



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PRENATAL DÖNEMDE UYGULANAN 900 MHZ  
ELEKTROMANYETİK ALANIN SIÇAN  
PERİFERİK SİNİR MORFOLOJİSİ VE  
FONKSİYONUNA ETKİSİ**

Hatice HANCI

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

TRABZON – 2019

## ONAY

Bu Tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Hatice HANCI'nın hazırladığı "Prenatal dönemde uygulanan 900 MHz elektromanyetik alanın sıçan periferik sinir morfolojisi ve fonksiyonuna etkisi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Engin YENİLMEZ



Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

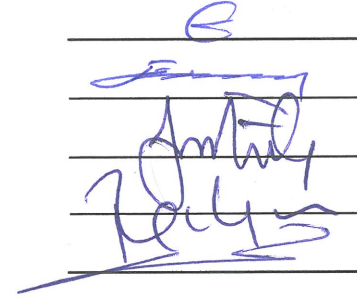
Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

Prof. Dr. Esin YULUĞ

Prof. Dr. İsmail ÜSTÜNEL

Prof. Dr. Fevziye Figen KAYMAZ

Doç. Dr. Gülay YEGİNOĞLU



Tarih: 01/02/2019

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ersan KALAY  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

01.02.2019

Hatice HANCI

## İthaf

*Hayatınızda bazı dönüm noktaları vardır ve bu dönüm noktaları sizi bazen seçim yapmak durumunda bırakabilir. Elinizde iki seçeneğiniz vardır. Ya o kapıdan içeri girersiniz ya da kapının dışında kalmayı tercih edersiniz. Ben o kapıdan içeri girenlerdenim. O kapı ki, o günden itibaren attığım her adımda arkamda değil yanımda olan, tam pes ediyorum dediğim anlarda devam etmek için beni yüreklendiren, hayata farklı bakış açıları ile bakmamı sağlayarak bugün başarabildiğim her şeyin temelinde hakkı ve emeği olan bir adamın odasına açıldı. O adam, eğitimciliğini, bilim insanlığını, akademisyenliğini ve hiç bitmek tükenmek bilmeyen azmini her daim örnek aldığım Prof. Dr. Ersan ODACI.*

*Tezimi, bedenem yanımda olamasa da, geçen onca güne rağmen desteğini hala yanı başımdaymışçasına hissettiğim, sadece hocam değil aynı zamanda manevi babam olan rahmetli hocam Prof. Dr. Ersan ODACI'ya ithaf ediyorum. Umarım bir yerlerden görüyor ya da hissediyorsunuzdur. Huzurla uyuyun...*



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitimim ile dahil olduğum akademik çevre içerisinde ilk günden son güne kadar özverisi, bilgisi, hayata karşı duruşu ve sahip olduğu eğitimi kimliği ile ufkumu genişleten, bilim insanlığı ile yolumu aydınlatan tez danışmanım rahmetli hocam Prof. Dr. Ersan ODACI'ya, yaşadığımız acı kayıp ile birlikte tezimi devralan, akademik eğitimim boyunca her türlü desteği büyük bir sabır ile sağlayan tez danışmanım KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD Başkanı Prof. Dr. Engin YENİLMEZ'e, güler yüzü ile bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman eksik etmeyen Prof. Dr. Esin YULUĞ'a, her sorunumda bıkmadan usanmadan bir hoca olarak verdiği desteğin yanı sıra manevi olarak geçirdiğim zor günlerde bana abilik yapan Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD Başkanı Prof. Dr. Orhan BAŞ'a, verdiği desteklerden dolayı Doç. Dr. Gökçen KERİMOĞLU'na, Tıbbi Biyokimya AD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU'na, Beslenme ve Diyetetik AD Öğretim Üyesi Selim DEMİR'e, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Fizyoloji AD Öğretim Üyesi Mehmet YILDIRIM'a, KTÜ Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği AD Dr. Öğr. Üyesi Haydar KAYA'ya,

Tüm akademik eğitim hayatım boyunca yaşadığım her acı ve tatlı günde yanı başımda olup, bu zorlu ve engebeli yolda tutunacak bir dal, güzel yürekli bir dost ve daha da öte bana kardeş olan Harran Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Sibel TÜREDİ'ye, doktora tez çalışmamda ve geçirdiğimiz zorlu günlerde nazıma, stresime şikayet etmeden katlanan ve gülümsememe sebep olan doktora öğrencisi Arş. Gör. Ali KULABER'e, tez çalışmamdaki destekleri için yüksek lisans öğrencisi Canan GÜNEY'e, bölümümüzdeki tüm asistan ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma,

Bir insanın hayatında sahip olabileceği en değerli varlığın ne maddiyat ne de statü olmadığını, asıl servetin ailenizin size her koşul ve şart altında verdiği destek olduğunu bana öğreten, şu hayatta hiçbir şeyim olmasa da benim kocaman, birbirine bağlı ve huzur dolu bir ailem var dedirten, varlıklarını yüzlerce kilometre öteden dahi sanki hep yanı başımdaymış gibi hissettiren canım aileme,

Son olarak tezimi TDK-2017-5994 numaralı proje ile destekleyen KTÜ BAP birimine, sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Hatice HANCI

Trabzon, 2019

**İÇİNDEKİLER DİZİNİ****Sayfa**

|  |            |
|--|------------|
| <b>ONAY</b>  |            |
| <b>BEYAN</b>   |            |
| <b>İTHAF</b>   |            |
| <b>TEŞEKKÜR</b>  |            |
| <b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>  | <b>vi</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>   | <b>x</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>   | <b>vii</b> |
| <b>RESİMLER DİZİNİ</b>   | <b>xii</b> |
| <b>KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ</b>   | <b>x</b>   |
| <b>1. ÖZET</b>   | <b>1</b>   |
| <b>2. SUMMARY</b>  | <b>3</b>   |
| <b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b>  | <b>5</b>   |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>   | <b>8</b>   |
| 4.1. Sıçan ve İnsan Gelişim Dönemleri  | 8          |
| 4.1.1. Sıçanların Prenatal ve Postnatal Gelişim Dönemleri ve Özellikleri                 | 8          |
| 4.1.2. İnsan-Sıçan Prenatal Gelişim Dönemlerinin Karşılaştırılması                       | 11         |
| 4.1.3. İnsan-Sıçan Postnatal Gelişim Dönemlerinin Karşılaştırılması                      | 12         |
| 4.2. Siyatik Sinir Embriyolojisi   | 13         |
| 4.2.1. İnsan Siyatik Sinir Embriyolojisi   | 13         |
| 4.2.2. Sıçan Siyatik Sinir Embriyolojisi   | 14         |
| 4.3. Siyatik Sinir Anatomisi   | 16         |
| 4.4. Siyatik Sinir Fizyolojisi   | 17         |
| 4.4.1. Farklı Tiplerde Sinyalleri İleten Sinir Lifleri ve Fizyolojik Sınıflandırılmaları | 18         |
| 4.5. Siyatik Sinir Histolojisi   | 19         |
| 4.5.1. Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri   | 19         |
| 4.5.2. Schwann Hücreleri ve Miyelin Kılıfı   | 19         |
| 4.5.3. Bağ Dokuları  | 21         |
| 4.5.4. Vaskülarizasyon   | 22         |
| 4.6. Serbest Radikaller  | 23         |
| 4.6.1. Serbest Radikallerin Yapısı   | 23         |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.6.2. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri                       | 23        |
| 4.6.3. Serbest Radikallerin Kaynakları                                     | 23        |
| 4.6.4. Serbest Radikaller ve Hücresel Hasar                                | 24        |
| 4.6.4.1. Lipid Peroksidasyonu  | 24        |
| 4.6.4.2. DNA Hasarı  | 25        |
| 4.6.4.3. Proteinler ve Serbest Radikal Hasarı                              | 25        |
| 4.6.5. Antioksidan Savunma Sistemleri                                      | 25        |
| 4.7. Apoptoz   | 26        |
| 4.7.1. Apoptotik Hücre Ölümünün Aşamaları                                  | 26        |
| 4.8. Elektromanyetik Alan  | 28        |
| 4.8.1. Yük ve Alan Kavramı   | 28        |
| 4.8.2. Elektrik Alan   | 28        |
| 4.8.3. Manyetik Alan   | 29        |
| 4.8.4. Elektromanyetik Alan Kavramı  | 30        |
| 4.8.5. Frekans, Dalga Boyu ve Güç Yoğunluğu                                | 30        |
| 4.8.6. Elektromanyetik Dalgalar, Spektrum ve Radyasyonun Sınıflandırılması | 30        |
| 4.8.7. Düşük Frekanslı Elektrik ve Manyetik Alanlar                        | 32        |
| 4.8.8. İnsan Vücudu Tarafından Enerjinin Emilimi                           | 33        |
| 4.8.9. Özgül Soğurma Oranı (SAR)   | 33        |
| 4.8.10. GSM Sistemi  | 34        |
| 4.8.11. Mobil Genişbant Teknolojileri                                      | 35        |
| 4.8.12. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Sistemler Üzerindeki Etkileri     | 36        |
| <b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>  | <b>39</b> |
| 5.1. Deneysel Çalışma Planı  | 39        |
| 5.1.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği                                   | 39        |
| 5.1.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı                                | 39        |
| 5.1.3. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması                                | 41        |
| 5.1.4. Deney Düzenine Oluşturulması  | 42        |
| 5.1.5. Fizyolojik Testler ve Ölçümler                                      | 49        |
| 5.1.5.1. Açık Alan (Open Field) Testi                                      | 49        |
| 5.1.5.2. Rotarod Testi   | 50        |
| 5.1.5.3. Elektrofizyolojik Ölçümler ve Cerrahi                             | 51        |
| 5.1.5.4. Sinir İleti Hızı ve Amplitud                                      | 52        |
| 5.2. Histolojik Yöntemler  | 53        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.2.1. Doku ve Kan Numunelerinin Temini                                      | 53        |
| 5.2.2. Siyatik Sinir Dokusuna Ait Histopatolojik Preparasyon Yöntemleri      | 54        |
| 5.2.2.1. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması                         | 54        |
| 5.2.2.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi                                   | 54        |
| 5.2.2.3. Masson-Trikrom Boyama Yöntemi                                       | 55        |
| 5.2.2.4. Morfometrik Ölçümler İçin Dokuların Hazırlanması ve Takip Prosedürü | 56        |
| 5.3. İmmünohistokimyasal Yöntemler   | 57        |
| 5.4. Biyokimyasal İşlemler ve Kullanılan Yöntemler                           | 59        |
| 5.4.1. Doku Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi                         | 59        |
| 5.4.1.1. Doku MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması             | 59        |
| 5.4.1.2. Doku MDA Ölçümü   | 60        |
| 5.4.2. Serum MDA Düzeylerinin Belirlenmesi                                   | 61        |
| 5.4.2.1. Serum MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması            | 61        |
| 5.4.2.2. Serum MDA Ölçümü  | 61        |
| 5.4.3. 3-Nitrotirozin (3-NT) Seviyesinin Belirlenmesi                        | 62        |
| 5.4.3.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması        | 62        |
| 5.4.3.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçümü                              | 63        |
| 5.4.4. 8-Hidroksi-Deoksiguanozin (8-OHdG) Seviyelerinin Belirlenmesi         | 63        |
| 5.4.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Seviyelerinin Belirlenmesi                  | 64        |
| 5.4.6. Katalaz (CAT) Seviyelerinin Belirlenmesi                              | 65        |
| 5.4.7. Glutasyon (GSH) Seviyelerinin Belirlenmesi                            | 66        |
| 5.5. İstatistiksel Analizler   | 67        |
| <b>6. BULGULAR</b>   | <b>68</b> |
| 6.1. Kalitatif Değerlendirmelere Ait Bulgular                                | 68        |
| 6.2. Sham ve EMA Uygulamaları Esnasındaki Sıcaklık ve Nem Bulguları          | 68        |
| 6.3. Sıçan Ağırlıklarına Ait Bulgular  | 70        |
| 6.4. Siyatik Sinir Dokusunun Histopatolojik Değerlendirme Bulguları          | 71        |
| 6.5. Siyatik Sinir Dokusunun Morfometrik Değerlendirme Bulguları             | 83        |
| 6.6. Siyatik Sinir Dokusunun İmmünohistokimyasal Değerlendirme Bulguları     | 84        |
| 6.7. Siyatik Sinir Dokusunun Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları            | 88        |
| 6.7.1. Dokuda Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları                           | 88        |
| 6.7.2. Serumda Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları                          | 88        |
| 6.8. Siyatik Sinir Dokusunun Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları       | 89        |

|  |            |
|--|------------|
|  | ix         |
| 6.8.1. Açık Alan (Open Field) Testine Ait Bulgular | 89         |
| 6.8.2. Roratod Testine Ait Bulgular                | 90         |
| 6.8.3. Sinir İleti Hızı ve Amplitud Bulguları      | 91         |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                                 | <b>92</b>  |
| <b>8. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>                        | <b>102</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                | <b>103</b> |
| <b>10. ETİK KURUL ONAYI</b>                        | <b>122</b> |
| <b>11. ÖZGEÇMİŞ</b>                                | <b>123</b> |



**TABLolar DİZİNİ**

| <b>Tablo</b>     |  | <b>Sayfa</b> |
|------------------|--|--------------|
| <b>Tablo 1.</b>  | İnsan ve sıçan embriyonik gelişiminin karşılaştırılması  | 12           |
| <b>Tablo 2.</b>  | İnsan ve sıçan postnatal gelişim dönemlerinin karşılaştırılması  | 13           |
| <b>Tablo 3.</b>  | Türkiye’de ICNIRP esaslarına göre kontrolsüz etkilenme için sınır değerler   | 34           |
| <b>Tablo 4.</b>  | Deney grupları   | 42           |
| <b>Tablo 5.</b>  | EMA uygulamasının başlangıcı ve bitişinde, kafes içinden ve kafes altından yapılan ölçüm değerleri   | 45           |
| <b>Tablo 6.</b>  | Sıçanlar kafes içerisindeyken ölçülen başlangıç ve bitiş EMA değerlerinin ortalamaları ile elde edilen elektrik alan şiddeti, güç yoğunluğu ve SAR değerleri | 48           |
| <b>Tablo 7.</b>  | Türkiye’de kontrolsüz etkilenme için sınır değerleri   | 49           |
| <b>Tablo 8.</b>  | Tüm deney gruplarına ait miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapı ve miyelinli sinir lifi sayısı bulguları   | 84           |
| <b>Tablo 9.</b>  | Tüm deney gruplarına ait apoptotik indeks bulguları  | 84           |
| <b>Tablo 10.</b> | Tüm deney gruplarına ait biyokimya bulguları (doku)  | 88           |
| <b>Tablo 11.</b> | Tüm deney gruplarına ait biyokimya bulguları (serum)   | 89           |
| <b>Tablo 12.</b> | Tüm deney gruplarına ait açık alan testi bulguları   | 90           |
| <b>Tablo 13.</b> | Tüm deney gruplarına ait rotarod testi bulguları   | 90           |
| <b>Tablo 14.</b> | Tüm deney gruplarına ait sinir ileti hızları ve amplitud değerleri   | 91           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b>Şekil</b>   | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| <b>Şekil 1.</b> Elektromanyetik tayf; iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgelerinin frekanslara göre dağılımı (Kato'dan, 109). | 32           |
| <b>Şekil 2.</b> EMA Etkisi oluşturma düzeneği. 1) EMA Kafesi, 2) Osilatör, 3) Güç Kaynağı  | 43           |
| <b>Şekil 3.</b> EMA uygulamasının başlangıcında kafes içinden ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı                       | 45           |
| <b>Şekil 4.</b> EMA uygulamasının başlangıcında kafes altından ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı                      | 46           |
| <b>Şekil 5.</b> EMA uygulamasının bitişinde kafes içinden ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı                           | 46           |
| <b>Şekil 6.</b> EMA uygulamasının bitişinde kafes altından ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı                          | 47           |
| <b>Şekil 7.</b> EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde, kafes içinden ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı         | 47           |
| <b>Şekil 8.</b> EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde kafes altından ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı         | 48           |
| <b>Şekil 9.</b> Doku MDA ölçümünde kullanılan standart grafiği   | 60           |
| <b>Şekil 10.</b> Serum MDA ölçümünde kullanılan standart grafiği   | 62           |
| <b>Şekil 11.</b> 3-NT tayininde kullanılan standart grafiği  | 63           |
| <b>Şekil 12.</b> 8-OHdG tayininde kullanılan standart grafiği  | 64           |
| <b>Şekil 13.</b> SOD tayininde kullanılan standart grafiği   | 65           |
| <b>Şekil 14.</b> CAT tayininde kullanılan standart grafiği   | 66           |
| <b>Şekil 15.</b> GSH tayininde kullanılan standart grafiği   | 67           |
| <b>Şekil 16.</b> Sham uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen sıcaklık değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik           | 68           |
| <b>Şekil 17.</b> Sham uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen nem değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik                | 69           |
| <b>Şekil 18.</b> EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen sıcaklık değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik            | 69           |
| <b>Şekil 19.</b> EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen nem değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik                 | 70           |
| <b>Şekil 20.</b> Hayvanların vücut ağırlıklarının zamana bağlı değişimini gösteren grafik  | 70           |

## RESİMLER DİZİNİ

| <b>Resim</b>  | <b>Sayfa</b> |
|---|--------------|
| <b>Resim 1.</b> Deney süresince sıçanların barındırıldığı Tip III kafesler  | 40           |
| <b>Resim 2.</b> Geniş bantlı EMA ölçme cihazı   | 44           |
| <b>Resim 3.</b> Açık alan (open field) test düzeneği  | 50           |
| <b>Resim 4.</b> Rotarod test düzeneği   | 51           |
| <b>Resim 5.</b> Elektrofizyolojik ölçümler için siyatik sinir dokusunun açığa çıkartılması  | 52           |
| <b>Resim 6.</b> Siyatik sinir dokusundan bileşik sinir aksiyon potansiyeli kayıtlarının alınması, sinir ileti hızı ve amplitud ölçümü | 53           |
| <b>Resim 7.</b> K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü   | 71           |
| <b>Resim 8.</b> K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü   | 72           |
| <b>Resim 9.</b> K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü   | 72           |
| <b>Resim 10.</b> K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü  | 73           |
| <b>Resim 11.</b> K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü  | 73           |
| <b>Resim 12.</b> K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü  | 74           |
| <b>Resim 13.</b> K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A)  | 74           |
| <b>Resim 14.</b> K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B)  | 75           |
| <b>Resim 15.</b> K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A)  | 75           |
| <b>Resim 16.</b> K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B)  | 76           |
| <b>Resim 17.</b> K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A)  | 76           |
| <b>Resim 18.</b> K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B)  | 77           |
| <b>Resim 19.</b> S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü   | 78           |
| <b>Resim 20.</b> S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü   | 78           |
| <b>Resim 21.</b> S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A)   | 79           |
| <b>Resim 22.</b> S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B)   | 79           |
| <b>Resim 23.</b> EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A)   | 80           |
| <b>Resim 24.</b> EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B)   | 81           |
| <b>Resim 25.</b> EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A)   | 81           |
| <b>Resim 26.</b> EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B)   | 82           |
| <b>Resim 27.</b> EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A)   | 82           |
| <b>Resim 28.</b> EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B)   | 83           |
| <b>Resim 29.</b> K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü  | 85           |
| <b>Resim 30.</b> K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü  | 85           |



|  |    |
|--|----|
| <b>Resim 31.</b> K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü         | 86 |
| <b>Resim 32.</b> S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü          | 86 |
| <b>Resim 33.</b> EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A, B) | 87 |



## KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

### Kısaltmalar

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>1G</b>        | 1. nesil   |
| <b>2G</b>        | 2. nesil   |
| <b>3G</b>        | 3. nesil   |
| <b>4G</b>        | 4. nesil   |
| <b>Apaf 1</b>    | Proteaz aktive edici faktör 1                                    |
| <b>BMP</b>       | Kemik morfogenetik protein                                       |
| <b>CAP</b>       | Bileşik aksiyon potansiyeli                                      |
| <b>CAT</b>       | Katalaz  |
| <b>CEPT</b>      | Mesaj ve Telekomünikasyon Avrupa Konferansı                      |
| <b>DDT</b>       | Dikloro difenil trikloroetan                                     |
| <b>DG</b>        | Dentate girus  |
| <b>DNA</b>       | Deoksiribonükleik asit   |
| <b>EDGE</b>      | GSM evrimi için geliştirilmiş data hızları                       |
| <b>EDTA</b>      | Etilen diamin tetra asetik asit                                  |
| <b>ELISA</b>     | Enzyme-linked immunosorbent assay                                |
| <b>EMA</b>       | Elektromanyetik alan   |
| <b>GPRS</b>      | Genel Paket Radyo Servisi  |
| <b>GPx</b>       | Glutasyon peroksidaz   |
| <b>GSH</b>       | Glutasyon  |
| <b>GSM</b>       | Groupe Speciale Mobile   |
| <b>IARC</b>      | Kanser Araştırmaları Uluslararası Ajansı                         |
| <b>ICNIRP</b>    | Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi |
| <b>IMTS-2000</b> | Uluslararası Mobil Telekomünikasyon-2000                         |
| <b>INIRC</b>     | Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon Komitesi            |
| <b>IP</b>        | İnternet protokolü   |
| <b>IRPA</b>      | Uluslararası Radyasyondan Korunma Kurumu                         |
| <b>KTÜ</b>       | Karadeniz Teknik Üniversitesi                                    |
| <b>KTÜCAM</b>    | KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi                        |
| <b>LTE</b>       | Uzun vadeli evrim  |
| <b>m</b>         | Musculi  |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>MAM</b>                     | Hareketli anahtarlama merkezi                                       |
| <b>MDA</b>                     | Malondialdehit  |
| <b>MSS</b>                     | Merkezi sinir sistemi   |
| <b>n</b>                       | Nervus  |
| <b>N-CAM</b>                   | Nöral hücre adezyon molekülü  |
| <b>NCCD</b>                    | Nomenklaturasyon Hücre Ölümü Komitesi                               |
| <b>NCV</b>                     | Sinir ileti hızı  |
| <b>Ngr1</b>                    | Nöroregulin   |
| <b>PBS</b>                     | Fosfat tampon çözeltisi   |
| <b>PN</b>                      | Postnatal   |
| <b>PS</b>                      | Periferik sinir   |
| <b>PSS</b>                     | Periferik sinir sistemi   |
| <b>ROS</b>                     | Reaktif oksijen türleri   |
| <b>SAR</b>                     | Özgül soğurma oranı   |
| <b>SER</b>                     | Granülsüz endoplazmik retikulum                                     |
| <b>SMS</b>                     | Kısa mesaj servisi  |
| <b>SOD</b>                     | Süperoksit dismutaz   |
| <b>SSPS</b>                    | Statistical Package for the Social Sciences                         |
| <b>TBA</b>                     | Tiyobarbitürik asit   |
| <b>TBARS</b>                   | Tiobarbituric acid reactive substance                               |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör nekroz faktör- $\alpha$                                       |
| <b>TUNEL</b>                   | Terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick end labeling |

### **Simgeler**

|            |           |
|------------|-----------|
| <b>A</b>   | Amper     |
| <b>dk</b>  | Dakika    |
| <b>GHz</b> | Gigahertz |
| <b>m</b>   | Metre     |
| <b>MHz</b> | Megahertz |
| <b>mT</b>  | Militesla |
| <b>mW</b>  | Miliwatt  |
| <b>nm</b>  | Nanometre |
| <b>s</b>   | Saniye    |

|           |            |
|-----------|------------|
| <b>T</b>  | Tesla      |
| <b>W</b>  | Watt       |
| <b>μm</b> | Mikrometre |
| <b>μT</b> | Mikrotesla |
| <b>μW</b> | Mikrowatt  |

### Formüller

|   |                           |
|---|---------------------------|
| <b>·OH</b>  | Hidroksil radikali        |
| <b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>                                  | Singlet oksijen           |
| <b>3-NT</b>   | 3-nitrotirozin            |
| <b>8-OHdG</b>   | 8-hidroksi-deoksiguanozin |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>                                 | Hidrojen peroksit         |
| <b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>                                | Sülfürik asit             |
| <b>H<sub>3</sub>(W<sub>3</sub>O<sub>10</sub>).4H<sub>2</sub>O</b> | Fosfotungstik asit        |
| <b>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>                                | Fosforik asit             |
| <b>HO<sub>2</sub>·</b>  | Hidroperoksil radikali    |
| <b>HOCl</b>   | Hipoklorik asid           |
| <b>L·</b>   | Lipit radikali            |
| <b>L-DOPA</b>   | Levodopa                  |
| <b>LO·</b>  | Lipid alkoksil            |
| <b>LOO·</b>   | Lipid peroksil            |
| <b>LOOH</b>   | Lipid peroksit            |
| <b>O<sub>2</sub>·<sup>-</sup></b>                                 | Süperoksid radikali       |
| <b>O<sub>3</sub></b>  | Ozon                      |
| <b>ONOO</b>   | Peroksinitrit             |
| <b>OsO<sub>4</sub></b>  | Osmium tetroksit          |
| <b>RO·</b>  | Alkoksil radikali         |
| <b>RO<sub>2</sub>·<sup>-</sup></b>                                | Peroksil radikali         |

## 1. ÖZET

### **Prenatal Dönemde Uygulanan 900 MHz Elektromanyetik Alanın Sıçan Periferik Sinir Morfolojisi ve Fonksiyonuna Etkisi**

Bu çalışmada prenatal dönemde uygulanan 900 MHz elektromanyetik alanın (EMA) sıçan periferik sinir morfolojisi, sinir ileti hızı ve lokomotor aktivitesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 9 adet Sprague Dawley tipi gebe dişi sıçan 3 gruba ayrıldı. 1. Gruba (kontrol) herhangi bir uygulama yapılmadı. 2. Grup (sham) deney süresi boyunca, gebeliğin 0-21. günlerinde, her gün aynı saatlerde 1 saat süreyle EMA sistemi kapalı konumda iken EMA fanusu içerisine alındı ve herhangi bir EMA etkisine maruz bırakılmadı. 3. Grup (EMA) ise deney süresi boyunca, gebeliğin 0-21. günlerinde, 1 saat süreyle EMA fanusu içerisinde 900 MHz'lik EMA etkisine maruz bırakıldı. Yeni doğan sıçanlara postnatal (PN) 21. güne kadar herhangi bir uygulama yapılmadı. PN 21. günde cinsiyet ayrımı yapılan yavru sıçanlardan yeni gruplar oluşturuldu. Kontrol 1 grubu (K1); postnatal (PN) 21. ve 60. günlerde cerrahi insizyon ile siyatik sinirleri açıldı ve elektrofizyolojik ölçümler yapıldı. Kontrol 2 grubu (K2); PN 21. günde sadece cerrahi insizyon ve PN 60. günde elektrofizyolojik ölçümler yapıldı. Kontrol 3 grubu (K3); PN 21. günde herhangi bir uygulama yapılmadı ve PN 60. günde elektrofizyolojik ölçümler yapıldı. Sham (S) ve EMA grupları; PN 21. ve 60. günlerde cerrahi insizyon ile siyatik sinirleri açıldı ve elektrofizyolojik ölçümler yapıldı. Tüm gruplar deneyin PN 21. ve 60. günlerinde cerrahi işlemlerden önce açık alan ve rotarod testine tabi tutuldu ve PN 60. günde sakrifiye edildi. Gruplardan elde edilen siyatik sinir dokularında histopatolojik, histomorfometrik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal analizler yapıldı.

