentrations in the Serum of Guinea Pigs. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology*. 1986;30(2):121-126.
84. Robison JG, Pendleton AR, Monson KO, Murray BK, O'Neill KL. Decreased DNA Repair Rates and Protection from Heat Induced Apoptosis Mediated by Electromagnetic Field Exposure. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23: 106-112.
85. Remondini D, Nylund R, Reivinen J, Poullietier De Gannes F, Veyret B, Lagroye I, Haro E, Trillo MA, Capri M, Francesci C, Schlatterer K, Gminski R, Fitzner R, Trauber R, Schuderer J, Kuster N, Leszczynski D, Bersani F, Maercker C. Gene Expression Changes in Human Cells After Exposure to Mobile Phone Microwaves. *Proteomics*. 2006; 6(17): 4745-4754.
86. Pirozzoli MC, Marino C, Lovisolo GA, Laconi C, Mosiello L, Negroni A. Exposure of 50 Hz Electromagnetic Field Exposure on Apoptosis and Differentiation in a Neuroblastoma Cell Line. *Bioelectromagnetics*. 2003; 24(7): 510-516.