Histopatolojik değerlendirmede EMA grubunda, perinöriyumun yer yer bütünlüğünü kaybettiği, miyelinli sinir liflerinde ve miyelin kılıfta dejenerasyon, miyelin kılıfın konsantrik lameller yapısında ayrılmalar ve disorganizasyon, akson ile miyelin kılıf arasında vakuolizasyon ve miyelin kılıfın akson içerisine doğru invajine olduğu görüldü. Miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapı ve miyelinli sinir lifi sayısının EMA grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede azaldığı, AI'in ise anlamlı derecede arttığı tespit edildi. Biyokimyasal olarak malondialdehit (MDA), 3-Nitrotirozin (3-NT), 8-Hidroksi-Deoksiguanozin (8-OHdG) ve süperoksit dismutaz

(SOD) değerlerinde EMA grubunda anlamlı derecede arttığı belirlendi. Açık alan testi bulgularına göre PN 21. günde S ve EMA gruplarının defekasyon sayısı K1 grubuna göre anlamlı derecede arttı. Rotarod testi bulgularına göre, 21. günde 5 rpm'lik hızda, PN 60. günde 20 rpm'lik hızda kaydedilen S ve EMA grubuna ait değerlerin K1 ve K3 gruplarına göre anlamlı Şekilde arttığı, 10-30 rpm'lik hızlarda ise, EMA grubuna ait değerlerin K2 ve K3 gruplarına göre anlamlı derecede azaldığı görüldü. PN 21. günde yapılan ölçümlere göre S grubunun amplitud değerlerinin K1 grubuna göre anlamlı derecede arttığı, EMA grubunda ise, sinir ileti hızının K1 grubuna göre anlamlı derecede azaldığı tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızın, prenatal dönemde uygulanan 900 MHz EMA'nın sıçan periferik sinir gelişimini olumsuz olarak etkilediği, miyelinli sinir liflerinde ve miyelin kılıfta dejenerasyona, aksonlarda Şişme gibi belirgin yapısal değişikliklere neden olduğu, oksidatif stresi indükleyerek apoptozu artırdığı ve bu etkilerin erişkin döneme kadar siyatik sinir morfolojisinde saptanabilir Şekilde devam ettiği, ancak meydana gelen bu morfolojik değişikliklerin siyatik sinire bağlı fonksiyonel görevleri etkileyecek kadar Şiddetli olmadığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Cep telefonu, Elektromanyetik alan, Erkek sıçan, Periferik sinir, Prenatal dönem

## 2. SUMMARY

### **The Effect on Rat Peripheral Nerve Morphology and Function of a 900-MHz Electromagnetic Field Applied in the Prenatal Period**

The purpose of this study was to investigate the effects on rat peripheral nerve morphology, nerve conduction velocity and locomotor activity of a 900-MHz electromagnetic field (EMF) applied in the prenatal period.

Nine pregnant Sprague Dawley rats were divided into 3 groups. No procedure was performed on the first group (control). The second group was placed into an EMF cage with the EMF system turned off for 1 h daily at the same time every day on days 0-21 of pregnancy and was not exposed to any EMF effect. The third group (EMF) was exposed to a 900-MHz EMF effect inside the EMF cage for 1 h daily on days 0-21 of pregnancy. No procedure was performed on the newborn rats until postnatal (PN) day 21. On PN day 21, new groups were established from the rat pups, irrespective of gender. Control group 1 (C1); the sciatic nerves were exposed with surgical incisions and electrophysiological measurements were performed on PN days 21. and 60. Control group 2 (C2); surgical incision was performed on PN day 21, and electrophysiological measurements were performed on PN day 60. Control group 3 (C3); no procedure was performed on PN day 21, but electrophysiological measurements were performed on PN day 60. Sham (S) and EMF groups; the sciatic nerves were exposed with surgical incisions, and electrophysiological measurements were performed on PN 21. and 60. All groups were subjected to rotarod and open field tests before the surgical procedures on PN days 21 and 60, and were sacrificed on PN day 60. Histopathological, histomorphometric, immunohistochemical, and biochemical analyses were performed on the nerve tissues obtained from the groups.

At histopathological examination, occasional loss of perineurium integrity, degeneration in myelin nerve fibers and the myelin sheath, separation and disorganization in the concentric lamellae in the myelin sheath, vacuolization between the axon and myelin sheath, and invagination of the myelin sheath inside the axon were observed in the EMF group. Myelin sheath thickness, nerve fiber diameter, and numbers of myelinated nerve fibers were significantly decreased, while the AI increased significantly, in the EMF group compared to the other groups. In terms of biochemistry,

malondialdehyde (MDA), 3-nitrotyrosine (3-NT), 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) and superoxide dismutase (SOD) values increased significantly in the EMF group. According to the open field test findings, numbers of defecations in the S and EMF groups on PN day 21 increased significantly compared to the C1 group. According to the rotarod test findings, values from the S and EMF groups recorded at a speed of 5 rpm on day 21 and of 20 rpm on day 60 increased significantly compared to the C1 and C3 groups, while at speeds of 10-30 rpm, EMF group values decreased significantly compared to the C2 and C3 groups. According to measurements performed on PN day 21, S group amplitude values increased significantly compared to group C1, while nerve conduction velocity in the EMF groups decreased significantly compared to group C1.

In conclusion, our study shows that 900-MHz EMF applied in the prenatal period adversely affected rat peripheral nerve development, caused marked structural changes such as degeneration in myelinated nerve fibers and the myelin sheath and axonal swelling, and increased apoptosis by inducing oxidative stress. It also shows that these effects persisted in detectable form in the morphology of the myelin sheath until adulthood, but that these morphological changes were not sufficiently severe to affect sciatic nerve-related functions.

**Key words:** Cell phone, Electromagnetic field, Male rat, Peripheral nerve, Prenatal period



### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlık var olduğundan beri gerekli olan en önemli ihtiyaçlardan birisi de iletişimdir. Önceleri kablolu ortamlardan ses iletişiminin kullanıcılara ulaştırılması bilgi ve iletişim teknolojilerinin varlığı ile birlikte sağlanmıştır. Fakat bu iletişim şekli hareket etme ihtiyacını karşılayamamış ve yeni teknolojilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kablolu iletişimin kısıtlamasının ortadan kaldırılabilmesi nedeniyle analog yaklaşımın kullanıldığı 1. Nesil (1G) mobil teknolojisi (1) ile hayatımıza dahil olmaya başlayan bilgi ve iletişim teknolojileri zamanla yerini, yüksek hızlı erişim ve internet protokol (IP) tabanlı servisleri birleştirerek interneti, popüler mobil cihaz hizmetlerini sunan 3. Nesil (3G) (2) ve ultra yüksek bant genişliği sağlayan mobil iletişim alanının yeni ve hali hazırda son aşaması olan 4. Nesil (4G) kablosuz teknolojiye bırakmıştır (3).

Çok sayıda mesajın eşzamanlı olarak iletilmesini sağlayan ve geniş bir frekans aralığı ile birlikte yüksek kapasiteli bir aktarım tekniği olan mobil genişbant teknolojisini de içeren cep telefonu kullanımı, son beş yılda yılda % 20'den fazla büyüdü ve 2017 sonunda küresel olarak 4.3 milyara kadar ulaştı. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerdeki yüksek büyüme oranlarına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere kıyasla kişi başına iki kat fazla mobil genişbant aboneliği vardır (4). Konuyla ilgili yapılan reklamlar ve gündelik hayatımıza getirdiği kolaylıklar da göz önüne alındığında cep telefonu kullanımının gittikçe artacağını öngörmek de çok zor değildir. 2011 yılında, Dünya Sağlık Örgütü, Kanser Araştırmaları Uluslararası Ajansı (IARC), cep telefonu ve diğer kablosuz cihazlardan gelen elektromanyetik radyasyonun, dikloro difenil trikloroethan (DDT), benzinli egzoz, yanan kömür, kuru temizleme sıvıları ve jet yakıtları gibi pestisitleri de içeren Grup 2B "olası insan kanserojen" sınıfına dahil olduğunu belirtmiştir (5).

Cep telefonlarının gelen çağrıları, kısa mesaj, servis mesajlarını ve e-postaları alabilmesi için, belirli bir şebekeye bağlı olması gerekir. Bu nedenle iletişim işlemcisi bekleme modunda düşük bir seviyede de olsa aktif bir şekilde çalışır ve iletim yapmaya devam eder. Enerji tüketimi ise, bekleme modunda çalışan arka plan uygulamaları ile bağlantılı olarak değişir. Bekleme modu, cep telefonunun aktif bir şekilde kullanılacağı bir hazırlık dönemidir ve bekleme modunda kullanılan enerji göz ardı edilmemelidir. Başka bir deyişle sadece aktif kullanım sırasında değil, bekleme modunda da bir cep

telefonunun yaydığı EMA, taşındığı alandaki dokuları da etkiler (6, 7). Cep telefonu kullanımı ile ortaya çıkan EMA'nın insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkındaki endişeler artarken, özellikle gebelik döneminde cep telefonu kullanımının gelişen embriyo/fetüs üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalara olan ilgi de her geçen gün artmaktadır.

Periferik sinir sistemi (PSS), özelleşmiş sinir sonlanmaları bulunan periferik sinirlerden ve merkezi sinir sistemi dışında yer alan sinir hücre gövdelerini içeren ganglionlardan oluşmaktadır. PSS'nin sınırları vücudun doku ve organları ile beyin ve spinal kord arasında duyu ve motor (efektör) bilgi taşıyan çok sayıda sinir lifinden meydana gelmektedir. Bununla birlikte, aksonlar, Schwann hücreleri ve bağ doku kılıfının düzgün gelişimine ve bu bileşenlerin morfolojik bütünlüğü ve arasındaki ilişkiye bağlı olarak periferik sinirin (PS) fonksiyonunda değişiklikler olabilir (8). Vücuttaki organ ve farklı homeostatik fonksiyonlar, PS ve morfolojik yapıları tarafından kontrol edildiğinden dolayı bu yapıların normal gelişimi vücut fonksiyon bütünlüğü için oldukça önemlidir (9). Omurgalılarda, PS'ni en iyi temsil eden glial hücre, Schwann hücreleridir (10). Miyelinli akson çevrelerinde koruyucu bir kılıf oluşturmakta ve gelişimin erken aşamalarında nöronlarla da bağlantılı olduğu bilinmektedir. Ayrıca Schwann hücreleri ve nöronlar arasındaki çift yönlü hücre geçişi, impuls iletimi ve kontrolü PS'in morfolojisinin ve fonksiyonlarının daha sonraki gelişimi ve sürdürülmesinde hayati öneme sahiptir (11). Schwann hücrelerinin esas rolü PS'in miyelininin oluşumu, sürdürülmesi ve miyelinsiz aksonların kaplanması ile birlikte miyelin kılıf sinir impulslarının hızlı bir şekilde iletilmesini sağlamaktadır. Schwann hücrelerinin proliferatif aktivitesi prenatal ve postnatal dönemlerde değişiklikler gösterir. Schwann hücreleri akson miyelinizasyonu için gerekli olduğundan bu hücrelerin proliferasyonu oldukça önemlidir (12). Bu sebeplerden dolayı, Schwann hücreleri gelişim sırasında nöronal hayatta kalma, hasar gören sinirlerde fonksiyonel iyileşme ve başarılı bir rejenerasyon sürecini kontrol etme açısından oldukça önemli bir role sahiptir (10, 13).

Schwann hücre popülasyonunun farklılaşması, PS'lerin kaderlerinin belli olması embriyonik gelişim sırasında üç aşamada gerçekleşir (14). Gliogenesis süreci vasıtasıyla nöral krest hücreleri Schwann hücre prokürsörü olarak belirir (15, 16). Daha sonra Schwann hücre prokürsörü popülasyonu immatür Schwann hücrelerine farklılaşır ve son

olarak, olgunlaşmamış Schwann hücreleri olgun Schwann hücrelerine farklılaşır (17). Sıçanlarda Schwann hücre prokürsörlerinin belirmesi prenatal 14-15. günlerde, Schwann hücre prokürsörlerinin immatür Schwann hücrelerine farklılaşması prenatal 15-17. günlerde ve immatür Schwann hücrelerinin olgun Schwann hücrelerine farklılaşması ise prenatal 17-18. günlerde gerçekleşirken, miyelinizasyon postnatal 3. günde başlar ve adolesan döneme kadar devam eder (15, 18). Kemirgenlerde adolesan çağı, erken adolesan (ergenlik öncesi hayvanlar, PN 21-34. günler), orta adolesan (periadolesan, PN 34-46. günler), ve geç adolesan (genç erişkin, PN 46-59. günler) olarak üç yaş aralığında sınıflandırılmıştır (19). Bu nedenle çalışmamızda prenatal dönemde EMA etkisine maruz bırakılan gebe sıçanların yavrularının PS'lerinin EMA'dan etkilenip etkilenmediğine bakılması amaçlanmıştır ve yavru sıçanların sinir ileti hızı ve lokomotor aktivite testlerinin postnatal dönemlerinin 21. ve 60. günlerinde yapılması planlanmıştır.

GSM-900 ve DCS-1800 yaygın olarak kullanılan hücresel haberleşme sistemleridir. GSM-900'ün çalışma frekans bandı 880–960 MHz, DCS-1800'ün frekans bandı ise 1710–1880 MHz'dir (20). GSM-900 ve DCS-1800 sistemleri arasındaki tek fark kullandıkları frekans bandlarıdır. Türkiye'de GSM-900 sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenlerle çalışmamızda, prenatal dönemde uygulanan 900 MHz EMA'nın sıçanların periferik sinirlerinin morfolojisi, sinir ileti hızı ve lokomotor aktivitesi üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Sıçan ve İnsan Gelişim Dönemleri

#### 4.1.1. Sıçanların Prenatal ve Postnatal Gelişim Dönemleri ve Özellikleri

Sıçanlarda PN 0. günden PN 7. güne kadar geçen dönem neonatal dönem, PN 8-20. güne kadar ki dönem infantil dönem olarak tanımlanır. PN 33-PN 37. günler arası prepubertal dönem, PN 38-PN 46. günler arası ise pubertal dönem olarak adlandırılır. Bu dönemler ve o dönemlerdeki gelişim özellikleri aşağıda verilmiştir (21-23);

1. Evre (1. gün - 0.07 mm): 1 hücreli
2. Evre (2. gün - 0.08 x 0.06 mm): 2 hücreli
3. Evre (3. gün - 0.008 x 0.05 mm): 4 hücreli
4. Evre (3.25. gün): 8-12 hücreli
5. Evre (3.5. gün - 0.08 x 0.04 mm): Morula
6. Evre (4. gün - 0.08 x 0.03 mm): Erken blastosist
7. Evre (5. gün - 0.12 x 0.05 mm): Blastosist
8. Evre (6. gün - 0.28 x 0.07 mm): Blastosistin implantasyonu, trofoblast invazyonu, iç hücre kitlesinden hipoblastın oluşması.
9. Evre (6.75. gün): Endodermle kaplı iç hücre kitlesi (diplotrofoblast).
10. Evre (7.25. gün - 0.3 x 0.1 mm): İmplant olunan kenardan embriyonik ve ekstraembriyonik bölümlerin farklılaşmaya başlaması.
11. Evre (7.75. gün - 0.5 x 0.1 mm): İmplantasyonun tamamlanması, primer amniyotik kistin oluşması, plasental koninin oluşması.
12. Evre (8. gün - 1.04 x 0.26 mm): Ektokoryonik ve amniyotik kavitenin birleşmesi, rudiment amniyotik kıvrımların oluşması, 3. tabakanın şekillenmeye başlaması, kalp ve perikardiyum blasteması.
13. Evre (9. gün - 1 mm): Presomit nörula, karyo-amniyonik kıvrımların birleşmesi, koryo-amniyonik sap, nöral plak, embriyonun dorsal yönde bükülmesi, allantoik sap tomurcuğu.

14. Evre (9.5. gün - 1.5 mm): 1-4. somitler (oksipital), ektokoryonik kist, eksosölom, amniyotik kavite, ektokaryonik kist kollapsı, allantoik sapın eksosöloma yerleşmesi, embriyonun dorsal yönde bükülmesi.

15. Evre (10. gün - 2 mm): 5-12. somitler (servikal), 1. visseral ark, ektokoryonik kistin ektoplasenta ve allantoik sapla füzyonu, periferal (distal) yolk kesesi ve diplotrofoblastın regresyonu, Reichert's membranı, endoderimde goniumlar, embriyonun dorsal yönde bükülmesi.

16. Evre (10.5. gün - 2.4 mm): 13-20. somitler (üst torasik), 2. visseral ark, yolk kesesi plasenta ve disk, apendiküler kıvrımlar, embriyonun dönmesi, ventral kavisler.

17. Evre (11. gün - 3.3 mm): 21-25. somitler (alt torasik), yolk sapının 15. somit seviyesinde kapanması, mezenterde primer goniumlar, primitif çizginin kaybolması, kuyruk tomurcuğunun düzenlenmeye başlaması, kol ve bacak tomurcuklarının şekillenmesi.

18. Evre (11.5. gün - 3.8 mm): 26-28. somitler (üst lumbal), 3. visseral ark şekillenmesi.

19. Evre (11.75. gün - 4.2 mm): 29-31. somitler (alt lumbal), I-IV visseral arklar, servikal katlantılar, apendikular kıvrımlar ve tomurcuklar.

20. Evre (11.875. gün - 5 mm): 32-33. somitler (üst sakral).

21. Evre (12. gün - 5.1 mm): 34-35. somitler (alt sakral), derin servikal sinüsler.

22. Evre (12.125. gün - 5.2 mm): 36. somit (kaudal), olfaktor çukurlar.

23. Evre (12.25. gün - 5.6 mm): 37-38. somitler (kaudal), umblikal herniasyonun başlaması.

24. Evre (12.375. gün - 6 mm): 39-40. somitler (kaudal).

25. Evre (12.5. gün - 6.2 mm): 41-42. somitler (kaudal), oksipital somitlerin dağılması, 4. visseral ark, derin servikal sinüsler, kol tomurcuklarının uzunluğu ve yüksekliği yaklaşık olarak 8-14. somitler düzeyinde, bacak tomurcukları 28-31. somitler düzeyinde, vücudun dönerek spiral formasyon oluşturması, kuyruk ve allantoik sapın plasentaya yükselmesi.

26. Evre (12.75. gün - 7 mm): 43-45. somitler (kaudal), mandibular, maksillar ve frontonasal çıkıntılar, meme bantları, el plaklarının diferansiyasyonu, kol tomurcuklarının vaskülarizasyonu ve brankial sinirin kol içine girmesi, umblikal herninin başlaması.

27. Evre (13. gün - 8 mm): 46-48. somitler (kaudal), yüz çıkıntılarının ve yarıklarının belirginleşmesi, burnun uzaması, servikal sinüslerin kapanması, primordial meme bezleri, el ve ayak plaklarının dönmesi, umblikal herninin büyümesi.

28. Evre (13.5. gün - 8.5 mm): 49-51. somitler (kaudal), 1. visseral yarığın dış kulak kanalına dönüşmesi, el plaklarında prekartilajın yoğunlaşması.

29. Evre (14. gün - 9.5 mm): 52-55. somitler (kaudal), 1 ve 2. servikal arka aurikular çıkıntılar.

30. Evre (14.5. gün - 10.5 mm): 56-60. somitler (kaudal), vücudun açılması, mandibular prekartilaj, dış kulak yolunun dairesel açıklığının oluşması, plevraperitoneal kanalın daralması.

31. Evre (15. gün - 12 mm): 61-63. somitler (kaudal), yüz yarıklarının kapanması, plevraperitoneal kanalların kapanması, diyaframın tamamlanması.

32. Evre (15.5. gün - 14.2 mm): 64. somit (kaudal), kulak kepçesinin ileri çıkması, umblikal herninin maksimum boyuta ulaşması.

33. Evre (16. gün - 15,5 mm): 65. somit (genellikle son kaudal), burnun göğsü havalandırması, metamorfozun son aşaması.

34. Evre (17-18. gün - 16-20 mm): 1. fetal evre, göz kapaklarının hızla büyümesi, 18. günün sonunda gözlerin tamamen kapalı olması, damağın tamamlanması, kulak kepçesinin kulak kanalını sarması, umblikal herninin geri çekilmesi.

35. Evre (19-22. gün - antenatal - 20-40 mm): 2. fetal evre, göz kapaklarının kapalı olması, fetal memranlar ve plasenta gelişiminin üst noktada olması, kuyruğun büyüyerek 10 mm'ye ulaşması, 22. gün doğumun olması.

36. Evre (postpartum 1 - 16. gün - postnatal): Doğumdan sonra fetüsün nefes alan yavrulara dönüşmesi, göz kapaklarının kapalı kalmaya devam etmesi, dış kulak yolunun peridermle kapalı kalması.

37. Evre (postpartum 17 +. gün - postnatal): Periderm ve göz kapaklarının kaybolması, 3 gün sonra yavruların aktif beslenmenin başlaması, 1 hafta sonra yavruların süttten kesilmesi.

Tirelli ve ark. ise PN 21. günden PN 60. güne kadar ki dönemi adolesan dönem olarak tanımlamakta ve adolesan dönemi de kendi içinde erken adolesan (ergenlik öncesi hayvanlar, PN 21-34. günler), orta adolesan (periadolesan, PN 34-46. günler) ve geç adolesan (genç erişkin, PN 46-59. günler) olarak üç yaş aralığında sınıflandırmıştır (19).

#### **4.1.2. İnsan-Sıçan Prenatal Gelişim Dönemlerinin Karşılaştırılması**

Deney hayvanlarının embriyonik yaşı, dölleme zamanı bilindiği için tam olarak belirlenebilmektedir. Buna karşın insan gelişiminde dölleme zamanı sadece tahmini olarak yapılabilmektedir. Bu durum insan embriyosunun yaşını tespit etmek için, araştırmacıları evrelere ayırmaya yönlendirmiştir. Bu evrelere ayırma yönteminde yaş tayini, bütünsel morfolojik gelişmeler olan, nöral tüpün kapanması, ön ekstremitelerin tomurcuklanması gibi gelişmelerle tespit edilmektedir. Bu evreleme yöntemi ile embriyonik yaş aralığı hiç değilse günlere özel gelişim basamakları boyutuna kadar daraltılabilir. Çoğu yüzeysel morfolojik özellik ortaya çıktıktan sonra, embriyonik aşamanın sona erdiği düşünülür ve fetal dönem başlar. Evreleme yöntemi artık fetal dönemde kullanılmaz ve embriyonik yaş, haftalarla ifade edilir (24).

İnsanda embriyonik yaşın belirlenebilmesi laboratuvar çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle çalışmada kullanılan ilaç, uygulama vs. gibi etmenlerden embriyoların nasıl etkilendiğinin tespitinin yapılabilmesi adına bu olgu daha da önem kazanmaktadır. Bununla birlikte deney hayvanlarının embriyonik gelişim süreci ve hangi yapının hangi evrede oluştuğu ve oluşumunu tamamladığı ve bu sürenin insan embriyosundaki gelişim sürecinin hangi safhasına denk geldiği gibi konularda aynı derecede öneme sahiptir. Bu nedenlerledir ki insan ve sıçan embriyonik gelişimi Tablo 1'de karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

**Tablo 1.** İnsan ve sıçan embriyonik gelişiminin karşılaştırılması

| Evre                         | Aşamalar                                       | Sıçan         |                      | İnsan        |           |
|------------------------------|--|---------------|----------------------|--------------|-----------|
|                              |  | Uzunluk (mm)  | Yaş (gün)            | Uzunluk (mm) | Yaş (gün) |
| 1                            | Tek hücreli                                    |               | 1                    | 0.2          | 0-2       |
| 2                            | Blastomerik                                    |               | 2-3                  | 0.2          | 2-4       |
| 3                            | Blastodermik                                   |               | 4-5                  | 0.4          | 4-6       |
| Blaminar Embriyo Aşamaları   |  |               |                      |              |           |
| 4-1                          | Blaminar plak                                  |               | 6-7                  | 0.1          | 6-14      |
| 4-2                          | Birincil yolk kesesi                           |               |                      |              |           |
| 4-3                          | İkincil yolk kesesi                            |               |                      | 0.2-0.4      |           |
| Trilaminar Embriyo Aşamaları |  |               |                      |              |           |
| 5-1                          | Primitif çizgi                                 |               | 8-9                  | 0.4-1        | 15-17     |
| 5-2                          | Notokord                                       |               |                      | 1-2          | 17-20     |
| Erken Somit Evresi           |  |               |                      |              |           |
| 6-1                          | Nöral oluğun tam açılması                      |               | 9 <sup>1/2</sup>     | 1.5-2        | 20-21     |
| 6-2                          | Nöral tüp oluşumu                              | 1.3-3         | 10-10 <sup>3/4</sup> | 1.5-4        | 21-26     |
| 6-3                          |  | 3-4.1         | 11                   | 3-5          | 26-30     |
| Ekstremitte Gelişim Evreleri |  |               |                      |              |           |
| 7-1                          | Proksimal ekstremitte tomurcukları             | 4-4.5         | 11                   | 4-6          | 28-32     |
| 7-2                          | Proksimal ve distal ekstremitte tomurcukları   | 4-6           | 11.5                 | 5-8          | 31-35     |
| 7-3                          | Proksimal ekstremitenin iki segmenti           | 5.8-8         | 13                   | 7-10         | 35-38     |
| 7-4                          | Proksimal ve distal ekstremitenin iki segmenti | 8-9.5         | 13 <sup>1/2</sup>    | 8-12         | 37-42     |
| 7-5                          | Dijital ışınlar, ayak plakları                 | 10            | 15                   | 10-14        | 42-44     |
| 7-6                          | Dijital tüberküller                            | 12.5          | 15 <sup>1/2</sup>    | 13-21        | 44-51     |
| 7-7                          | Ayak tüberkülleri                              | 16            | 17                   | 19-24        | 51-53     |
| Geç Embriyonal Evre          |  |               |                      |              |           |
| 8-1                          | Farklanmış ekstremiteler                       | 19            | 17 <sup>1/2</sup>    | 22-23        | 52-56     |
| 8-2                          | Göz kapaklarının füzyonu                       | 22            | 19 <sup>1/2</sup>    | 27-35        | 56-60     |
| 9                            | Fetal dönem                                    | 25            | 19-21                | 31-200       | 60-182+   |
| 10                           | Perinatal dönem                                | Doğum sonrası | Doğum sonrası        | 201-450      | 180-266+  |

#### 4.1.3. İnsan-Sıçan Postnatal Gelişim Dönemlerinin Karşılaştırılması

İnsanlar ile sıçanların prenatal dönemlerinin benzerlik göstermesi gibi postnatal dönemlerinin de benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir (21, 22, 25). Bu dönemler Tablo 2'de verilmiştir.



**Tablo 2.** İnsan ve sıçan PN gelişim dönemlerinin karşılaştırılması

|              |              | Dönem     |              |
|--------------|--------------|-----------|--------------|
| Sıçan        | İnsan        | Sıçan     | İnsan        |
| Neonatal     | Yenidoğan    | PNG 0-7   | 0-28. gün    |
| İnfantil     | İnfant       | PNG 8-20  | 1-23. ay     |
| Juvenil      | Çocuk        | PNG 21-32 | 2-12. yıl    |
| Peripubertal | Peripubertal | PNG 33-37 | Tanımlanmadı |
| Puberte      | Adolesan     | PNG 38-46 | 12-16. yıl   |

## 4.2. Siyatik Sinir Embriyolojisi

### 4.2.1. İnsan Siyatik Sinir Embriyolojisi

Periferik sinir sistemi (PSS), özelleşmiş sinir sonlanmaları bulunan periferik sinirlerden ve merkezi sinir sistemi dışında yer alan sinir hücre gövdelerini içeren ganglionlardan oluşmaktadır. PSS'nin sınırları vücudun doku ve organları ile beyin ve spinal kord arasında duyu ve motor (efektör) bilgi taşıyan çok sayıda sinir lifinden meydana gelmektedir. PS'in normal fonksiyonu aksonlar, Schwann hücreleri ve bağ doku kılıfının düzgün gelişimine bağlıdır ve bu bileşenlerin morfolojik bütünlüğü ve arasındaki ilişkiye dayanır (8).

Merkezi sinir sistemi (MSS), ilk olarak kalınlaşmış bir ektodermal plak halinde 3. haftanın başlarında belirir ve ektodermal plak, primitif çukurun önünde, orta-dorsal bölgede yerleşmiştir. Notokord ve parakordal mezodermin uyarısı ile notokord tarafındaki ektoderimde 17. günde kalınlaşma olur ve bu oluşuma nöral plak adı verilir. Nöral plağa ait lateral kenarların orta hatta doğru yükselerek birbirleri ile kaynaşmaları sonucunda ise nöral tüp oluşumu gerçekleşir (26).

Nöral tüpün oluşumu genler, ekstrinsik faktörler ve mekanik faktörleri de kapsayan bir süreçtir. Bir grup gen nöral tüpün kranial/kaudal polaritesini belirlerken, bir grup gen ve sinyal molekülü ise dorsal/lateral polariteyi belirleyerek sinir sisteminin doğru yönde gelişimini düzenlemektedir. Nöral tüp oluşumu sırasında bazı nöroektodermal hücreler yüzey ektoderminden ayrılırlar. Nöral tüp için spesifik olan hücre yüzey moleküllerinin kaybıyla birlikte [nöral hücre adezyon molekülü (N-CAM) ve N-Kaderin] komşu hücrelerle bağlantılarını kaybederek nöral tüp ile yüzey ektodermi arasında nöral krest oluştururlar. Çeşitli yönlerde doğru göç eden nöral krest

hücreleri mezenşim içinde dağılırlar ve çeşitli hücre ve dokulara farkedildikten sonra ise hücre adezyon moleküllerini yeniden eksprese etmeye başlarlar. Nöral krest hücreleri sinir sistemi ile ilgili olarak spinal gangliyonları (arka kök gangliyonları), otonomik sinir sistemi gangliyonlarını, bazı kraniyal sinir (V, VII, IX ve X) gangliyonlarını, PS'lerin kılıflarını ve beyin ile medulla spinalisi saran meningeal zarları oluştururlar (27).

Nöral tüp MSS'ne farkedilirken, nöral krest hücreleri ise PSS ve otonomik sinir sisteminin büyük kısmını oluşturur. Kraniyal ve spinal sinirler ile kraniyal, spinal ve otonomik gangliyonlardan oluşan PSS'nin çoğu nöral krest kökenlidir. Her bir nöron gövdesi modifiye Schwann hücreleri olan satelit hücreleriyle sarılıdır. PS'lerin oluşumu medulla spinalisin bazal plağında bulunan motor nöroblastlardan aksonların uzamasıyla başlar. Büyüme bölgesine gelen sinyal moleküllerine bağılı olarak akson uzunluğu ve gideceği yön belirlenir. Yapılan son çalışmalar Hedgehog, Wnt ve kemik morfogenetik protein (BMP) ailesi proteinlerinin aksonal büyümede rolleri olduğunu göstermekle birlikte, bu moleküllerin hücre iskeletini aksonların büyümesi için nasıl organize ettikleri bilinmemektedir (28).

Dördüncü haftanın sonunda medulla spinalisin bazal plaklarından çıkan motor sinir lifleri belirlemeye başlar. Gelişmekte olan medulla spinalisin bazal plaklarındaki hücrelerden sinir lifleri ortaya çıkar ve bu sinir lifleri de medulla spinalis ventrolateral yüzeyi boyunca sinir kökleri olarak devam eder. Bu sinir liflerinden belli kas gruplarına yönelenler birleşerek ventral sinir kökünü meydana getirir. Dorsal sinir kökleri spinal ganglion hücrelerinin oluştuğu yer olan ve medulla spinalis dorsolateraline göç eden nöral kresta hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Spinal ganglionlardaki nöronların santral ve periferik çıkıntıları spinal sinir liflerini yapabilmek için bir araya gelerek dorsal ve ventral dallara ayrılırlar. Primer dorsal dal ekstensör kas gruplarını, vertebrayı, posterior intervertebral eklemleri ve sırt cildini innerve etmektedir. Primer ventral dal ise servikal, brakial ve lumbosakral ana sinir pleksuslarını meydana getirir. Vücudun fleksör kaslarını ve fleksör yüzeyini innerve etmektedir (29, 30).

#### **4.2.2. Sıçan Siyatik Sinir Embriyolojisi**

Periferik sinire ait morfolojik yapıların normal gelişimi (akson, Schwann hücresi ve epinörium, perinörium ve endonörium bileşenleri) birçok doku, organ ve farklı

homeostatik fonksiyonların bu yapılar ile kontrol edilmelerinden dolayı vücut fonksiyon bütünlüğü için hayati önem taşımaktadır (9). Omurgalılarda, PS'ni en iyi temsil eden glial hücre Schwann hücreleridir (10). Schwann hücre popülasyonunun farklılaşması, PS'lerin kaderlerinin belli olması embriyonik gelişim sırasında üç aşamada gerçekleşir (14). Gliogenesis süreci ile nöral krest hücreleri Schwann hücre prokürsörü olarak belirir (15, 16). Daha sonra Schwann hücre prokürsörü popülasyonu immatür Schwann hücrelerine farklılaşır ve son olarak, olgunlaşmamış Schwann hücreleri olgun Schwann hücrelerine farklılaşır (17). Sıçanlarda Schwann hücre prokürsörlerinin belirmesi prenatal 14-15. günlerde, Schwann hücre prokürsörlerinin immatür Schwann hücrelerine farklılaşması prenatal 15-17. günlerde ve immatür Schwann hücrelerinin olgun Schwann hücrelerine farklılaşması ise prenatal 17-18. günlerde gerçekleşirken, miyelinizasyon postnatal 3. günde başlar ve adolesan dönem içerisine kadar devam eder (15, 18).

Sıçanlarda aksonlar gelişimin erken döneminde (prenatal 10. gün) aksonlar rostral servikal seviyelerdeki spinal kordda gözlenir. Aksonlar prenatal 11. günden itibaren çevreye doğru büyürler, periferal yapıları innerve etmeye başlamak ve fasikülleri oluşturmak için büyüyen filapodları ile diğer aksonlarla bağlantı kurar. Akson matürasyonunun farklı evreleri, sıçan embriyosunda farklı antijenlerin ekspresyonu vasıtasıyla gösterilmiştir (Rat-202, Cat-101 ve Cat-201; sırasıyla prenatal 11-17 ve PN 3. hafta) (31). PS gövdesi belirli bir şekilde tamamlanan çapı 0.1-1.5 mm olan aksonlar iki hücre katmanla çevrili büyük demetler içinde omurilikten kaynaklanır. İç tabaka, olgun siniri çevreleyecek bağ dokusu elemanlarının mezenkimal öncülerinden oluşurken, dış tabaka çoğalan ve göç ederek mezenkimal tabakayı geçip aksonları dolduracak olan Schwann hücrelerinden oluşur (32). Kemirgenlerde (fare ve sıçan) bu süreç yaklaşık olarak prenatal 12. günde tanımlanırken (33), insanda fetal siyatik sinirlerde ve brakial pleksusa ait sinirlerde 12. gebelik haftasında başlar. Ayrıca intrauterin 12, 14, 16 ve 22 haftalık insan fetuslarının siyatik sinir ve brakial pleksuslarının Schwann hücreleri araştırılmış ve bu hücrelerin gelişiminde pseudosinsityal, migrasyon, hücre bölünmesi, aksonal ayırım ve miyelinizasyon olmak üzere birbirini izleyen beş aşama rapor edilmiştir (34).

### 4.3. Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik sinir, vücudun en kalın ve en uzun siniri olmakla birlikte anatomik olarak sakral pleksusun ucundan başlar. Pelvisten infrapiform delik yolu ile çıkan siyatik sinir bu esnada yassılaştırmış olduğu için 1-1.5 cm genişliğindedir. PS motor, duyu ve otonom olmak üzere sınıflandırılabilir (35). Periferik motor sinir lifleri, omurilik ön boynuzunda yerleşmiş olan ikinci motor nöronlardan çıkarken, duysal sinir lifleri ise omurilik dışında ve intervertebral foramende yerleşimli olan arka kök ganglionu içine yerleşmiştir. Arka kök ganglionu içindeki bipolar duysal nöronların santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerken, periferik uzantıları PS içinde yer alır (36).

Spinal sinirler PS'in bir parçasıdır. Bu sinirler 31 çifttir ve 33 medulla spinalis segmentinden çıkar. Bu spinal sinirler bölgelere göre; 8 adet nervi cervicales, 12 adet nervi thoracici, 5 adet nervi lumbales, 5 adet nervi sacrales ve 1 adet nervus (n) coccygeus olarak dağılmaktadır (37). Medulla spinalisle ön ve arka kökler vasıtasıyla bağ kuran ve spinal sinirlerin köklerini oluşturan lifler fila radicularia olarak adlandırılırken, bu köklerden önde bulunanına radix anterior, arkada bulunanına radix posterior denilir. Bunlara ek olarak ön kökler motor lifler içerdikleri için radix motoria, arka köklerde sensitif lifler içerdikleri için radix sensoria olarak da adlandırılmaktadır.

4. lumbal sinirin küçük bir bölümü ile 5. lumbal sinirin tümünün birleşmesinden oluşan truncus lumbosacralis ve 1., 2. ve 3. sakral spinal sinirlerin ön dalları ve 4. sakral sinirin az bir bölümünün katılmasıyla oluşan plexus sacralis, pelvis boşluğunda ve sacrumun her iki ön-yan tarafında bulunur. Plexus sacralis tabanı sacruma, tepesi de foramen ischiadicum majusa doğru yönelen üçgen şeklinde bir yapıya sahiptir. Bu üçgenin tepesinden aşağı doğru ise plexus sacralisin bir devamı şeklinde n. ischiadicus uzanır (37).

Plexus sacralis; n. musculi (m) quadrati femoris (L4, L5, S1), n. m. obtratorii interni (L5, S1, S2), n. m. piriformis (S1, S2), n. gluteus superior (L4, L5, S1), n. gluteus inferior (L5, S1, S2), n. cutaneus femoris posterior (S1, S2, S3), n. ischiadicus, n. tibialis (L4, L5, S1, S2, S3), n. fibularis (peroneus) communis (L4, L5, S1, S2) ve n. pudendus (S2, S3, S4) olarak dallanmaktadır (37).

Vücudun en kalın siniri olan n. ischiadicus, uyluğun arka tarafındaki kaslar ile bacak ve ayağın tüm kaslarına somatomotor lifler, ayak derisinin tümü ile bacak

derisinin büyük kısmına ise sensitif dallar gönderir. N. ischiadicus, pelvisi foramen infrapiriforme'den terkeder ve m. piriformisin alt kenarından uyluğun alt 1/3'üne kadar uzanırken bu bölgede uç dalları olan n. tibialis ile n. fibularis (peroneus) communise ayrılır ve plexus sacralisin devamıdır. N. ischiadicusun devamı olan n. tibialis ise daha kalındır ve gluteal bölgede m. gemellus superior, m. gemellus inferior, m. obtrator internus ve m. quadratus femorisin arkasında, m. gluteus maximusun ön tarafında bulunur. Burada n. cutaneus femoris posterior ve a. glutea inferior ile birlikte seyreder. Uylukta m. biceps femorisin önünde ve m. adductor magnusun arkasında bulunurken, m. biceps femorisin uzun başı, siniri yukarıdan aşağıya ve içten dışa doğru arkadan çarpazlar. N. fibularis communis plexus sacralisin arka bölüm liflerinden, n. tibialis ise ön bölüm liflerinden oluşur. Bu iki sinir birlikte bir kılıfla sarılıdır ve n. ischiadicus adlandırılarak fossa poplitea yakınına kadar uzanırlar, fakat bu bölgeye yakın bir noktada birbirlerinden ayrılırlar (37).

#### **4.4. Siyatik Sinir Fizyolojisi**

Sinir gövdelerinde sinyal iletimi miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri ile gerçekleşir ve miyelinsiz sinir lifleri yaklaşık olarak miyelinli sinir liflerinin iki katı kadardır. Tipik bir miyelinli sinir lifi merkezinde akson, aksiyon potansiyelini aktaran bir akson zarı ve viskozitesi yüksek hücre içi sıvısı olan aksoplazmadan oluşur. Aksonu saran miyelin kılıf ise Schwann hücresi tarafından aksonun etrafının defalarca çevrilmesi ve bir lipit olan sfingomiyelin içeren Schwann hücre zarının çoklu tabakalarından meydana gelir. Çok iyi bir yalıtkan madde olan miyelin kılıf sayesinde zardan iyon akımının yaklaşık olarak 5000 kat azaldığı bilinmektedir. Akson boyunca peşpeşe iki Schwann hücresi arasındaki birleşme noktasında, izole edilmemiş ve hücre dışı sıvı ile aksonun içindeki hücre içi sıvı arasındaki akson zarından iyonun kolayca akabileceği, sadece 2-3 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) uzunluğunda dar bir alan kalır ki bu alana Ranvier boğumu denir (38).

Akson boyunca aksiyon potansiyelinin yayılma hızı akson çapına ve aksonun miyelinli olup olmamasına göre değişim gösterebilir. Büyük çaplı aksonlarda aksiyon potansiyeli iletim hızı küçük çaplı aksonlara göre daha hızlıdır (39). Miyelinli sinirlerin kalın miyelin kılıflarından hemen hemen hiçbir iyon geçemezken Ranvier boğumlarından kolayca geçebilirler ve aksiyon potansiyelinin sadece boğumlarda oluşabilmesinin sebebi budur. Elektrik akımları hem miyelin kılıfın dışında kalan

hücre dışı sıvıda hem de akson içindeki aksoplazma boyunca boğumdan boğuma geçerek birbiri ardına boğumları uyarır ve böylece sinir lifi boyunca sinir sinyallerinin sıçraması ile sıçrayıcı ileti oluşur. Sinir liflerinin çapları ile ileti hızları arasında doğrudan bir bağlantı söz konusudur ve kalın miyelinli sinir liflerinin impuls ileti hızı 120 metre/saniye (m/s) gibi büyük bir hızda iken, ince sinir liflerinde bu hız 0.5 m/s kadar düşük bir hızdadır (38).

Sıçrayıcı iletinin bu kadar değerli olmasının sebeplerinden birisi depolarizasyon sürecinin sinir lifi ekseni boyunca uzun aralıklarla sıçraması ile miyelinli sinir liflerinde ileti hızının yaklaşık olarak 5-50 kat artırılmasıdır. Bir diğer önemli sebep ise sıçrayıcı ileti sadece boğumları depolarize ederek normalde gerekli olabilecek iyon kaybını yaklaşık olarak 100 kat azaltması ile aksonda enerjinin korunmasını sağlar. Miyelin kılıfın meydana getirdiği bu değerli yalıtkanlık sayesinde zar kapasitansı 50 kat düşürülür ve böylece repolarizasyon çok küçük iyon akımları ile gerçekleşebilir (38).

#### **4.4.1. Farklı Tiplerde Sinyalleri İleten Sinir Lifleri ve Fizyolojik Sınıflandırılmaları**

Sinir lifleri genel sınıflandırma ve duysal sinir sınıflandırması yolu ile alt gruplara ayrılabilir. Genel sınıflandırmada lifler A ve C liflerine, A lifleri de  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  olmak üzere alt gruplara ayrılır. A tipi lifler spinal sinirlerin tipik geniş ve orta kalınlıktaki lifleri iken, C tipi lifler periferik sinirlerin duysal liflerinin yarısından fazlasını, otonom postgangliyonik liflerinde hepsini oluşturan ince, miyelinsiz ve impulsları düşük hızda ileten liflerdir. Duysal sinir sınıflandırmasına göre ise sinir lifleri (38);

*Grup Ia*, A tipi liflerinin  $\alpha$  alt grubuna ait bu sinir lifi grubu kas içciklerindeki anülospinal sonlandırılmalarından gelen liflerdir ve ortalama çapları 17  $\mu\text{m}$ 'dir.

*Grup Ib*, Yine A tipi liflerinin  $\alpha$  alt grubuna ait bu sinir lifi grubu ise Golgi tendon organından başlayan liflerdir ve ortalama çapları 16  $\mu\text{m}$ 'dir.

*Grup II*, A tipi liflerinin  $\beta$  ve  $\gamma$  alt grubuna ait bu sinir lifi grubu birçok deri dokunma reseptöründen ve kas içciklerindeki sonlanmalardan kaynaklanır ve ortalama çapları 8  $\mu\text{m}$ 'dir.

*Grup III*, A tipi liflerinin  $\delta$  alt grubuna aittir. Kaba dokunma ve baticı ağrıların duyularını ileten bu liflerin ortalama çapı 3  $\mu\text{m}$ 'dir.

*Grup IV*, C tipi miyelinsiz lifler olup, ağrı, kaşınma, sıcaklık ve kaba dokunma duyularını iletirler ve ortalama çapları 0.5-2 µm'dir.

#### **4.5. Siyatik Sinir Histolojisi**

Periferik sinir sistemi, MSS ile periferik organlar arasındaki motor ve duyu iletimini sağlamakta olup, MSS dışındaki sinir hücre gövdelerini barındıran gangliyonlar, özelleşmiş sinir uçları ve PS'lerden oluşmaktadır (40, 41).

##### **4.5.1. Miyelinli ve Miyelinsiz Sini Lifleri**

MSS'den çıkarak kranial ve spinal olarak tüm vücuda dağılan periferik sinirlerin en küçük fonksiyonel birimini sinir lifi oluşturur. Sinir lifi içeriği ya da sinir lifleri tarafından oluşturulan fasikül sayısı farklı olsa da PS'lerin morfolojik özellikleri genel olarak benzerdir. PS'ler miyelinli ve miyelinsiz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Tek bir akson yine tek bir Schwann hücresi tarafından çevrelenmişse bu sinir lifi miyelinli sinir lifi, grup halinde birden fazla sinir lifi tek bir Schwann hücresi tarafından çevrelenmiş ise bu sinir lifleri miyelinsiz sinir lifi kategorisine dahil edilir (42-44).

Bir sinir lifinin iletim hızı, çapı ve fonksiyonu PS liflerinin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (42). Sinir lifinde akson potansiyelinin iletim hızını artıran ise miyelin kılıfının varlığı ve kalınlığıdır (45). PS lifleri iletim hızları ve çaplarına göre 3 gruba ayrılır. Miyelinli somatik afferent ve efferent lifler, A grubu sinir liflerine dahildir ve çapları 2.5-22 µm iken, iletim hızları 15-100 m/s'dir. Miyelinli otonomik preganglionik lifler, B grubu sinir liflerine dahildir ve çapları 3 µm, ileti hızları 3-15 m/s'dir. Miyelinsiz somatik ve visseral afferent lifler ise, C grubu sinir liflerine dahildir ve çapları 0.2-1.5 µm iken, ileti hızları yaklaşık 0.3-1.6 m/s kadardır (46).

##### **4.5.2. Schwann Hücresi ve Miyelin Kılıf**

Schwann hücreleri aksonların yalıtımını sağlamak ve iletim hızını arttırmak için miyelin kılıfının oluşturulması, atıkların uzaklaştırılmasını sağlarlar. Bunlar aksonların desteklenmesinden sorumlu olan PSS'nin ana destek hücreleridir. Ayrıca, sinir defekti üzerinde aksonal rejenerasyon için kritik öneme sahiptirler (47). Miyelinli ve miyelinsiz sinir lifinde her akson mutlaka Schwann hücresi ile sarılmıştır. Miyelinli bir akson tek bir Schwann hücresi tarafından sarılırken, miyelinsiz aksonlarda bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir. Schwann hücreleri ayrıca sinir lifini çevreleyen bir

bazal membran oluştururlar. Bu membran temel olarak kollajen tip IV ve laminin proteinlerinden oluşmakta olup rejenerasyonda oldukça önemli rol oynamaktadır (48).

Omurgalılarda, Schwann hücreleri miyelinli büyük akson çevrelerinde koruyucu bir kılıf oluştururlar (10). Ayrıca miyelinsiz aksonları çevreleyerek onlara hücresel bir kılıf meydana getirirler ve bu şekilde görev yapmanın yanı sıra gelişimin erken aşamalarında nöronlarla oldukça ilişkilidirler. Ayrıca PS'in morfolojisinin ve fonksiyonlarının daha sonraki gelişimi ve sürdürülmesinde Schwann hücreleri ve nöronlar arasındaki çift yönlü hücre geçişi, impuls iletimi ve kontrolü oldukça önemlidir (11). Miyelinizasyonu sağlayan Schwann hücreleri MSS'deki oligodendrositlerle benzer yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahipken, miyelinsiz aksonları çevreleyen Schwann hücreleri ise MSS'deki astrositlerle mekanik destek ve metabolik fonksiyonlar açısından benzer özelliklere sahiptir. Schwann hücrelerinin proliferatif aktivitesi prenatal ve postnatal dönemlerde değişiklikler gösterir ve aksonların miyelinizasyonu için gerekli olduğundan bu hücrelerin proliferasyonu oldukça önemlidir (12). Ayrıca, sinir hasarı ve rejenerasyonunun en önemli nöropatolojik göstergelerinden birisi total miyelinli akson sayısıdır (49-51). Bu nedenle, Schwann hücreleri gelişim sırasında nöronal hayatta kalma, hasar gören sinirlerde fonksiyonel iyileşme ve başarılı rejenerasyonu kontrol etme açısından hayati öneme sahiptir (10, 13).

Miyelin kılıfın yapısında bulunan yüksek miktardaki yağa ek olarak protein sıfır (P0) olarak bilinen ve miyelinizasyon esnasında plazma membranından eksprese edilen miyelin proteini bulunmaktadır. PS miyelininin anahtar yapısal komponenti olan P0 proteini miyelin kılıf lamellerinin bir araya gelerek sıkıca tutunmalarını sağlayan bir hücre yapışma molekülüdür (40, 41, 52, 53). Miyelin kılıfın kalınlığının belirlenmesi ise, aksonun nörelemması üzerinden eksprese edilen bir transmembran proteinine bağlıdır. Sinyal molekülü olarak çalışan Nöroregulin (Ngr1) adı verilen bu protein Schwann hücrelerinin uygun kalınlıkta miyelin kılıf oluşturmasından sorumludur (41). Farelerde, transkripsiyon faktörü Sox 10 veya Ngr1 sinyalinin inaktive edilmesi sinir hücre prekürsörleri ve sonraki sinir hücrelerinde kayıplara neden olmaktadır. Buna çok sayıda motor nöron ve dorsal kök gangliyon nöronlarındaki ölümün eşlik etmesi, nöronların gelişmekte olan glialardan kaynaklanan yaşam sinyallerine bağımlı olduğunu akla getirir (54).



### 4.5.3. Bağ Dokuları

Periferik sinirler, endonöryum, perinöryum ve epinöryum olarak adlandırılan özel bağ doku kılıfları ile kuşatılan sinir lifi demetlerinden meydana gelmektedir (40, 41). En içte bulunan, aksonu ve Schwann hücrelerini saran bağ dokusu kılıfı endonöryumdur ve kollajen lifler ile fibroblastlardan meydana gelmektedir. Uzun yerleşimli tip I kollajen içermektedir ve bu sayede gerilmeye karşı kuvvetli bir yapı halini almaktadır (55). Endonöryumda fibroblastların yanında az miktarda mast hücresi ve diğer bağ dokusu hücreleri de bulunmaktadır. Endonöryumun hemen altında yer alan ve Schwann hücreleri tarafından oluşturulan kılıf nörolemma olarak adlandırılmaktadır. Akson ile Schwann hücresi arasında ise 20 nm kadar genişlikte bir boşluk yer almaktadır ve bu boşluğa periaksonal boşluk denilmektedir. Aksolemma ile sarılı olan aksonda, az sayıda mitokondriyon, granülsüz endoplazmik retikulum (SER) tübülleri ile çok miktarda nörotübül ve nörofilamanlar bulunmaktadır (40, 41). Endonöryumun fibröz ve hücreli komponentleri endonöral sıvı ile çevrilidir ve bu endonöral sıvı basıncı, çevre doku basınçlarına göre daha yüksektir. Bu fark sayesinde aksona zarar verecek toksik maddeler uzak tutulmaktadır (55).

Sinir fasikülleri sinir liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu yapılardır ve perinöryum adı verilen bağ dokusu kılıfı tarafından kuşatılırlar (56). Perinöryum sahip olduğu sıkı ve geçirgen olmayan bağlantı kompleksleri nedeniyle kan-sinir bariyeri olarak da anlandırılmaktadır ve sinir lifinin iç dengesinin korunması açısından oldukça önemlidir (57). Kan-beyin bariyerinin herhangi bir sebepten dolayı zarar görmesi sonucunda sinir fonksiyonu önemli derecede etkilenir. Bunun sonucu olarak PSS zararlı maddelere karşı savunmasız kalır ve endonöral ödem gelişir. Ayrıca perinöryum, dış ortam ile endonöryum arasında difüzyon ve basınç bariyeri de oluşturmaktadır (46). Normalde perinöryumda diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülmektedir. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda dahi perinöryum sürekli bir basınç altındadır ve bu basınç endonöral sıvı basıncı olarak adlandırılmaktadır (58).

Tüm fasikülleri en dıştan çevreleyen bağ doku tabakası ise epinöryum olarak adlandırılmaktadır ve çok sayıda gevşek dizimli kollajen lifler (kollajen tip I ve tip III) ile yağ doku içermektedir (8). Periferik sinirin kalınlığı ile doğru orantılı olarak epinöryumun kalınlığında da artış meydana gelmektedir. Epinöryumun içinde yer alan

hücresel, vasküler ve lenfatik yapılar sinirin travmaya olan cevabını etkilemektedir. Ayrıca epinöryum içinde bulunan yağ doku sayesinde sinir üzerinde oluşan basıların etkisi azaltılmaktadır (56). Epinöryumun kalınlığı, sinir tipi ve bireyler arasında farklılık göstermektedir (59). Dış streslere karşı koruma amacı ile epinöral kılıf, sinirin daha yüzeysel seyrettiği bölümlerde daha kalın bir yapıya sahiptir (60).

Epinöryum, fonksiyonel olarak dış ve iç epinöryum olmak üzere iki tabakadan oluşur. Dış (epifasiküler) epinöryum; en dışta bulunan tabakadır ve fasikülleri grup halinde saran bağ dokusu yapısındadır. İç (interfasiküler) epinöryum ise; fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri bir arada tutan tabakadır ve dıştaki bağ dokunun fasiküller arasına yayılması ile oluşmaktadır (59, 61).

#### **4.5.4. Vaskülarizasyon**

Periferik sinirlerde oldukça zengin bir damarlanma mevcuttur. PS'ler iskemiye son derece duyarlı olduğu için farklı sinir segmentleri ve tabakaları arasında çok gelişmiş dinamik bir vasküler pleksus bulunmaktadır. PS'de uyarı iletimi ve aksonal taşıma için gerekli olan enerji, epinöryum, perinöryum ve endonöryum tabakalarında bulunan ve birbiri ile yakın bağlantılı olan vasküler ağ sayesinde sağlanır (62) ve bu vasküler ağ ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki majör sistemden oluşur (63).

Ekstrinsik sistem, longitudinal epinöral damarlar sistemidir ve bölgesel besleyici arter, arteriol ve venüller tarafından oluşturulmaktadır (63). Sinir uzanımı boyunca bu vasküler sistem ekstrinsik kaynaklı bölgesel damarlarla desteklenmektedir. Bu damarlar siniri çevreleyen gevşek adventisya dokusu içinde seyretmektedir ve böylece ekstremiteler hareketleri sırasında kendi yatağı içerisinde kayabilmektedir (61).

İntrinsik sistem ise, fasiküler endonöryum ve perinöryumda bulunan oblik konfigürasyonlu mikrodamarlardan oluşmaktadır (63). Sinirin intrinsik longitudinal damarları temel olarak epinöryumda yer almaktadır ve daha derin tabakalarda belirgin damarlar fasiküllerle anastomoz yapmaktadır. Bu sistem ekstrinsik besleyici damarların dallanması ile başlamaktadır ve ekstrinsik damarlar fasikül içerisine girerek kapiller mesafede intrinsik pleksusu meydana getirmektedir (62). Bu iki sistem arasındaki bulunan denge ile sinir, fonksiyonel bir hasara karşı korunmaktadır (64).

## 4.6. Serbest Radikaller

### 4.6.1. Serbest Radikallerin Yapısı

Son yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren molekül, iyon veya bileşikler serbest radikaller olup, reaktif bir yapıdadırlar. Sahip oldukları eşlenmemiş elektronlarını paylaşmak için ise hızla diğer moleküllerle reaksiyona girebilirler (65, 66).

### 4.6.2. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS) aerobik organizmalarda oksijen kullanımının doğal sonucu olarak meydana gelmektedir. Mitokondriyal elektron transportu ilk sırada olmak üzere, fagositik aktivasyon, ksenobiyotik metabolizması, çeşitli degradasyon ve sentez reaksiyonlarında ROS oluşmakta ve prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kayması sonucunda meydana gelen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile biyomoleküllere hasar vermektedir (67, 68). Biyomoleküllerde hasara sebep olabilen serbest radikallerin yanı sıra radikal olmayan reaktif oksijen veya nitrojen türleri bulunmaktadır ve bundan dolayı oksidan moleküller reaktif oksijen veya nitrojen türleri olarak da ifade edilmektedir (65, 69).

Serbest radikaller ve diğer ROS'lar oksijen merkezli ve radikal olup olmama durumlarına göre sınıflandırılabilirler. Süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ), alkoksil radikali ( $RO\cdot$ ), peroksil radikali ( $RO_2^{\cdot}$ ) ve hidroperoksil radikali ( $HO_2\cdot$ ) oksijen merkezli serbest radikallerdir. Bunların yanı sıra lipid radikalleri, alkoksi radikalleri, sülfür radikali, hidrojen radikali, perferil radikali, nitrik oksid, nitrojen dioksit ise, oksijen merkezli olmayan serbest radikallerdir. Ayrıca, ozon ( $O_3$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipoklorik asid ( $HOCl$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO$ ) de radikal olmayan reaktif oksijen türlerindedir (70, 71).

### 4.6.3. Serbest Radikallerin Kaynakları

Hücrede enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerin sonucunda sürekli olarak serbest radikal oluşumu meydana gelmektedir. Serbest radikallerin başlıca enzimatik kaynakları solunum zincirinde oluşan tepkimeler, fagositoz ve sitokrom P450 enzim sistemi iken enzimatik olmayan tepkimeler ise oksijen içeren organik bileşiklerin iyonize reaksiyonları sonucu meydana gelenlerdir (72).

#### 4.6.4. Serbest Radikaller ve Hücresel Hasar

Organizmada çeşitli etkenlerden dolayı serbest radikaller oluşabilir ve oluşan bu serbest radikaller hücre içinden ya da dışından çeşitli mekanizmalar veya savunma sistemleri tarafından uzaklaştırılır ya da ortadan kaldırılır. Vücutta serbest radikallerin meydana gelmesi ve ortadan kaldırılması bir denge içerisinde gerçekleştirilir (73). Oksidatif denge olarak bilinen bu durum fagositik aktivasyon, ksenobiyotik metabolizma ve mitokondriyal elektron transportu gibi reaksiyonlar sonucunda oluşan ROS ile prooksidanların lehine olacak şekilde değişebilir. Böylece oksidatif stres meydana gelir ve biyomoleküller zarara uğrar (67, 68).

##### 4.6.4.1. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre membran fosfolipidlerini etkilemesi sonucu oluşur ve serbest radikallerin ikincil kaynağıdır. Direkt veya ikincil haberci etkisiyle biyomolekülleri etkilemektedir ve biyokimyasal ürünlerin artışına neden olmaktadır (72). Lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri hücre membranında yer alan poliansatüre yağ asitleridir ve genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ile yağ asidi zincirinin bir lipit radikali ( $L\bullet$ ) özelliği kazanmasıyla başlamaktadır. Lipid radikalinin, oksijen molekülü ( $O_2$ ) ile tepkimeye girmesi ile oluşan peroksi radikalleri ( $LOO\bullet$ ) membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda  $LOO\bullet$ , açığa çıkan hidrojen (H) atomunu alarak lipid peroksitlerine ( $LOOH$ ) dönüşmektedir.  $LOOH$  yıkılmasının sonucu olarak çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehit bileşikleri oluşmaktadır ve oluşan bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilmekte ya da başlangıçtaki etki alanlarından difüzyona uğrayıp hücrenin diğer bölümlerine hasarı yaymaktadır (74).

Lipid peroksidasyonu lipid peroksitlerinin MDA ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona ermektedir (70). MDA son derece reaktif bir aldehit olup, proteinlerin serbest amino grupları, özellikle fosfolipidler ve nükleik asitler ile reaksiyona girmesinin sonucunda; membran akışkanlığında ve potansiyelinde azalma, membran hasarlarından dolayı hücre bileşenlerinin salınımı, toksik peroksit son

ürünlerinin meydana gelmesi ve doku hasarından dolayı antioksidanların hücre dışına sızması gibi olaylar meydana gelmektedir (75).

#### 4.6.4.2. DNA Hasarı

Dengeli ve sağlam bir molekül olan DNA, tüm yaşam boyunca çeşitli etmenler sonucunda oksidatif hasara maruz kalabilmektedir ve DNA'daki düşük düzeylerdeki oksidatif hasar, minimum hata riski ile onarılabılır (76). Bazı durumlarda ise, DNA bazlarının nitrolanmasına veya deaminasyonuna neden olan reaktif nitrojen metabolitleri sitozinden urasil, guaninden ksantin ve adeninden hipoksantin oluşmasına sebep olmaktadır. ONOO-, guaninden 8-nitroguanin ve hipoksantin oluşturabilir ve 8-nitroguanin dayanıksız bir bileşik olduğundan spontan olarak depürinasyona uğramaktadır ve bu da DNA'da abazik alanların oluşmasına neden olmaktadır (77).

#### 4.6.4.3. Proteinler ve Serbest Radikal Hasarı

Protein oksidasyonu, proteinler ile ROS veya oksidatif stres ürünlerinin kovalent modifikasyonu sonucu oluşmaktadır ve üç ayrı yolak ile oksidasyon meydana gelmektedir. İlki spesifik aminoasitlerin oksidatif modifikasyonu, ikincisi serbest radikal aracılı peptid kırılması, diğeri ise proteinlerde çapraz bağ formasyonu olarak tanımlanan lipid peroksidasyon ürünleriyle olan tepkimeler sonucunda meydana gelmektedir (72).

#### 4.6.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Normal fizyolojik koşullar altında hücrelerde antioksidan savunma sistemleri (enzimatik ve nonenzimatik) bulunmaktadır. Bu sistemler vücutta oluşan serbest radikallerin, oksidatif hasara sebebiyet vermemeleri için belirli bir düzeyin altında tutulmasını sağlarlar ve böylece oksidatif hasarı önlerler (78-82).

**Antioksidan savunma enzimleri:** Bir metalloenzim olan süperoksid dismutaz (SOD) oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunur. Süperoksidin  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalizler ve böylece  $H_2O_2$  ve moleküler oksijeni meydana getirir (70). Peroksidazlar grubunun bir üyesi olan katalaz (CAT) ise, peroksidatif ve katalitik tepkimeyle  $H_2O_2$ 'i suya dönüştürerek  $H_2O_2$ 'in ortadan kaldırılmasını katalizler (70, 83).  $H_2O_2$  ile organik peroksitlerin temizlenmesinde görev alan glutatyon peroksidaz (GPx),  $H_2O_2$ 'i indirgenmiş glutatyonla bağlayarak suya indirgenmesini sağlamaktadır (84-86).

GPx dört adet selenyum kofaktörü içerir ve farklı izoenzimlere sahiptir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'inin katalizlenmesinde en etkili olan GPx I iken, GPx IV lipid hidroperoksitlere karşı, Glutasyon S-transferaz ise lipid peroksitlerle yüksek derecede aktivite göstermektedir (72, 87).

#### **4.7. Apoptoz**

Apoptozis terimi yapısal olarak özgün bir hücre ölüm tipi olarak tanımlanmış ve ilk kez 1972 yılında Kerr tarafından literatüre kazandırılmıştır (88). Canlı dokulardaki hücre azalmalarından sorumlu olan apoptoz hücre içinden veya dışından gelen sinyaller vasıtasıyla başlatılmaktadır. Hücre içi proteazların (kaspazların) aktivasyonu ile devam eden apoptoz süreci, hücrede çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşması devam eder ve sonunda fagositoz ile tamamlanır (89).

Hücre ve plazma membranının bütünlüğünü kaybetmesi, hücrenin parçalanma aşamasında olması ve parçalanan hücrenin başka bir hücre tarafından sarılması gibi moleküler veya morfolojik kriterlerden herhangi birinin gözlemlenmesi durumunda bir hücrenin ölü sayılabileceği Nomenklatürasyon Hücre Ölümü Komitesi (NCCD) tarafından rapor edilmiştir. Düzenlenmiş hücre ölümünün bir biçimi olan apoptoz, hücrenin ipuçlarına cevap olarak ölme kararını yansıtmaktadır (90). Apoptoz mekanizması vücuttaki hücresel homeostazın korunması, rejenerasyonun sağlanması gibi çok sayıda patolojik, fizyolojik ve adaptasyon gerektiren durumlarda kullanılmaktadır (91).

##### **4.7.1. Apoptotik Hücre Ölümünün Aşamaları**

Apoptoza hücre membranı tarafından ölüm sinyallerinin alınması (ekstrensek), DNA hasarına genlerin yanıtı (intrensek) ya da proteolitik enzimlerin doğrudan hücreye girişi (Perforin-Granzim) neden olabilmektedir (92).

İç sinyallerin neden olduğu apoptozda sinyaller dış mitokondri zarında geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Hücrede mitokondri dış zarının geçirgenliğini ayarlayan antiapoptotik bir protein olan Bcl-2 grubu proteinler, mitokondri dış membranına ve apoptoz proteaz aktive edici faktör 1'e (Apaf 1) tutunmaktadırlar. Hücrenin içinden kaynaklanan apoptotik sinyaller Apaf 1'in mitokondriden ayrılmasına ve böylece dış mitokondri zarının geçirgenliğinin artmasına sebep olmaktadır. Mitokondrinin iki zarı arasında bulunan sitokrom c geçirgenliğin artması ile sitoplazmaya geçer ve

sitoplazmada Apaf 1, kaspaz 9 ve ATP ile birleşir. Böylece sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz 3'ü aktive ederek apoptoza neden olan apoptozom oluşmaktadır (93, 94).

Hücrede iç veya dış sinyaller yolu ile DNA hasarı olduğunda aktive olan bazı genler bulunmaktadır ve bu genlerden en önemlisi p53 genidir. p53 geni normal şartlar altında inaktif halde bulunmasına rağmen genotoksik olaylar sonucunda meydana gelen hücre hasarı ile aktive olur ve DNA'ya bağlanarak hasarı tanımaktadır. Aktifleşen p53 protein ürünü p21 genini harekete geçirerek hücrenin geç G1 fazında kalmasını sağlar ve böylece S fazına geçmesi önlenmektedir. Bunun sonucunda hücre siklusu durdurulan DNA hasarlı hücrenin çoğalmasının önüne geçilmiş olmaktadır (91, 95-97).

Apoptoz sürecinde hücrede oluşan biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler de meydana gelmektedir. Sitoplazma ve çekirdek içindeki hedef proteinler sonlandırıcı kaspazların aktive olması sonucunda yıkılırlar ve buna bağlı olarak, hücrede DNA kırıklarının oluşması, hücre iskeletinin yıkılması ve hücre membran değişiklikleri gibi üç önemli değişiklik meydana gelmektedir (91, 98).

Özelleşmiş yüzeysel yapılarını ve diğer hücrelerle olan temas yüzeylerini kaybeden hücreler su kaybına uğrayarak küçülür ve büzülürler. Genel olarak bütünlüklerini koruyan membranlara karşılık sitoplazma yoğunlaşmaktadır. Sitoplazmada endoplazmik retikulumda geçici genişlemeler ve yüzeye paralel yerleşmiş mikrofilaman kümeleşmeleri görülmektedir. Mitokondriler genellikle normal yapılarını korurlar ancak dilatasyona uğrayan sisternalar hücrenin yüzeyi ile birleşerek yüzeyde krater manzarası oluşturmaktadır (91).

Hücrede meydana gelen değişikliklerden en önemlisi çekirdekte meydana gelenlerdir. Çekirdek membranına yakın kısımlarda yoğunlaşarak granüller halinde çöken kromatinin elektron mikroskop altında çekirdek membranının iç yüzünde yarım ay, hilal veya yüzük şeklinde yerleştiği görülebilmektedir. Hücrede olduğu gibi çekirdekte de büzüşmeler meydana gelebilir ve çekirdek membranla sarılı olarak birkaç parçaya ayrılabilir. Apoptotik süreç ilerlemesi ile birlikte hücrelerde sitoplazmik çıkıntılar görülmektedir. Daha sonra bu çıkıntıların bölünmesi ile "apoptotik cisim" olarak adlandırılan membranla çevrili, içlerinde sitoplazma, sıkıca paketlenmiş organeller ve çekirdek parçaları bulunduran küçük parçalar meydana gelmektedir.

Apoptotik cisimler ise çevredeki parenkim hücreleri ve fagositler tarafından fagosite edilerek ortadan kaldırılmaktadırlar (91).

## **4.8. Elektromanyetik Alan**

### **4.8.1. Yük ve Alan Kavramı**

Maddenin ana niteliklerinden biri olan yük, bir cismin üzerinde toplanmış elektrik yükleri tarafından belirlenen bir nicelik olarak ifade edilir ve yükü taşıyan temel parçacıklar olan negatif işaretli elektron ve pozitif işaretli protondan kaynaklanır (99). Elektronların bir yerden bir yere göçmesi veya birikmesi elektriksel olguların temelini oluşturur. Yükler arası etkileşim yüklerin cinsleri ile ilgilidir ve yükler arası etkileşimler, yükler arası kuvvetlerin bir sonucudur. Yüklü parçacıkların yol açtığı fiziksel olgu elektrik olarak tanımlanırken, elektrik akımı elektrik yüklerinin bir noktadan başka bir noktaya hareket etmesi olarak tanımlanır (100).

### **4.8.2. Elektrik Alan**

Elektrik alan, bir elektrik yükü tarafından oluşturulan ve birim yüke etki eden vektörel kuvvettir. Elektrik alanın birimi volt/metre [V/m] iken, genel gösterimi “E” simgesi ile yapılır. Elektrik alan, akı yoğunluğuna (D) ve malzemenin elektriksel geçirgenliğine ( $\epsilon$ ) bağlıdır ( $D = \epsilon E$ ). Akı yoğunluğu vektörü, elektrik alan vektörü ile aynı yöne sahip olan ve şiddeti, elektrik alanı oluşturan yük ile orantılı olan bir vektördür (101-103).

Coulomb yasasına göre elektrik alan iki elektrik yükü arasındaki etkileşim sonucu meydana gelmektedir ve deneysel olarak gösterilmiştir ki (104);

1) Aynı kutba sahip iki yük birbirini iterken, zıt kutuplu iki yük birbirini çeker ve sonucunda yükler bir kuvvet alanı oluşturur.

2) Kuvvet yüklerin ürünü ile orantılıdır ve yükler yakın olduğunda daha yüksektir.

3) Kuvvet yüklerin birleşim çizgilerinde faaliyet gösterir ve bu nedenle bir vektör olarak tanımlanır.

4) Kuvvet ayrıca, yüklerin yerleştirildikleri ortamın elektriksel özelliklerine bağlıdır.



Elektrik alan vektörü, elektrik alan çizgilerini oluşturur ve çizgilerin nerden nereye gittiğini gösterir. Aynı kutuplu yüklerden çıkan elektrik alan çizgileri birbirlerini kesmeyecek şekilde bükülür ve sonsuzda son bulurken, iki zıt kutuplu yük için çizgiler birbirlerini kesmeyecek şekilde artıdan çıkıp eksiye son bulur (105).

### 4.8.3. Manyetik Alan

Vektörel bir büyüklük olan manyetik alan hem yöne hem de bir şiddet değerine sahiptir ve bir gözlemciye göre düzgün doğrusal hareket eden yüklerin oluşturduğu bir alan olarak karşımıza çıkar (103). Manyetik alandan iki şekilde söz etmek mümkündür. İlki manyetik akı yoğunluğu (B) olup birimi “Tesla” [1 Tesla (T) = 1.000 militesla (mT) = 1.000 mikrottesla ( $\mu$ T)] iken, ikincisi manyetik alan şiddetidir (H) ve birimi “A/m”(amper/metre) dir. Bu iki büyüklük ortam manyetik geçirgenliği ile birbirine  $B=\mu H$  ilişkisi ile bağlıdır (101).

Amper yasasına göre manyetik alan akım taşıyan tellerin iki döngü arasındaki etkileşimini ifade eder ve deneysel olarak gösterilmiştir ki (104);

- 1) Zıt yöndeki iki akım birbirlerini iterken, aynı yöndeki iki akım birbirini çeker.
- 2) Kuvvetin büyüklüğü iki akımın ürünü ve iki akım elemanının uzunluğu ile orantılı olup, akım elemanları arasındaki mesafenin karesi ile ters orantılıdır.
- 3) Kuvvet, yüklerin yerleştirildikleri ortamın manyetik özelliklerine göre değişkenlik gösterir.
- 4) Kuvvet iki akım elemanının birleşim hattı boyunca birim vektör ile diğer elemanın çapraz ürünü boyunca hareket eder.

Manyetik alan vektörünün yönü yüklerin hareket yönüne diktir. Alan çizgileri kendi üzerine kapanan eğriler oluştururlar ve elektrik alan vektörünün olduğu gibi bir yükte başlayıp diğer yükte sonlanmaz, elektrik alan çizgileri gibi birbirlerini kesmezler. Manyetik alan çizgilerinin sıklığı, elektrik alan çizgilerinde olduğu gibi akım geçen telden radial uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır. Sağ el kuralına göre, sağ el başparmağı akım yönünde tutulup, diğer parmaklar akım yönünde doladığında manyetik alan vektör yönü bulunabilir (102, 106, 107).

#### 4.8.4. Elektromanyetik Alan Kavramı

Elektromanyetik alan belli bir frekansta ve birbirleri arasında belli bir mesafede salınan bir dizi dalga tarafından oluşturulmaktadır. Hareketli ve elektrik yüklü parçacıkların güç etkisinde kaldığı boşluk olan manyetik alan atomların içindeki elektronların kendi çevreleri ve çekirdek çevrelerinde dönmesi ile meydana gelir. Durgun elektrik yükleri çevresinde elektrik alanları oluşturur ve bir ortamda elektrik alanın değiştirilmesi için yüklü cisimlerin ivmeli olarak hareket ettirilmesi gerekir. Ayrıca yükün hareketli olması durumunda elektrik yüklerinin çevresinde bir de manyetik alan oluşur. İlişkili olduğu yüklerden ve akımlardan ayrı olarak kendi başına düşünülen EMA, elektrik alanı ile manyetik alanın karşılıklı etkileşimi sonucu meydana gelir. Elektrik ve manyetik alanın özellikliği kaynağa olan mesafeleri ile değişim gösterirken, kökenleri yüklere bağlıdır (101, 105).

#### 4.8.5. Frekans, Dalga Boyu ve Güç Yoğunluğu

Elektromanyetik dalgaların saniyede yaptığı salınım sayısına frekans, aldıkları yola ise dalga boyu ( $\lambda$ ) denir. Dalga boyunun birimi mesafe birimleridir (metre vb. gibi). Dalgaların ortalama hızı ise 'v' ile, yayılma hızı ise 'c' ile gösterilir ve yayılma hızı, frekansı (f) ve dalga boyu ( $\lambda$ ) arasında,  $c = \lambda \cdot f$  [m/s] bir bağlantı söz konusudur. Elektromanyetik dalgalar enine dalgalar olup birbirine dik elektrik ve manyetik alan değişimlerinin birbirini doğurması şeklinde ilerlerler (102, 108). Güç yoğunluğu ise, birim yüzeyden geçen ortalama güç olarak ifade edilir. Birimi genellikle watt (W) olup, güç yoğunluğu metrekare başına watt olarak ifade edilir ( $W/m^2$ ) ve 'I' simgesi ile gösterilir (101).

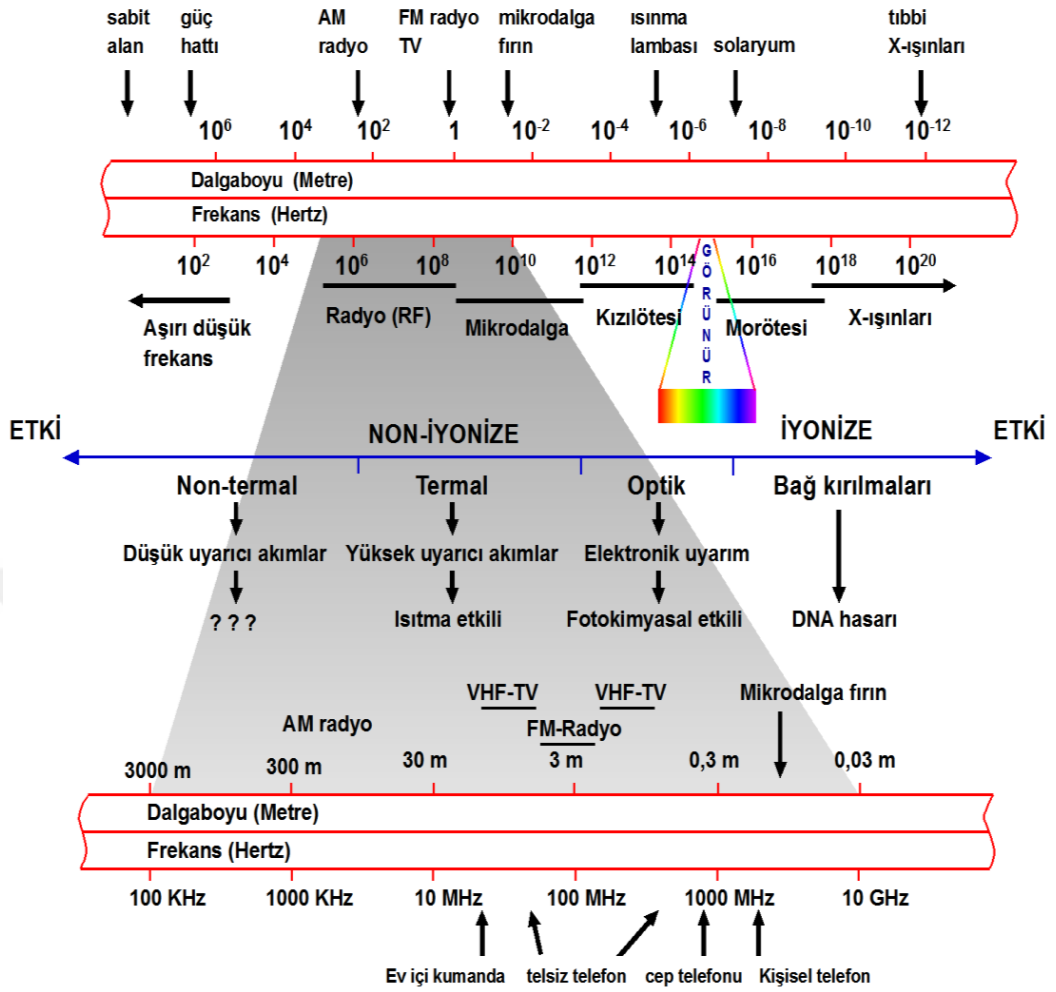
#### 4.8.6. Elektromanyetik Dalgalar, Spektrum ve Radyasyonun Sınıflandırılması

Elektromanyetik dalga, elektrik ve manyetik alanların dalga hareketlerinin uzay ve zaman değişimleri arasındaki ilişkisi sonucunda oluşan bir dalga hareketidir. Elektromanyetik dalgaların dalga boyu ( $\lambda$ ) metre (m), frekansı (f) Hertz (Hz), foton enerjisi (U) Joule (J) ve mutlak sıcaklığı (T) Kelvin (K) ile tanımlanır. Birimler arası bağlantı göz önüne alındığında dalga boyu azaldığında ya da frekans arttığında, foton enerjisi ve sıcaklık artar. Elektromanyetik dalgalar uzayda ışık hızıyla hareket ederler ve bir elektromanyetik dalganın dalga boyu ve frekansı basit bir matematiksel formül ile ifade edilebilir: Frekans (f) X dalga boyu ( $\lambda$ ) = ışık hızı (c) (109).

Elektromanyetik dalganın çeşitli frekans bileşenlerine ayrıldığında oluşan dağılım ürünü spektrum olarak adlandırılır ve ışınım yani radyasyon enerjisinin bir ortamda dalga ve tanecik olarak yayılmasıdır. Elektromanyetik dalganın herhangi bir ortamda yayılması ise elektromanyetik radyasyon olarak tanımlanır. Bir elektromanyetik dalga genellikle ‘iyonlaştırıcı elektromanyetik radyasyon’ ve ‘iyonlaştırmayan elektromanyetik radyasyon’ olmak üzere ayrılır. Frekansı 3000 THz (1 THz = 10<sup>12</sup> Hz) den fazla olanlar iyonlaştırıcı radyasyon, frekansı ise 3000 THz’ den az olanlar ise iyonlaştırıcı olmayan radyasyon grubuna dahil olurlar (109).

‘Kuantum’ ya da ‘foton’ olarak adlandırılan enerji kümeleri, elektromanyetik dalgaların dalga boyu küçüldüğünde ve bir elektromanyetik radyasyon madde ile karşılaştığında dalga olmaktan çok bir enerji kümesi gibi davranması sonucunda meydana gelir. Bu tipteki elektromanyetik radyasyonlar X ve gama ( $\gamma$ ) ışınlarıdır. Enerjileri çok yüksek olan bu ışınlar maddelere çarptığında atomların elektronlarını kopararak onları iyonlaştırır, molekül yapılarını yani yaşamsal fonksiyonlarını bozar. İyonlaşmanın olabilmesi için foton, minimum kuantum enerjisine (12 eV) sahip olmalıdır. Bu nedenle bu ışınlar iyonlaştırıcı, bir diğer elektromanyetik radyasyon grubu ise iyonlaştırıcı olmayan radyasyon grubudur. Bu radyasyon grubu az enerjiliden, yüksek enerjiliye doğru radyo dalgaları, mikrodalgalar, infrared radyasyon, görünür ışınlar, laser ışınları ve ultraviyole ışınları olarak sıralanabilirler. Mobil iletişim sistemlerinin neden oldukları ışınım ise, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgesi içinde bulunmaktadır.

Elektromanyetik dalgalar frekanslarına göre elektromanyetik yelpaze olarak anılan gruplara ayrılırlar. Bu gruplar içinde frekans sınırları kesin bir biçimde belirlenmiş değildir ve grupların dalga boyları da farklılık gösterebilir (105, 110).



### Elektromanyetik Tayf (Spektrum)

Şekil 1. Elektromanyetik tayf; iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgelerinin frekanslara göre dağılımı (Kato'dan, 109).

#### 4.8.7. Düşük Frekanslı Elektrik ve Manyetik Alanlar

Elektrik alanlar vücudun yüzeyinde bir yüzey yükü meydana getirir. Böylece vücutta indüklenen akımlar maruziyet koşullarına, beden büyüklüğüne, şekline ve söz konusu alanda vücudun konumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Zamanla değişen manyetik alanlar ile insan vücudunun fiziksel etkileşimi ise, indüklenmiş elektrik alanlarının ve elektrik akımlarının sonuçlarıdır. İndüklenen alanın ve akım yoğunluğunun büyüklüğü döngü yarıçapı, dokunun elektriksel iletkenliği, manyetik akı yoğunluğunun büyüklüğü ve değişim hızı ile orantılıdır (102).

#### 4.8.8. İnsan Vücudu Tarafından Enerjinin Emilimi

İnsan vücudunun çeşitli bölgeleri enerjinin emilimi/soğurulması açısından farklı karakterler gösterir ve bu durum göz önünde bulundurulduğunda artan frekansa göre soğurulma şu şekillerde gerçekleşir (99);

1) 100 kHz den daha az (yaklaşık 20 MHz) EMA frekanslarında insan gövdesi için yüzey soğurması belirgin iken boyun ve bacaklarda enerji soğurulması hızla artar.

2) Vücudun bir kısmındaki rezonans dikkate alınsa dahi yaklaşık 20 MHz ile 300 MHz aralığındaki frekanslarda tüm vücutta yüksek bir emilim meydana gelebilir ve özellikle kafa bölgesi dikkate alınmalıdır.

3) 300 MHz ile birkaç GHz aralığındaki frekanslarda bölgesel enerji soğurulması meydana gelir ve ayrıca ısı etkisi mevcuttur.

4) Yaklaşık 10 GHz'den yüksek frekanslarda ise, yoğun enerji emilimi tüm vücut yüzeyinde meydana gelir.

#### 4.8.9. Özgül Soğurma Oranı (SAR)

Özgül Soğurma Oranı (SAR: Specific Absorption Rate) soğurucu bir maddede, elektrik ve manyetik alanlardan yüklü parçacıklara enerji transferi olarak ifade edilmektedir. “Özgül” kitle normalizasyonunu, “soğurma” enerjinin soğurulmasını ve “oran” ise enerji emilim değişiminin zamanla oranını ifade etmektedir. İnsan vücudunda elektromanyetik enerjinin soğurulma oranı olarak tanımlanan SAR birim kütle başına watt ( $Wkg^{-1}$ ) şeklindedir (99, 104).

EMA'nın dokular tarafından soğurulması ile meydana gelebilecek hasar, doku ile yaptığı etkileşimin türüne, enerji miktarına ve EMA'ya maruz kalma süresine göre farklılık gösterebilir. Canlı dokularda soğurulan enerji miktarından çok, enerjinin soğurulma hızı daha önemlidir (104, 111).

Özgül soğurulma hızının doğrudan ölçülmesinin hemen hemen imkansız olmasından dolayı sınır değer belirlenmesinde kolay ölçülebilen ve/veya gözlemlenebilen parametreler kullanılır. Bu parametreler elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç yoğunluğudur (104). Dokunun sahip olduğu iletkenlik ise dokularda soğurulmaya neden olan parametredir ve ‘ $\sigma$ ’ sembolü ile gösterilir. Elektrik alan şiddeti

E (V/m) olan bir ortamda iletkenliği  $\sigma$  (S/m), yoğunluğu  $\rho$  (kg/m<sup>3</sup>) olan ve V hacmine sahip dokuda soğurulan SAR değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanır (107).

$$SAR = \iiint_V \frac{\sigma E^2}{\rho} dV \quad [W/kg]$$

İnsan sağlığı ile ilgili elektromanyetik etkilere ait limitleri belirleyen uluslararası kuruluşlardan en önemlileri Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon Komitesi (INIRC) ve Uluslararası Radyasyondan Korunma Kurumu (IRPA)'dır. Bu kuruluşların belirlediği, temel limitler ve türetilmiş limitler olmak üzere iki tip limit vardır. Temel limit olarak ‘‘ortalama insanda vücut sıcaklığını 1°C arttıracak elektromanyetik enerji soğurulmasının zararlı olduğu’’ duşuncesinden yola çıkılmıştır (110, 112). Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi (ICNIRP) genel halk için temel limiti 50 kat güvenlik payı ile 0.08 W/kg, günün belirli saatlerinde bulunulan iç yerleri için 10 kat güvenlik payı ile 0.4 W/kg SAR değeri olarak belirlemiştir. Olcuylebilir türetilmiş limitlere geçildiğinde 900 MHz ve 1800 MHz Groupe Speciale Mobile (GSM) sistemleri için sınır değerler sırasıyla; 42 V/m ve 59 V/m (güç yoğunluğu olarak 4.5 W/m<sup>2</sup> ve 9 W/m<sup>2</sup>) olarak belirlenmiştir (110, 113). Türkiye’de genel yaşam alanlarında GSM 900 ve 1800 MHz sistemleri için ICNIRP esas alınarak hazırlanan sınır değerler Tablo 3’de gösterilmiştir (99).

**Tablo 3.** Türkiye’de ICNIRP esaslarına göre kontrolsüz etkilenme için sınır değerler

|                                    | Frekans Aralığı                 |                             |                                 |                             |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|                                    | 900 MHz                         |                             | 1800 MHz                        |                             |
|                                    | Tek bir cihaz için sınır değer | Ortamın toplam sınır değeri | Tek bir cihaz için sınır değer | Ortamın toplam sınır değeri |
| Elektrik Alan şiddeti (V/m)        | 10.23                           | 41.25                       | 14.47                           | 58.34                       |
| Manyetik Alan şiddeti (A/m)        | 0.027                           | 0.111                       | 0.038                           | 0.157                       |
| Güç yoğunluğu (W/m <sup>2</sup> ) | 0.28W/                          | 4.5                         | 0.56                            | 9.0                         |

#### 4.8.10. GSM Sistemi

‘Groupe Speciale Mobile’ mobil ses ve veri hizmetlerini iletme için kullanılan bir dijital hücresel teknolojisidir ve ismini ‘Groupe Speciale Mobile’ olarak adlandırılan

dijital hücre teknolojileri için oluşturulmuş çalışma grubundan alır [Mesaj ve Telekomünikasyon Avrupa Konferansı (CEPT)] (114). GSM şebekesi; devre sistemi, ağ istihbaratı (veri tabanları), mobil radyo kısmı, abone bilgi parçası ve radyo ağı olmak üzere birden fazla bölümden meydana gelir. GSM baz istasyonunun amacı, radyo frekansı EMA'ları aracılığı ile cep telefonları ve mobil veya normal telefon için mevcut bir ağ arasında sinyalleri aktarmaktır. Hücresel yapıya sahip olmasının sayesinde aynı anda çok sayıda kullanıcı haberleşebilir. Baz istasyonlarının sebep olduğu toplam elektromanyetik enerji sabit bir değerde değildir ve kullanıcı yoğunluğuna göre değişim gösterebilir. Baz istasyonu konuşmayı, hareketli anahtarlama merkezi olarak adlandırılan MAM'lara sabit bir kablo üzerinden ya da yönlendirilmiş elektromanyetik dalga demeti halinde ulaştırır. Konuşma MAM'dan, "cep telefon sistem sunucusunun" ana bilgisayarına iletilir. Ana bilgisayar konuşmayı alıcı cep telefonunun bulunduğu en yakın baz istasyonuna yollar ve alıcının cep telefonuna ulaşması ile iletişim sağlanmış olur (114-116).

GSM dijital teknoloji ve zaman bölmeli çoklu erişim, iletim yöntemlerini kullanması bakımından ilk nesil kablosuz sistemlerden farklıdır. GSM Avrupa'da 900 MHz ve 1.8 GHz bantlarında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 850 MHz ve 1.9 GHz bantlarında faaliyet gösterir. Türkiye'de ise kullanılan hücresel haberleşme sistemleri GSM900 ve DCS1800'dür. GSM900'ün çalışma frekans bandı 880-960 MHz, DCS1800'ün frekans bandı ise 1710-1880 MHz'dir (114).

#### **4.8.11. Mobil Genişbant Teknolojileri**

İnsanlığın en önemli ihtiyaçlarından birisi olan iletişim günümüzde bilgi ve iletişim teknolojilerinin varlığı ile birlikte sağlanmaktadır. İlk olarak hayatımıza giren teknoloji ise çok küçük kapsama alanlarına sahip olan 1. Nesil (1G) mobil teknolojisidir (1). Ses iletiminin yanı sıra veri aktarımını, küresel mobilitayı, yüksek bant genişliğini ve multimedya uygulamalarını içeren 2. Nesil (2G) mobil teknolojiye geçiş, hücre tabanlı mobil iletişim teknolojilerinin kullanılmaya başlanmasını sağlamıştır. İletim için dijital modülasyon teknikleri ile dijital iletimi kullanan 2G mobil hücresel teknolojisi, spektrumların birden çok kullanıcıya bölünmesi ile kapasite artışı sağlamıştır (1, 117). 1991 yılında ortaya çıkan orijinal GSM mimarisi ile birlikte veri aktarım kavramı

gelişmiştir ve o günden bu yana Kısa Mesaj Servisi (Short Message Service-SMS) yaygın olarak kullanılmaktadır (118).

Paket anahtarlamaı kullanan ve böylece mobil internete geçişin başlangıcını yapan 2.5 G sistemlerinin en öneli temsilcisi Genel Paket Radyo Servisi'dir (General Radio Packet Service-GPRS). Böylece hem veri iletim hızı artmış ve kapsama alanı daha da genişlemiştir (119). Uluslararası Mobil Telekomünikasyon-2000 (IMTS-2000) ailesinin bir üyesi olarak ortaya çıkan 3. Nesil (3G) mobil iletişim teknolojileri ise, yüksek veri hızı ve daha geniş bant frekansları ile erişimi başlatmıştır. Böylece çoklu ortam uygulamaları, yüksek kalite, değişken hız seçenekleri, evrensel mobilite ve veri iletimi hayatımıza dahil edilmiştir (120). 4. Nesil (4G) kablosuz teknolojisi ultra yüksek bant genişliği sağlayan mobil iletişim alanının yeni ve hali hazırda son aşamasıdır. Sabit veri iletim hızı olan 100 Mbps'a ulaşmak ve hemen hemen her yerde kesintisiz haberleşmeyi sağlamak için geliştirilen bu neslin en önemli temsilcisi Uzun Vadeli Evrim (Long Term Evaluation-LTE) adıyla bilinir (3).

#### **4.8.12. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Sistemler Üzerindeki Etkileri**

Elektromanyetik alanın biyolojik sistemler üzerindeki etkilerini değerlendirmeden önce yan etki ile biyolojik etki arasındaki farkı ayırt etmek önemlidir. EMA'ya maruz kalım sonucunda sistemde ölçülebilen ya da hatırı sayılır fiziksel değişiklikler meydana getirebilen etkiler biyolojik etkiler olarak tanımlanırken, vücudun tolere etme sınırlarının dışına çıkan bir biyolojik etki sonucunda oluşan etki ise yan etki olarak tanımlanabilir. EMA'nın biyolojik sistemler üzerinde baş ağrıları, göz yanmaları, yorgunluk, halsizlik, baş dönmeleri gibi kısa zamanda hissedilen (121) ve bunlara ek olarak gece uykusuzlukları, gündüz uykulu dolaşım, uyku düzeninin bozulmasına bağlı olarak hissedilen rahatsızlıklar dolayısıyla topluma katılmamak gibi etkileri literatürde yerini almıştır (122-125). EMA'nın moleküler ve kimyasal bağlarda, hücre yapısında, vücut koruma sisteminde neden olduğu etkiler ise uzun vadede ortaya çıkabilen etkilerdir (113, 126) ve bahsedilen etkilerin meydana gelebilmesi EMA'nın şiddetine, frekansına, vücudun elektriksel özelliklerine, vücut ölçülerine, EMA'nın mesafesine ve en önemlisi de etki süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Cep telefonu kaynaklı EMA'nın insan sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırılmaya başlanması ile birlikte özellikle gebelik döneminde cep telefonu kullanımının



gelişmekte olan embriyo/fetüs üzerinde ne gibi etkilerinin olabileceği araştırmacıların tartıştığı konular arasında yerini almıştır. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında EMA etkisinin embriyo ve fetüs gelişimini etkileyebileceği, bunun da hayati organların normal gelişim sürecini bozabileceği ve malformasyonlara kadar gidebilen ciddi sonuçlarının olabileceği iddia edilmektedir (127). Bernabò ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada ovülasyonu takiben çiftleştirilen ve iki hafta boyunca EMA'ya maruz kalan dişi farelerde artan DNA fragmentasyonu ile blastosist sayısında hatırı sayılır derecede bir azalma meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Karşılaşılan bu sonuç preimplantasyon aşamasında EMA maruziyetinin embriyo gelişimi üzerinde zararlı etkileri olabileceğini göstermektedir (128). Gebelik döneminde 900 MHz EMA'ya maruz bırakılan sıçanların dişi yavrularının postnatal 32. günde beyinciklerinin incelendiği bir diğer çalışmada da EMA maruziyeti sonucunda Purkinje hücre diziliminde bozulma ve Purkinje hücre sayısında anlamlı derecede azalma olduğu, piknotik hücreler ve koyu sitoplazmalı nöronların gözlemlendiği ifade edilmiştir (129). Ayrıca prenatal dönemde uygulanan EMA'nın dişi yavruların davranışları üzerinde erkek yavrulardan daha etkili olduğu da literatürde rapor edilmiştir (130).

EMA'nın etkilerinin meydana getirebileceği sonuçların EMA'a olan mesafeye ve etki süresine bağlı olarak değiştiği göz önüne alındığında cep telefonlarının beyine yakın kullanılması nedeniyle yaydığı EMA'nın MSS üzerindeki etkileri de dikkat çekici olmuştur (131-133). Hayvan modelleri üzerinde prenatal ve PN dönemlerde yapılan EMA çalışmaları incelendiğinde, iyonize ve ultraviyole (UV) radyasyona karşı meydana gelen hücresel yanıtlar MSS üzerinde geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olarak kendini göstermektedir (134). Memeli hipokampusunda Dentate girusun (DG) hafıza örüntüsünün ayırımında görev aldığı, ortogonal tanımlamaların oluşumunda aracılık ettiği ve yaşam boyunca nörogenezis merkezi olarak görev aldığı varsayımlar arasındadır (135). Gebelik boyunca her gün, günde bir saat süreyle 900 MHz EMA'ya prenatal dönemde maruz kalmış yavruların DG'de meydana getireceği etkilerin postnatal 4. haftada incelendiği bir çalışmada DG'sindeki granüler hücre sayısının anlamlı derecede azaldığı ve hipokampusun bu bölgesindeki nörogenezisin negatif olarak etkilendiği bildirilmiştir (136). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda prenatal dönemdeki EMA maruziyeti sonucunda PN dönemde öğrenme ve motor davranışların etkilendiği (137, 138), duygusal değişimlerin ve bilişsel

bozuklukların (özellikle dikkat bozuklukları) meydana geldiği rapor edilirken (139), EMA'nın kısa süreli maruziyeti sonrasında ise davranışlarda stresin gözlemlendiği ancak davranış değişiklikleri (140), öğrenme sorunları ve anksiyete bulgularının olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (141).

Farklı frekans aralıklarına sahip EMA'ların hücre morfolojisi, çoğalması, apoptozu (142-144), hücre zarının yapısı, fonksiyonu (145), DNA kırılması ile ilgili yanıtları uyurabileceği birçok epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda rapor edilmiştir (146, 147). EMA'dan kaynaklanan DNA hasarının fetal kayıp ve gelişimsel malformasyonlara neden olabileceği (148), kanser gelişimini tetikleyebileceği gösterilmiştir (149, 150). Ayrıca EMA dokularda serbest radikalleri artırmasına bağlı olarak oksidatif strese üretilen ROS, DNA'da şeker ve bazlarda lezyonlara, abazik bölgelere, tek ve çift zincir kırıklarına ve DNA-protein çapraz bağlanması gibi mekanizmalar yolu ile oluşan modifikasyonlara neden olur (151). 1.7 GHz'lik EMA'nın günde 80 dk/1 gün süreyle maruziyetinde testis DNA'sında termal denatürasyon profilinde değişim görülmüş, 1.6 GHz'lik EMA'nın günde 100 dk/1 gün süreyle maruziyetinde ise interstisyel hücrelerde değişim olduğu gözlemlenmiştir (152, 153). Yine 9.4 GHz'lik EMA'nın günde 0.03 dk/1 gün süreyle maruziyetinde mutasyonlarda artış gözlemlendiği, 0.019 GHz'lik EMA'nın günde 30 dk/1 gün süreyle akciğer hücrelerinin kromozomlarında anormal değişiklikler ve 9.4 GHz'lik EMA'nın günde 60 dk/10 gün süreyle maruziyetinde sperm hücrelerinde kromozom translokasyonu olduğu saptanmıştır (154-157). Yapılan bir diğer çalışmada EMA'nın hücre iskeletinin organizasyonunu etkileyebileceği, hücrelerde  $Ca^{+2}$  permeabilitesini ve membran yapısını değiştirebildiği ve lokal pH-sıcaklık değişikliklerine neden olabileceği, mikrotübül polimerizasyonunu bozabileceği, hücre sinyal yollarında değişiklik yapabileceği, iyon regülasyonunu değiştirebileceği ve tüm bunların sonucunda hücre döngüsünün ilerlemesini, çoğalmasını ve apoptotik kaskadı etkileyebileceği rapor edilmiştir (158).

## **5. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **5.1. Deneysel Çalışma Planı**

#### **5.1.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği**

Deneysel çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ), Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul onayı alınarak başlandı (Tarih: 23/06/2015; Protokol No:2015/29). Bu çalışma (deney hayvanları, kimyasal malzemeler, araç ve gereçler) KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (Proje No: TDK-2017-5992).

#### **5.1.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı**

Çalışmada kullanılan Spraque Dawley cinsi yavru erkek sıçanlar KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (KTÜCAM) temin edilen erkek ve dişi sıçanların uygun şartlar altında KTÜCAM'da çiftleşmeye bırakılması ile elde edildi. Çiftleşmeye bırakılan dişi sıçanlardan ertesı gün vaginal smear örnekleri alındı ve smear örneklerinde spermatozoon tespit edilen dişi sıçanlar gebeliklerinin 0. gününde kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Gebelik sürelerinin sonunda anne sıçanlardan elde edilen yavrular, postnatal 21. günde anne sütünden kesilerek dişi ve erkek ayrımına tabi tutuldu. Çalışmada kullanılacak yavru erkek sıçanlar rastgele seçildiler, tartıldılar ve çalışmaya 41 adet yavru sıçan ile devam edildi. Deneye dahil edilen tüm sıçanlar deney süresince muhafaza odasında,  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklık,  $50\% \pm 10$  nem ve 12'şer saatlik karanlık ve aydınlık döngüde, tabanlarına odun talaşı serilmiş standart Tip III sıçan kafeslerinde tutuldular (Resim 1). Sıçanlar buldukları muhafaza odasından yine KTÜCAM'da bulunan ve uygulamanın yapılacağı deney odasına yalnızca Sham ve EMA uygulamaları için çıkartıldı ve uygulama sonunda tekrar muhafaza odasına alındı. Deney süresi boyunca tüm sıçanlar yeme ve suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlanarak standart sıçan yemi (Bayramoğlu Yem ve Un Sanayi Tic. A.Ş., Erzurum, Turkey) ve musluk suyu ile beslendi. Deney süresi boyunca sıçanlara standart yem ve su dışında herhangi bir içecek ya da yiyecek maddesi verilmedi. Sıçanların bakımları, deney prosedürüne ait uygulamaları ve sakrifiye edilerek deneyin sonlandırılması KTÜCAM'da gerçekleştirildi.



**Resim 1.** Deney süresince sıçanların barındırıldığı Tip III kafesler

### 5.1.3. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Çalışmanın başlangıcında ağırlıkları 180-250 gr arasında değişen ve iki düzenli siklus gösteren dişi Spraque Dawley tipi dişi sıçanlar ile erişkin erkek sıçanlar çiftleşmeye bırakıldı. Ertesi gün vajinal smear ile gebelik tayini yapıldı ve smear örneğinde sperm görüldüğü ilk gün gebeliğin 0. günü kabul edildi. Gebe olan sağlıklı dişi sıçanlar aşağıda belirtildiği gibi 3 gruba ayrıldı;

**1. Grup:** Kontrol grubu gebe sıçanlar (n: 3): Herhangi bir uygulama yapılmadı

**2. Grup:** Sham grubu gebe sıçanlar (n: 3): Bu gruba ait sıçanlar deney süresi boyunca, gebeliğin 0-21. günlerinde, her gün aynı saatlerde (10.00-11.00) 1 saat süreyle EMA kafesi içerisine alındı, ancak sıçanlar kafeste iken EMA sistemi kapalı konumda idi ve sıçanlar herhangi bir EMA etkisine maruz bırakılmadı.

**3. Grup:** EMA grubu gebe sıçanlar (n: 3): Bu gruba ait sıçanlar deney süresi boyunca, gebeliğin 0-21. günlerinde, her gün aynı saatlerde (11.00-12.00) 1 saat süreyle EMA kafesi içerisinde 900 MHz'lik EMA etkisine maruz bırakıldı.

Yeni doğan sıçanlara doğumdan sonra 21 gün süreyle herhangi bir uygulama yapılmadı ve bu süre içerisinde anneleri ile birlikte doğal beslenme sürecine bırakıldı. 21. günde her bir gruptan elde edilen yavru sıçanlar kendi grupları dahilinde dişi ve erkek olmak üzere cinsiyet ayırımına tabi tutuldu ve annelerinden ayrılarak ayrı kafeslere alındı. Çalışmaya yavru erkek sıçanlar ile devam edildi ve yeni gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu (Tablo 4);

**Tablo 4.** Deney grupları

| <b>Gruplar</b>                         | <b>Uygulanan Deney Prosedürü</b>   |
|--|--|
| <b>Kontrol 1 (K1, n=8)</b>             | Kontrol grubu gebe sıçanlardan elde edilen yavru erkek sıçanlar, PN 21. ve 60. günlerde cerrahi insizyon ile siyatik sinirleri açıldı ve elektrofizyolojik ölçümler yapıldı; PN 60. günde sakrifiye edildi |
| <b>Kontrol 2 (K2, n=8)</b>             | Kontrol grubu gebe sıçanlardan elde edilen yavru erkek sıçanlar, PN 21. ve 60. günlerde sadece cerrahi insizyon yapıldı; PN 60. günde sakrifiye edildi   |
| <b>Kontrol 3 (K3, n=8)</b>             | Kontrol grubu gebe sıçanlardan elde edilen yavru erkek sıçanlar, herhangi bir cerrahi ya da elektrofizyolojik uygulama yapılmadı; PN 60. günde sakrifiye edildi  |
| <b>Sham (S, n=8)</b>                   | Sham grubu gebe sıçanlardan elde edilen yavru erkek sıçanlar, PN 21. ve 60. günlerde cerrahi insizyon ile siyatik sinirleri açıldı ve elektrofizyolojik ölçümler yapıldı; PN 60. günde sakrifiye edildi    |
| <b>Elektromanyetik alan (EMA, n=9)</b> | EMA grubu gebe sıçanlardan elde edilen erkek sıçanlar, PN 21. ve 60. günlerde cerrahi insizyon ile siyatik sinirleri açıldı ve elektrofizyolojik ölçümler yapıldı; PN 60. günde sakrifiye edildi           |

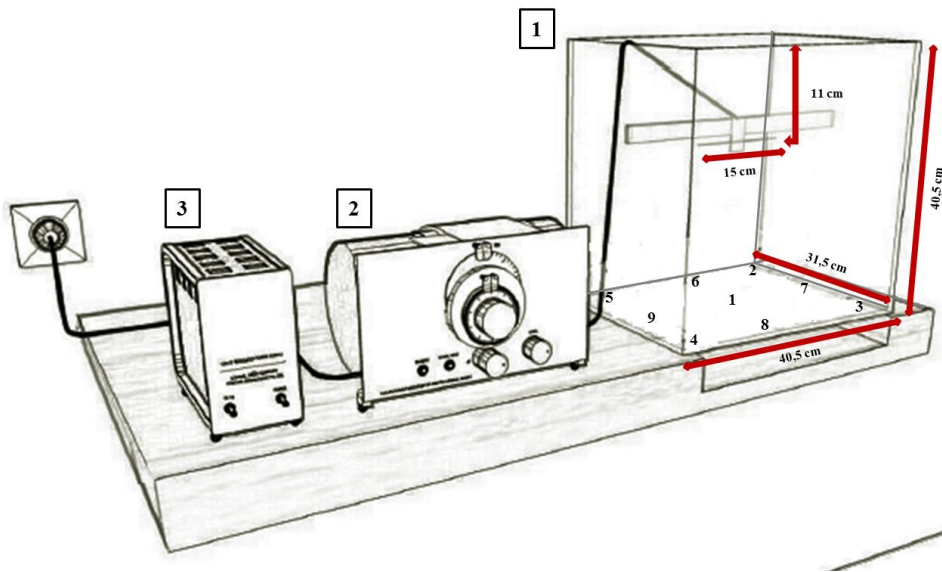
Kontrol grubuna ait yavru erkek sıçanlar elektrofizyolojik testlerin yapılabilmesi amacıyla siyatik sinirlerinin açığa çıkarılması esnasında cerrahi operasyona tabi tutulduklarından dolayı cerrahi operasyonun siyatik sinir dokusu üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığının da gözlemlenebilmesi amacıyla üç gruba ayrıldı.

#### **5.1.4. Deney Düzenineğinin Oluşturulması**

Deney süresince Sham ve EMA uygulamaları, uygulama odası olarak adlandırılan ve sadece Sham ve EMA uygulamaları sırasında kullanılabilmesi amacıyla tahsis edilen, muhafaza odası dışında ayrı bir odada gerçekleştirildi. Deney süresi devam ederken

tahsis edilen bu odada başka herhangi bir çalışmanın gerçekleşmesine olanak verilmedi. Sham ve EMA uygulamaları sıçanların gebeliklerinin 0-21. günleri arasında (0 ve 21. günler de dahil) her gün aynı saatte olacak şekilde gerçekleştirildi. Deney süresi boyunca her gün ilk olarak saat 10.00-11.00 arasında Sham uygulaması gerçekleştirildi. Muhafaza odalarından uygulama odasına getirilen Sham grubuna ait sıçanlar EMA düzeneğinin bir parçası olan ve hayvanların serbest hareketine imkan verecek şekilde özel olarak tasarlanan pleksiglass malzemeden yapılmış kafes (40,5 cm x 31,5 cm x 40,5 cm) içerisine alındı (Şekil 2). Sıçanlar kafeste iken EMA sistemi kapalı konumda idi ve herhangi bir EMA etkisine maruz bırakılmadı. Uygulama sonunda ise tekrar muhafaza odalarına geri götürüldü. EMA uygulaması ise, deney süresi boyunca her gün saat 11.00-12.00 arasında yapıldı ve sıçanlar EMA düzeneğine ait kafes içerisine alınarak 900 MHz'lik EMA etkisine maruz bırakıldı.

Çıkış gücü yaklaşık 300 mW (güç kaynağı, 1267-B Regulated Power Supply, General Radio Company, Concord Massachusetts, USA, Serial No. 903) ve frekansı 900 MHz'e ayarlı bir UHF (Ultra High Frequency) osilatörü (1218-BV, Lockable Oscillator, 900-2000 MHz, General Radio Company, Concord, Massachusetts, USA, Serial No. 1483) 900 MHz frekanslı EMA oluşturulması için kullanıldı. Osilatör çıkışı bir koaksiyel kablo yardımıyla 1 mm çapa sahip bakır bir çubuktan yapılmış yarım-dalgı dipol antenine bağlandı. Anten, pleksiglass kafesin açık yüzeyinden yaklaşık 11 cm içeriye, orta bölgesine yerleştirildi (Şekil 2).



Şekil 2. EMA Etkisi oluşturma düzeneği. 1) EMA Kafesi, 2) Osilatör, 3) Güç Kaynağı

Sham ve EMA uygulamalarına başlanmadan önce, ortamda kontrolsüz ve kaynağı bilinmeyen başka bir EMA etkisinin olup olmadığının test edilebilmesi amacı ile uygulama odasının köşelerinde ve ortasında EMA ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler ve sıçanlar kafesin içindeyken ve kafes boş durumdayken kafesin alt yüzeyinden ve içinden 9 ayrı noktadan 100 kHz-2.5 GHz ölçme aralığına sahip geniş bantlı bir EMA ölçer cihazıyla (C.A 43 Isotropic Electrical Field Intensity Meter, Chauvin Arnoux Group, Paris, France) yapıldı (Resim 2). Kafes boşken ve sıçanlar kafes içindeyken kafesin altından ve kafesin zemininden belirlenen konumlardaki ölçüm sonuçları, şekil 3-8’de verilmiştir. Bu şekillerde ölçüm noktaları dışındaki ara değerler enterpolasyon yapılarak belirlendi. Bu ölçümler, sıçanlar kafes içindeyken ve değilken, kafes içinde sıçanların bulunduğu bölgede elektrik alanının nasıl bir dağılım gösterebileceğini belirlemek amacıyla yapılmıştır.



**Resim 2.** Geniş bantlı EMA ölçme cihazı

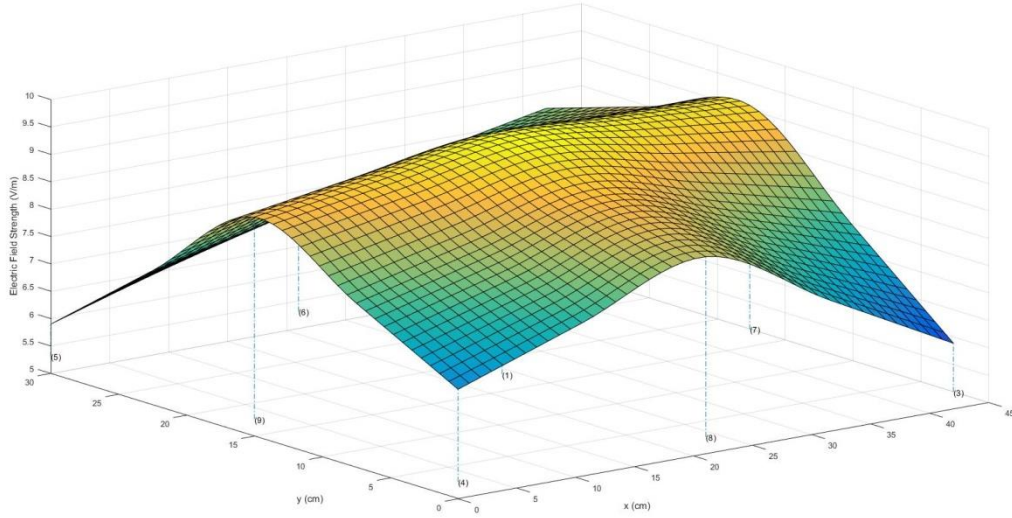
EMA uygulamasının başlangıcında, bitiminde; kafes içinden ve kafes altından yapılan ölçüm değerlerinin ortalamasını gösteren sonuçlar Tablo 5’de gösterilmiştir.



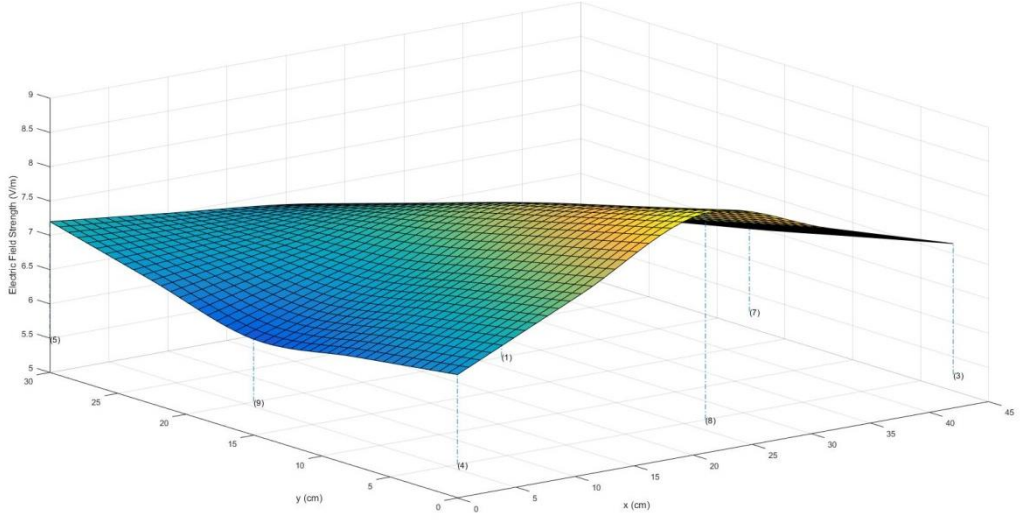
**Tablo 5.** EMA uygulamasının başlangıcı ve bitişinde, kafes içinden ve kafes altından yapılan ölçüm değerleri

| Ortalama Elektrik Alan Değerleri (V/M) |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ölçüm Noktaları                        | BAKİ               | BAKA               | BİKİ               | BİKA               | BBOİ               | BBOA               |
| 1                                      | 9.75               | 7.65               | 9.97               | 7.41               | 9.86               | 7.53               |
| 2                                      | 6.21               | 6.09               | 5.58               | 6.24               | 5.89               | 6.16               |
| 3                                      | 8.54               | 7.40               | 8.21               | 7.69               | 8.37               | 7.55               |
| 4                                      | 7.03               | 6.84               | 7.87               | 6.8                | 7.45               | 6.82               |
| 5                                      | 5.97               | 7.22               | 5.64               | 9.66               | 5.80               | 8.44               |
| 6                                      | 7.30               | 6.84               | 6.65               | 7.34               | 6.97               | 7.09               |
| 7                                      | 9.36               | 6.66               | 9.0                | 6.86               | 9.18               | 6.76               |
| 8                                      | 8.58               | 8.54               | 8.52               | 8.66               | 8.55               | 8.60               |
| 9                                      | 8.96               | 6.36               | 9.18               | 9.98               | 9.07               | 8.17               |
| <b>Ort. ± SS</b>                       | <b>7.96 ± 1.37</b> | <b>7.07 ± 0.74</b> | <b>7.84 ± 1.56</b> | <b>7.85 ± 1.30</b> | <b>7.90 ± 1.45</b> | <b>7.46 ± 0.82</b> |

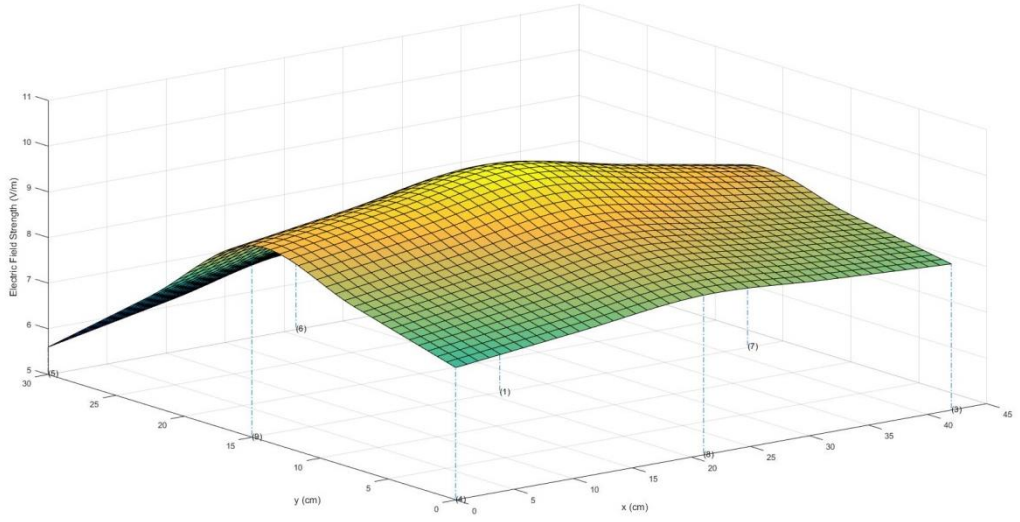
BAKİ: Başlangıç kafes içi değerleri; BAKA: Başlangıç kafes altı değerleri; BİKİ: Bitiş kafes içi değerleri; BİKA: Bitiş kafes altı değerleri; BBOİ: Başlangıç-Bitiş ortalama kafes içi değerleri, BBOA: Başlangıç-Bitiş ortalama kafes altı değerleri



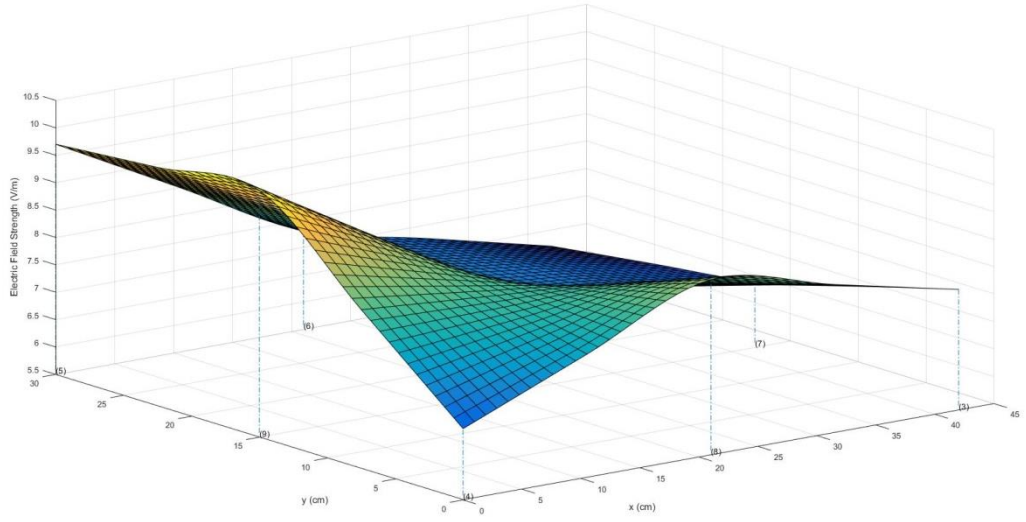
**Şekil 3.** EMA uygulamasının başlangıcında kafes içinden ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı



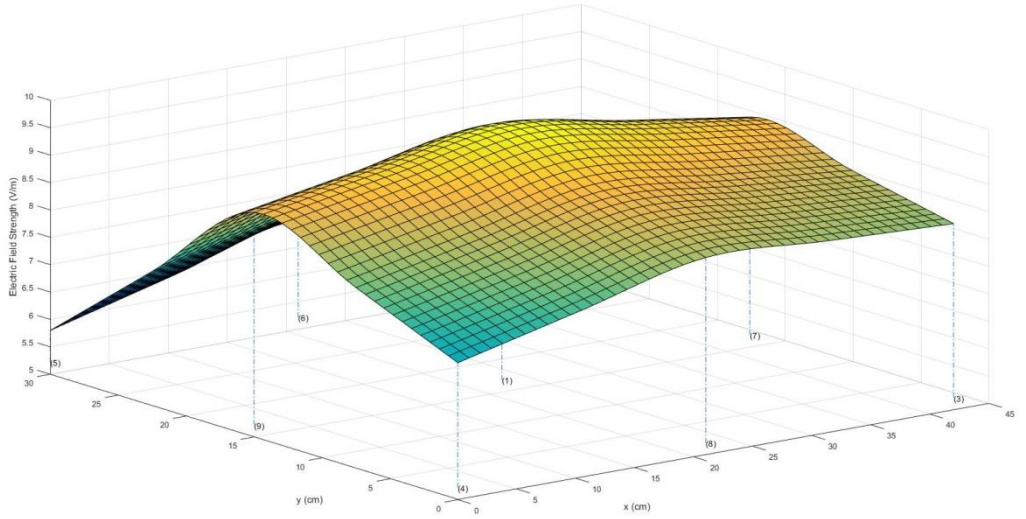
**Şekil 4.** EMA uygulamasının başlangıcında kafes altından ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı



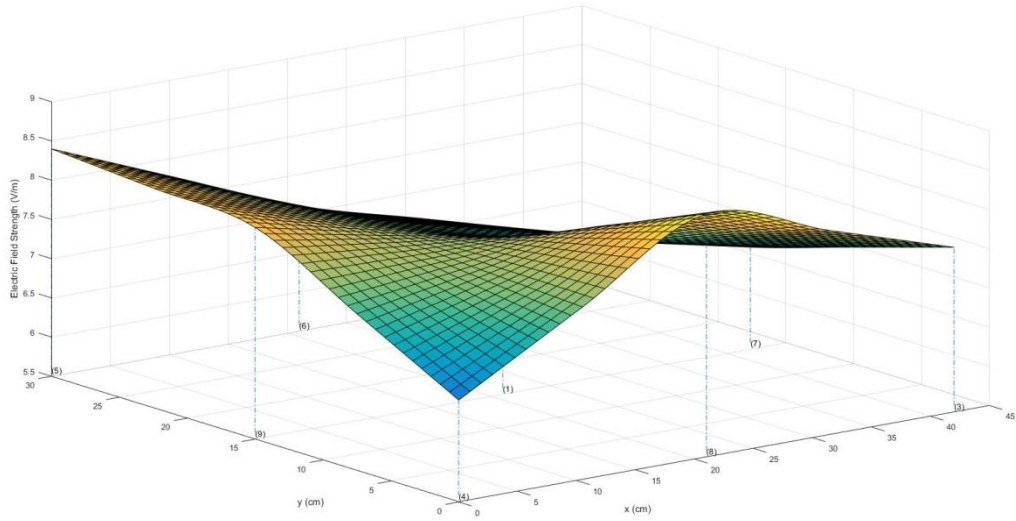
**Şekil 5.** EMA uygulamasının bitişinde kafes içinden ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı



**Şekil 6.** EMA uygulamasının bitişinde kafes altından ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı



**Şekil 7.** EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde, kafes içinden ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı



**Şekil 8.** EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde kafes altından ölçülen değerlerin ortalamasının x-y düzlemindeki dağılımı

Deney süresi boyunca sıçanların vücut ağırlıkları, sıçanlar kafes içerisindeyken yapılan EMA ölçümlerinin başlangıç ve bitiş değerlerinin ortalamaları göz önüne alınarak hesaplanan elektrik alan şiddeti, güç yoğunluğu ve SAR değerleri Tablo 6’da verilmiştir. Hesaplanan verilere göre kafesteki sıçanların 25 gün boyunca maruz kaldıkları 900 MHz EMA sonucunda 7.9 V/m’lik elektrik alan şiddeti ve 0.16 W/m<sup>2</sup>’lik güç yoğunluğuna maruz kaldığı belirlendi.

**Tablo 6.** Sıçanlar kafes içerisindeyken ölçülen başlangıç ve bitiş EMA değerlerinin ortalamaları ile elde edilen elektrik alan şiddeti, güç yoğunluğu ve SAR değerleri

| Tüm vücut ortalaması (25 gün) | SAR (W/kg) | Elektrik alan şiddeti (V/m) | Güç yoğunluğu (W/m <sup>2</sup> ) |
|-------------------------------|------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Küçük sıçanlar</b>         | 0.0173     | 7.9                         | 1.6                               |
| <b>Orta sıçanlar</b>          | 0.0083     | 7.9                         | 1.6                               |
| <b>Büyük sıçanlar</b>         | 0.0059     | 7.9                         | 1.6                               |

Türkiye’de yaşam alanlarında, ICNIRP sınır değerleri esas alınarak hazırlanan GSM 900 ve 1800 MHz sistemleri için belirlenen sınır değerler ile paralellik gösteren çalışmaya ait ölçüm verilerimiz Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Türkiye’de kontrolsüz etkilenme için sınır değerleri

| Frekans               | 900 MHz                        |                             | 1800 MHz                       |                             |
|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                       | Tek bir cihaz için sınır değer | Ortamın toplam sınır değeri | Tek bir cihaz için sınır değer | Ortamın toplam sınır değeri |
| Elektrik Alan şiddeti | 10.23 V/m                      | 41.25 V/m                   | 14.47 V/m                      | 58.34 V/m                   |
| Manyetik Alan şiddeti | 0.027 A/m                      | 0.111 A/m                   | 0.038 A/m                      | 0.157 A/m                   |
| Güç yoğunluğu         | 0.28 W/m <sup>2</sup>          | 4.5 W/m <sup>2</sup>        | 0.56 W/m <sup>2</sup>          | 9.0 W/m <sup>2</sup>        |

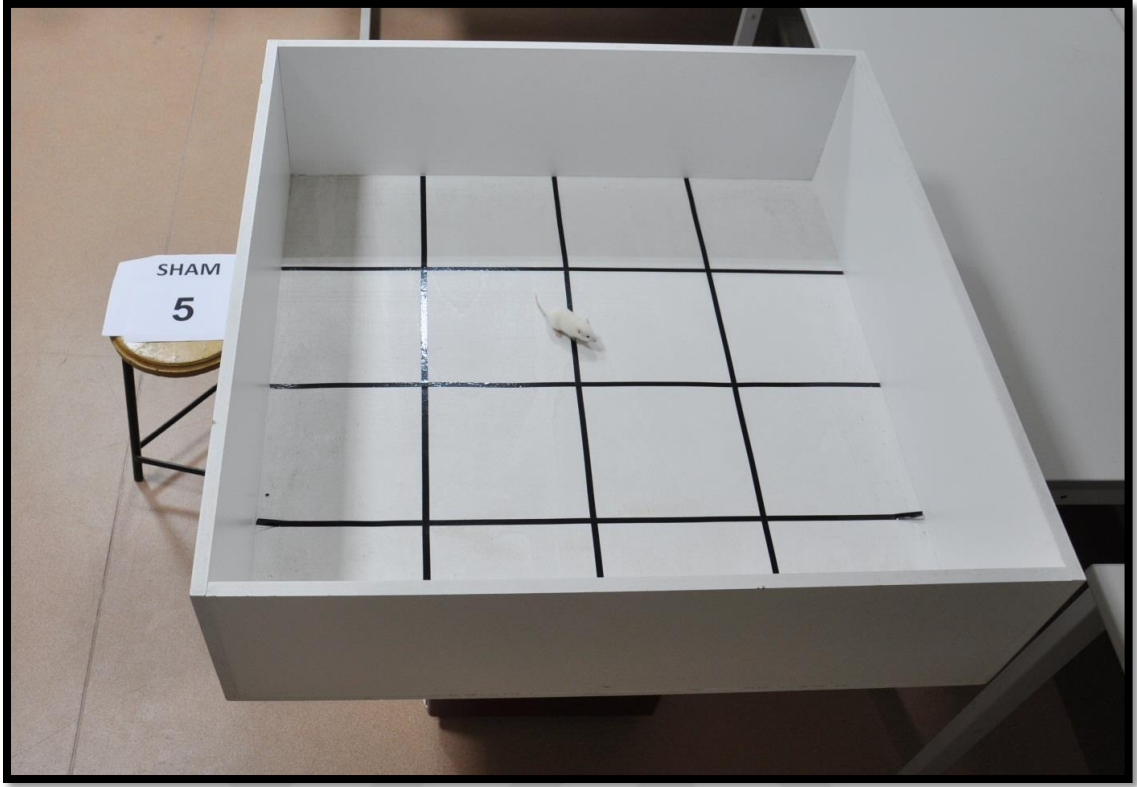
EMA ölçümlerinin yanı sıra sıçanlar kafesteyken kafes içinin ısı ve nem ölçümleri tüm deney süresi boyunca her gün Sham ve EMA uygulamaları esnasında dijital bir ısı ve nem ölçer cihaz ile (YCOM KMN-303, YuYau Shuanghe Electron Instrument Co., Ltd. Zhejing-China) gerçekleştirildi.

#### **5.1.5. Fizyolojik Testler ve Ölçümler**

Fizyolojik testler ve elektrofizyolojik ölçümlerin tamamı KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji ve Deneysel Epilepsi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Sıçanlara deneyin PN 21. ve 60. günlerinde lokomotor aktivitelerini ve anksiyetelerini değerlendirmek için açık alan testi (159), motor koordinasyon ve denge yeteneğini değerlendirmek için ise rotarod testi (160) uygulandı.

##### **5.1.5.1. Açık Alan (Open Field) Testi**

Açık alan düzeneği, ebatları 100 x 100 x 30 cm (en x boy x yükseklik) olan, zemini 16 eşit kareye bölünmüş üstü açık beyaz renkli ahşap malzemeden oluşmaktadır. Deneye başlamadan önce gruplara ait sıçanlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Daha sonra sıçanlar tek tek düzeneğin daha önceden belirlenen bir köşesine bırakılarak, 5 dk süreyle gözlemlendi ve aynı anda kamera kaydı alındı. Sıçanların motor aktivitesini değerlendirmek için kare değiştirme sayısı ve iki ayağının üzerine kalkarak gerçekleştirdiği araştırma davranışı (şahlanma) kaydedildi. Anksiyete bulgusu olarak bu süre içerisindeki defekasyon sayısı ve tımarlanma sayısı not edildi. Bir önceki hayvana ait kokunun daha sonraki hayvanın davranışlarının etkilememesi için her deney hayvanından sonra açık alan düzeneği %20’lik etanol ile temizlendi (161-163) (Resim 3).

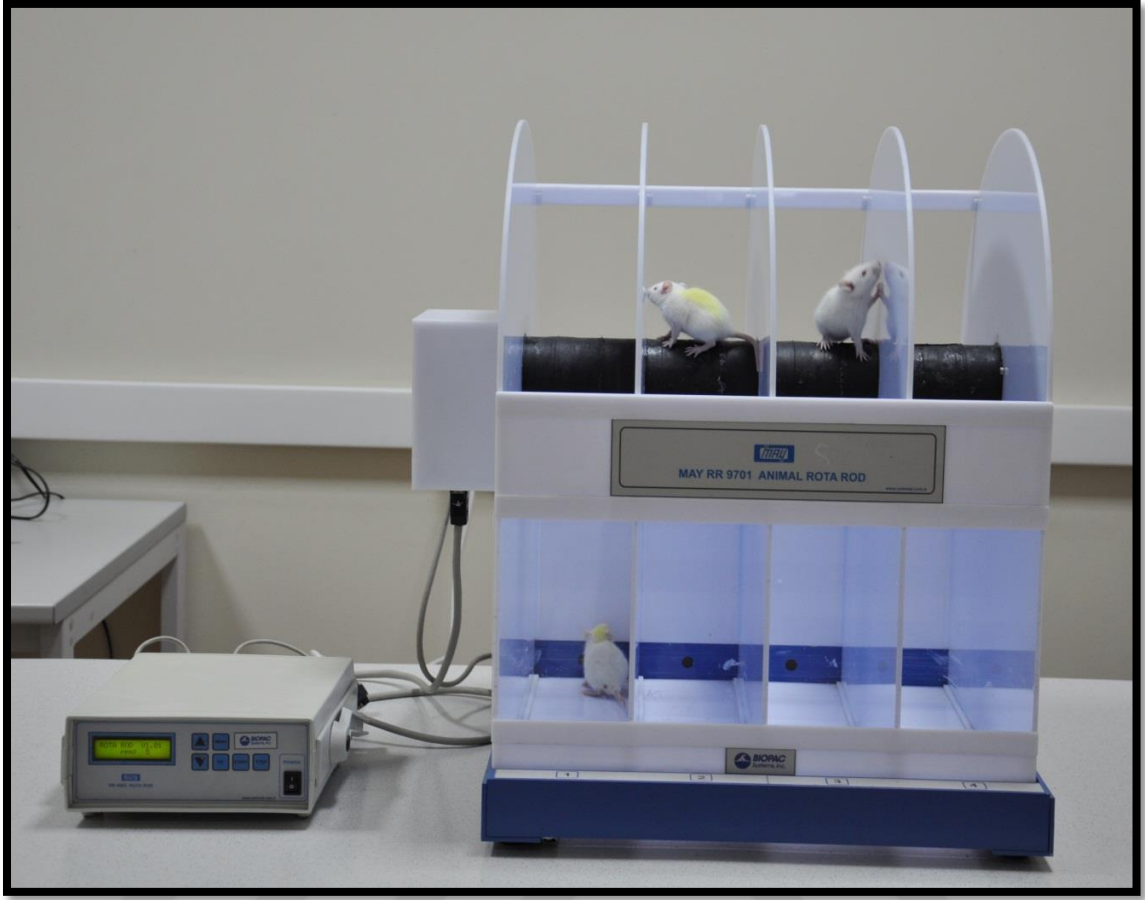


**Resim 3.** Açık alan (open field) test düzeneği

### 5.1.5.2. Rotarod Testi

Deneyde kullanılan Rotarod cihazı (Biopac, May RR 9701 Animal Rota Rod, India), 7,2 mm kalınlığında, dönüş hızı ayarlanabilen bir mil ve aynı mil üzerinde ayrılmış dört bölgeden oluşur. Düzeneğin tabanında ise sıçanın düştüğü anı belirlemeye yarayan kızılötesi ışınlar vardır. Teste başlamadan önce ve sonra gruplara ait sıçanlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Deney, sıçanların düzeneğe ve göreve alışması için yapılan alıştırma aşaması ve performansların değerlendirildiği test aşaması olmak üzere iki aşamada yapıldı. Alıştırma aşamasında sıçanlar 4 rpm hızda 1 dk süreyle mil üzerinde yürütüldü ve bu işlem 10 dk arayla üç kez tekrarlandı. Test aşamasına geçildiğinde ise 5, 10, 15, 20, 25, 30 rpm gibi artan farklı hızlar kullanıldı ve her hızda sıçanın 300 s süreyle mil üzerinden düşmeden yürümesi beklendi. Standart süre dolmadan düşen sıçanların düştüğü andaki süreleri kaydedildi ve sonraki hızda deneye tekrar alındı. Standart süre içinde düşmeyen sıçanlar için ise 300 s veri olarak kullanıldı. Testler arasında her sıçan için 5'er dk dinlenme zamanı verildi (160), (Resim 4).

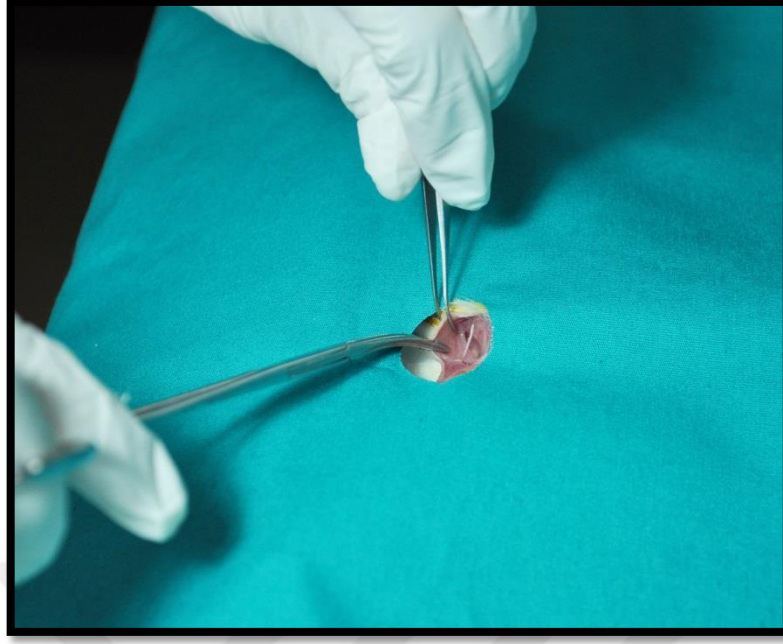




**Resim 4.** Rotarod test düzeneği

### 5.1.5.3. Elektrofizyolojik Ölçümler ve Cerrahi

Deneyin PN 21. gününde sıçanlara uygulanan açık alan ve rotarod testlerinden sonra elektrofizyolojik ölçümlerin yapılabilmesi için; sıçanlar ketamin/ksilazin anestezi altında iken, gluteal ve uyluk bölgeleri traş edildi ve prone pozisyonda ayakları tespit edildi. Povidon iodine ile cerrahi alan temizliği yapıldıktan sonra sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısını izleyecek şekilde oblik gluteal insizyon yapıldı ve cilt kenarları ekarte edilerek biceps femoris kasına ulaşıldı. Biceps femoris kası, femur ve diz eklemi posterior sınırı boyunca künt diseksiyonla açıldı ve kenarları ekarte edilerek siyatik sinir ortaya çıkarıldı. Daha sonra sinir ince uçlu bir diseksiyon makası yardımıyla, siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan sinir dokusuna zarar vermeden serbestleştirildi (Resim 5).

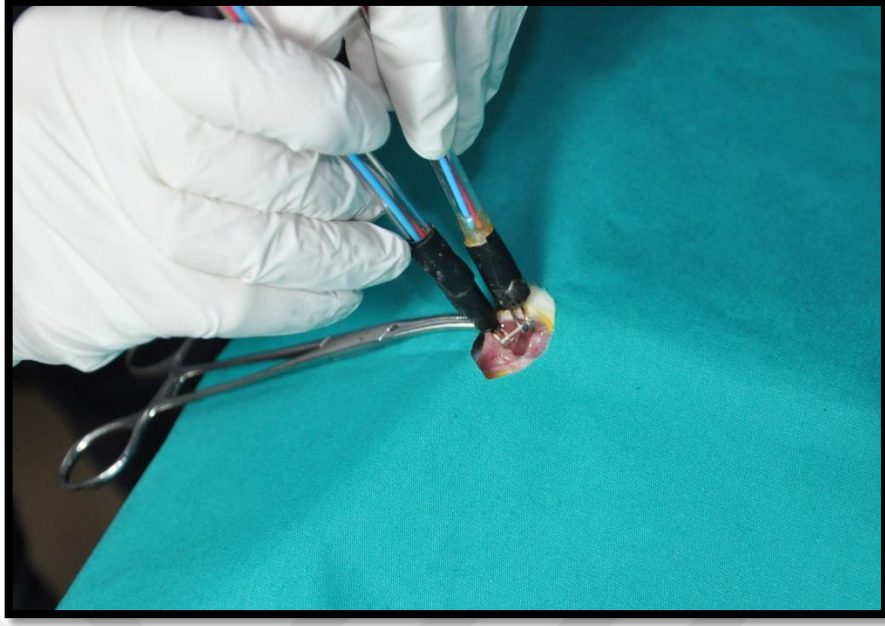


**Resim 5.** Elektrofizyolojik ölçümler için siyatik sinir dokusunun açığa çıkartılması

#### **5.1.5.4. Sinir İleti Hızı ve Amplitud**

Açığa çıkarılan siyatik sinirden iki adet elektrot kullanılarak elektrofizyolojik veri kazanım toplama ünitesi (PowerLab 16/30, AD Instruments, Castle Hill, Australia) yardımı ile bileşik sinir aksiyon potansiyeli kayıtları alındı. Bunun için iki adet bipolar kanca elektrot sağ siyatik siniri uyarmak ve sinir potansiyellerini kaydetmek için kullanıldı. Bipolar uyarıcı elektrot siyatik sinirin proksimal bölgesine, bipolar kaydedici elektrot uyarıcı elektrotun yaklaşık 1 cm distaline yerleştirildi. Bu birinci pozisyonda (A) supramaksimal uyarıcı potansiyeller 6 voltta 1, 8 voltta 1 ve 10 voltta 5 kez PowerLab 16/30 veri toplama sistemine bağlı bir stimülatörden 0.2 ms süresince siyatik sinire iletilerek toplamda 7 ölçüm yapıldı. Uyarıcı ve kaydedici elektrot arasındaki mesafe çok hassas bir şekilde kumpas ile ölçülerek program dosyasına (Scope v3.9.1; AD Instruments) mm cinsinden kaydedildi. Daha sonra kaydedici elektrot siyatik sinirin distaline (popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar) yerleştirildi. Bu ikinci pozisyonda (B) da aynı şekilde 7 ölçüm yapıldı ve aradaki mesafe kumpas ile ölçülerek kaydedildi. Tüm siyatik sinir iletim hızı cevapları bir amplifikatör (Animal BioAmp, AD Instruments, Castle Hill, Australia) ile güçlendirildi ve veri kazanım toplama ünitesi vasıtasıyla bir bilgisayarda monitörize edilerek kaydedildi (164), (Resim 6).





**Resim 6.** Siyatik sinir dokusundan bileşik sinir aksiyon potansiyeli kayıtlarının alınması, sinir ileti hızı ve amplitud ölçümü

Periferik sinir fonsiyonunun temel parametresi olan sinir ileti hızı (NCV), iki elektrot arasındaki mesafenin bileşik aksiyon potansiyelinin (CAP) başlangıcı için geçen zamana bölünmesiyle hesaplandı. CAP genliği zirveden zirveye ölçüldü ve gecikmenin belirlenmesi için, elektriksel stimülasyon 10 defa tekrarlandı ve her sıçan için bir ortalama elde edildi. NCV ölçümlerinin tam ve doğru olarak yapılabilmesi için distal kayıt elektrotlarının yeri değiştirilmeden proksimaldeki stimülasyon elektrodu ilk uyarı ve kayıt işlemlerinden sonra daha distale kaydırılarak yeni bir uyarı ve kayıt işlemi gerçekleştirildi. İlk ölçüme ait yol-zaman değerlerinden ikinci ölçüme ait yol-zaman değerleri çıkarılarak ölçümlere ilişkin hata faktörleri ortadan kaldırıldı. Tüm bu ölçümler yapıldıktan sonra kesi alanı 3/0 ipek dikişlerle kapatıldı (165, 166).

## **5.2. Histolojik Yöntemler**

### **5.2.1. Doku ve Kan Numunelerinin Temini**

Deney süresinin bitiminde (60. gün) elektrofizyolojik testler (açık alan ve rotarod) ve ölçümlerden sonra siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan ayrılan sinir dokusu bistüri yardımı ile proksimal ve distalinden kesilerek çıkarıldı. Ardından dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edilen sıçanlardan

biyokimyasal parametreler için etilen diamin tetra asetik asitli (EDTA) tüplere kan örnekleri toplandı. Siyatik sinir dokuları ise iki eşit parçaya ayrıldı ve yarısı histolojik değerlendirmeler için uygun tespit solüsyonuna, diğer yarısı ise biyokimyasal analizler için eppendorf tüp içerisine alınıp -80 °C’de derin dondurucuda (Ultra Low Temperature Freezer, New Brunswick Scientific, UK) muhafaza edildi.

## **5.2.2. Siyatik Sinir Dokusuna Ait Histopatolojik Preparasyon Yöntemleri**

### **5.2.2.1. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması**

Dokulara uygulanan tüm takip, kesit alma ve boyama işlemleri KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Dokular %10’luk formalin çözeltisinde tespit edildikten sonra aşağıdaki takip aşamalarından geçirildi ve parafin bloklar elde edildi.

- Alkol (%70)..... 1 gün (oda ısısı)
- Alkol (%90)..... 1 gün (oda ısısı)
- Alkol (%96)..... 1 gün (oda ısısı)
- Alkol (%100)..... 1 gün (oda ısısı)
- Alkol (%100)..... 1 saat (oda ısısı)
- Ksilen ..... 5x3 dk (oda ısısı)
- Sıvı parafin ..... 15x3 dk (58 °C’lik etüv)
- Sıvı parafin ..... 2 saat (58 °C’lik etüv)
- Dokular bloklandı.

### **5.2.2.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi**

KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Mikropreperasyon Laboratuvarında bulunan tam otomatik mikrotom (Leica RM 2255, Leica Instruments, Nussloch, Germany) yardımı ile parafin bloklardan lamalar üzerine alınan doku kesitleri tam otomatik doku boyama cihazında (LEICA auto stainer XL, Minnesota, USA) aşağıdaki aşamalardan geçirildi:

- Etüv ..... 1 saat (58 °C)
- Ksilen ..... 5 dk (oda ısısı)

- Ksilen ..... 5 dk (oda ısısı)
- Ksilen ..... 5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%100)..... 5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%96)..... 5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%70)..... 5 dk (oda ısısı)
- Suda yıkama 1 ..... 1 dk (oda ısısı)
- Hematoksilen..... 2 dk (oda ısısı)
- Suda yıkama 2 ..... 5 dk (oda ısısı)
- Asit alkol ..... 1 kez batır-çıkart (oda ısısı)
- Suda yıkama 3 ..... 1 dk (oda ısısı)
- Amonyaklı su ..... 10 s (oda ısısı)
- Suda yıkama 4 ..... 1 dk (oda ısısı)
- Eozin ..... 2 dk (oda ısısı)
- Suda yıkama 5 ..... 1 dk (oda ısısı)
- Alkol (%96)..... 5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%100)..... 5 dk (oda ısısı)
- Ksilen ..... 5 dk (oda ısısı)
- Ksilen ..... 5 dk (oda ısısı)
- Entellan ile kapatıldı.

### 5.2.2.3. Masson-Trichrome Boyama Yöntemi

58°C etüvde 1 saat deparafinizasyonu sağlanan preparatlar Masson-Trichrome boyama kiti (Masson Trichrome Stain Kit-Methyl/Aniline Blue, Atom Scientific LTD Manchester; CAS: RRSK20-100) prosedürüne uygun olarak aşağıdaki aşamalardan geçirildi:

- Weigert Hematoksilen ..... 15 dk (oda ısısı) (Kit içeriğinde yer alan A ve B solüsyonları eşit miktarda karıştırılarak Weigert Iron Heamatoxylin solüsyonu elde edildi)
- Suda yıkama 1 ..... 1 dk (oda ısısı)
- Asit alkol ..... 1 kez batır-çıkar (oda ısısı)
- Suda yıkama 2 ..... 5 dk (oda ısısı)
- Ponceau Fuchsin..... 5 dk (oda ısısı)
- Distile suda yıkama 3 ..... 5 dk (oda ısısı)
- Phosphotungstic asit ..... 15 dk (oda ısısı)
- Methylblue ..... 5 dk (oda ısısı)
- Distile suda yıkama 4 ..... 5 dk (oda ısısı)
- Kurut..... 5 dk (oda ısısı)
- Alkol (% 100)..... 5 dk (oda ısısı)
- Ksilen ..... 5 dk (oda ısısı)
- Entellan ile kapatıldı.

#### 5.2.2.4. Morfometrik Ölçümler İçin Dokuların Hazırlanması ve Takip Prosedürü

Siyatik sinir dokusu örnekleri 2.5% glutaraldehid (Merck, Darmstadt, Germany; CAS: 1.04239.0250) solüsyonu içerisine alınarak tespit edildi (0.4 molar (M) phosphate buffer solution (PBS), pH 7.4). Ardından sinir dokusunun elektron mikroskopik takibinde standart kabul edilen ve özellikle miyelinli aksonları iyi tespit ettiğinden dolayı 1% osmium tetroksit ( $OsO_4$ ) (abcr GmbH&Co.KG Karlsruhe, Germany; CAS: 20816-12-0) ile post-fiksasyona tabi tutuldu. Tüm takip ve blok elde etme aşamaları ise aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

- Glutaraldehit (%2.5)..... >2 saat (+4 0C)
- PBS.....2x10 dk (+4 0C)
- $OsO_4$  (%1) .....1 saat (+4 0C)
- PBS.....10 dk (+4 0C)

- Uranil asetat (%1).....1 saat (+4 0C)
- PBS..... 10 dk (+4 0C)
- Alkol (%30)..... 10 dk (oda ısısı)
- Alkol (%50)..... 10 dk (oda ısısı)
- Alkol (%70)..... 10 dk (oda ısısı)
- Alkol (%96)..... 10 dk (oda ısısı)
- Alkol (%100)..... 10 dk (oda ısısı)
- Propilen oksit..... 2x10 dk (oda ısısı)
- Propilen oksit (+) Epon (1:1) ..... 1-2 saat (oda ısısı)
- Propilen oksit (+) Epon (1:3) ..... 1-2 saat (oda ısısı)
- Epon (saf) ..... 1 saat (oda ısısı)
- Epon (kapsüle gömülür) .....18 saat (+60 0C)

Elde edilen bloklardan ultramiktotom (Reichard Ultracut R, LEICA) ile 500 nm kalınlığında yarı ince kesitler alındı ve aşağıdaki işlemlerden geçirilerek Toluidine blue ile boyandı. Böylece siyatik sinir dokusundan elde edilen tüm yarı ince kesitlerde 5 farklı alanda miyelinli sinir lifi sayısı, miyelin kılıf kalınlığı ve sinir lifi çapı ölçüldü. Dokulara ait tüm histopatolojik ve histomorfometrik analizlerin tamamı, KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı eğitim laboratuvarında bulunan ışık mikroskobu (Olympus BX 51; Olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan) altında Analysis 5 Research software programı (Olympus Soft Imaging Solution, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi.

### 5.3. İmmunohistokimyasal Yöntemler

Siyatik sinir dokusunda apoptozisi değerlendirmek için Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick End Labeling (TUNEL) tekniği kullanılarak Schwann hücrelerinde DNA fragmentasyonları tanımlandı. Nekroz alanları bulunmayan, homojen boyanmış kahverengi nükleuslu TUNEL (+) hücreler apoptotik hücre olarak tanımlandı. TUNEL tekniği için In Situ cell Death Detection Kiti kullanıldı (Roche, Mannheim, Germany) ve üretici firmanın prosedürü referans alındı. Apoptozis

değerlendirmesinde TUNEL tekniği ile boyanan kesitler ışık mikroskop (Olympus, BX51, Japan) altında incelendi ve 400X büyütmede 5 farklı alanda toplam 100 hücre sayılarak apoptotik ve apoptotik olmayan hücre sayısı belirlendi ve AI hesaplandı (AI= TUNEL (+) hücre sayısı / toplam hücre sayısı x 100) (167).

### 5.3.1. TUNEL Boyama Yöntemi

TUNEL boyama için In situ cell death detection kit, POD kiti kullanıldı (11 684 817 910 ROCHE) ve 1 saat 58°C'lik etüvde bekletilen dokular aşağıdaki işlemlerden geçirildi;

- Ksilen ..... 3x5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%100)..... 2x5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%96)..... 2x5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%70)..... 2x5dk (oda ısısı)
- Distile suda yıkama 1 ..... 5 dk (oda ısısı)
- PBS'de yıkama ..... 2x5 dk (oda ısısı)
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%3) ..... 15 dk (oda ısısı)
- Distile suda yıkama 2 ..... 5 dk (oda ısısı)
- PBS'de yıkama ..... 2x5 dk (oda ısısı)
- Large Volume UV (Ultraviyole) block ..... 10 dk (oda ısısı)
- 75 µg Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) ve 50 µl TdT/dUTP karışımı..... 1,5 saat (37 °C etüv, nemli ortam)
- PBS'de yıkama ..... 2x5 dk (oda ısısı)
- 100 µl converter peroksidaz .....30 dk (37 °C etüv)
- PBS'de yıkama ..... 3x5 dk (oda ısısı)
- 100 µl 3,3'-diaminobenzidine including kit (DAB) (Sigma, St Louis, MO, USA)..... 5 dk (karanlıkta oda ısısı)
- Distile suda yıkama 3 ..... 5 dk (oda ısısı)
- H&E ..... 2 dk

- Suda yıkama 4 ..... 5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%70)..... 2x5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%96)..... 2x5 dk (oda ısısı)
- Alkol (%100)..... 2x5dk (oda ısısı)
- Ksilen ..... 2x5 dk (oda ısısı)
- Entellan ile kapatıldı.

## 5.4. Biyokimyasal İşlemler ve Kullanılan Yöntemler

### 5.4.1. Doku Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi

Malondialdehit ölçümü, MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu molekül renginin 532 nm'deki absorbansının ölçülmesi esasına dayanan Mihara ve Uchiyama yöntemi modifiye edilerek gerçekleştirildi (168).

#### 5.4.1.1. Doku MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

**1) Doku homojenizasyon tamponunun** (0.01 M Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS), pH: 7.4) hazırlanması için, içinde yaklaşık 900 ml saf su bulunan beherde 10 adet PBS tableti (Medicano, Cat No: 09-2051-100, Uppsala, Sweden) çözüldü. pH'sı, pH metrede (Hanna Instrument, HI 9321, USA) 7.4'e ayarlanan çözeltinin son hacmi 1 L'ye tamamlandı.

**2) %1'lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> çözeltisi** için 2.94 ml % 85'lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Sigma, 04107, St. Louis, MO, USA) bir miktar saf suya eklendi ve daha sonra çözeltinin son hacmi saf su ile 250 ml'ye tamamlandı.

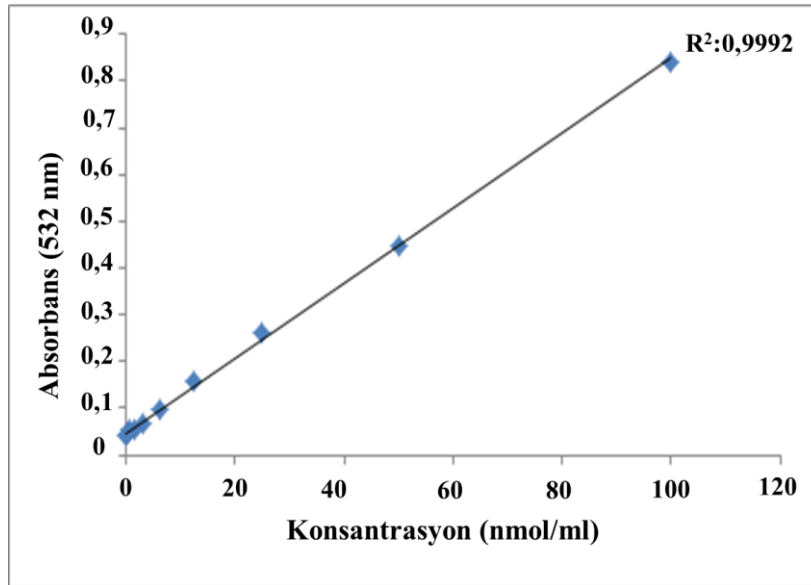
**3) 0.67 g TBA'nın** (Sigma T5500, St. Louis, MO, USA), 50 ml saf su ve 50 ml asetik asit (Sigma, A6283, St. Louis, MO, USA) ile birlikte manyetik bar yardımıyla karıştırılıp çözülmesi ile TBA çözeltisi hazırlandı.

**4) 82.5 µl 1,1,3,3 tetrametoksipropanın** (Sigma, T1642, St. Louis, MO, USA) 0.01 M 50 ml HCl'e (Sigma, 258148, St. Louis, MO, USA) eklenmesi ile elde edilen çözelti 50°C'de 1 saat inkübe edildi. Elde edilen bu ana stok çözeltisinden çeşitli oranlarda dilüsyonlar yapılarak 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78 ve 0.39 nmol/ml'lik standart çözeltiler ve kör hazırlandı.

Alınan dokuların homojenizasyonu için dokular yaklaşık 25'er mg'lık parçalara bölündü. 2 ml fosfat tamponu (PBS, pH:7.4) içerisinde 9500 rpm (4x10s, 40°C)'de Ultra-Turrax homojenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) ile homojenize edilen dokulardan elde edilen homojenatlar 4000 rpm'de 10 dk santrifüjlendi. Elde edilen süpernatantlarda ise MDA ölçümü gerçekleştirildi.

#### 5.4.1.2. Doku MDA Ölçümü

1. 500 µl homojenata 3 ml % 1'lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> eklenerek karıştırıldı.
2. Elde edilen karışıma 1 ml % 0.672'lik TBA eklendikten sonra karışım 60 dk kaynar su banyosunda inkübe edildi.
3. Tüpler oda sıcaklığında soğutulduktan sonra 4000 rpm'de 10 dk santrifüjlendi.
4. Santrifüj sonunda elde edilen süpernatantlardan 200'er µl alınıp 96 kuyucuklu pleytlere yüklendi. Mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 532 nm dalga boyunda okunan standart absorbans sonuçları konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek MDA standart grafiği elde edildi (Şekil 9). Elde edilen bu grafik ile doku MDA miktarları nmol MDA/gram ıslak doku olarak hesaplandı.



Şekil 9. Doku MDA ölçümünde kullanılan standart grafiği



## 5.4.2. Serum MDA Düzeylerinin Belirlenmesi

Yagi tarafından geliştirilen ve lipid peroksidasyon ürünü MDA ile TBA arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı rengin spektrofotometrik olarak tayin edilmesi esasına dayanan Tiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) metodu kullanılarak sıçan serum örneklerinde MDA miktarı ölçümü gerçekleştirildi (169). Tiobarbitürik asit ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddeleri uzaklaştırmak için serum lipidleri proteinle birlikte fosfotungstik asit/sülfirik asit sistemiyle çöktürülerek uzaklaştırılmaktadır.

### 5.4.2.1. Serum MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

1) **0.084 N Sülfirik Asit ( $H_2SO_4$ )** çözeltisi 577  $\mu$ l % 97'lik  $H_2SO_4$ 'nin (Sigma, 320501, St. Louis, MO, USA) hacminin deiyonize su ile 250 ml'ye tamamlanması ile elde edildi.

2) **%10'luk Fosfotungstik Asit ( $H_3(W_3O_{10}) \cdot 4H_2O$ )** çözeltisi ise 5.55 g fosfotungstik asitin (Sigma P4006, St. Louis, MO, USA) 50 ml deiyonize suda çözülmesi ile elde edildi.

### 5.4.2.2. Serum MDA Ölçümü

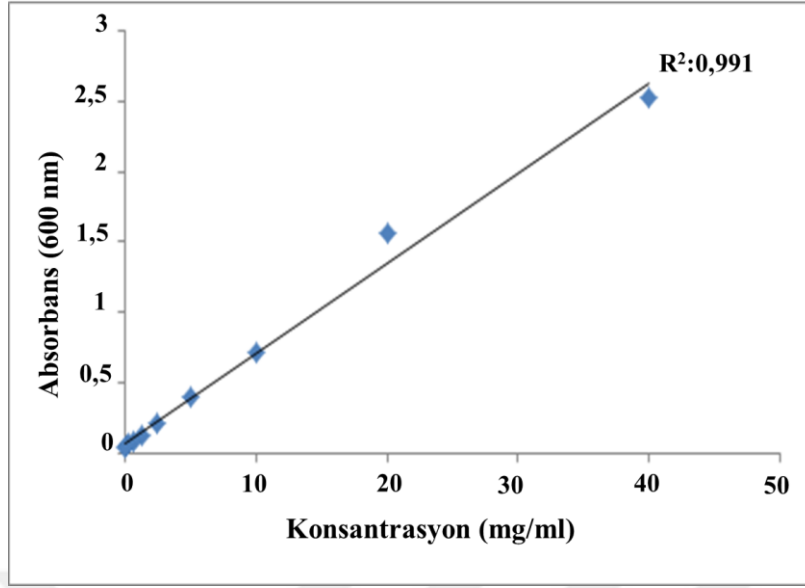
1. Deney tüplerine alınan 150  $\mu$ l serum, 1200  $\mu$ l  $H_2SO_4$  ve 150  $\mu$ l fosfotungstik asit iyice karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dk bekletildi.

2. Elde edilen karışımların 1500 g'de 10 dk santrifüj edilmesinden sonra üst fazlar atıldı.

3. Geriye kalan çökelek kısımları üzerine 2'şer ml saf su eklendi ve yeniden çözününceye kadar vortekslendi.

4. Tüplere 500'er  $\mu$ l TBA eklendi ve 1 saat  $100^\circ C$ 'de inkübe edildi ve tüpler 1000 g'de 10 dk santrifüjlendi.

5. Üstteki berrak kısımlardan 200'er  $\mu$ l alınarak 96 kuyucuklu pleytlere yüklendi. Mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 532 nm dalga boyunda okunan absorbans sonuçları konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi. MDA standart grafiğinden yararlanılarak serum MDA miktarları nmol/ml olarak hesaplandı (Şekil 10).



Şekil 10. Serum MDA ölçümünde kullanılan standart grafiği

#### 5.4.3. 3-Nitrotirozin (3-NT) Seviyesinin Belirlenmesi

Serum ve doku örneklerindeki 3-NT seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda yarışmalı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-0040, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

##### 5.4.3.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

-80°C'de muhafaza edilen serumlar ve homojenizasyon ile elde edilen doku süpernatantları oda sıcaklığına getirildi. Bu arada 3-NT standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı. Her bir kuyucuğa 50'şer µl hem örneklerden hem de standartlardan eklendi. Kör için ayrılan kuyucuğa ise 50 µl dilüent çözeltisinden ilave edildi. Ardından hemen kuyucuklara 50'şer µl biotinlenmiş antikor çözeltisinden eklendi ve pleyt, folyo ile kapatılarak çalkalayıcıda 37°C'de 45 dk inkübasyona bırakıldı. Sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Daha sonra her bir kuyucuğa 100'er µL Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi ve pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak çalkalayıcıda 37°C'de 45 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı.

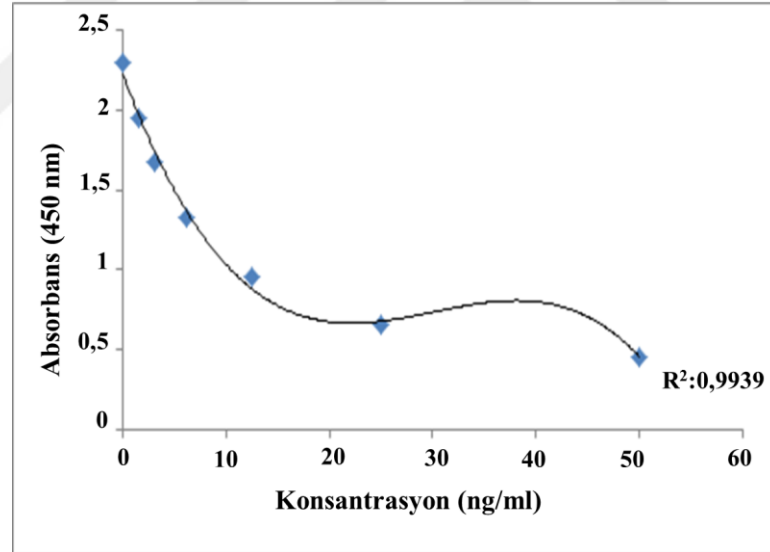
#### 5.4.3.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçümü

1- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar µl eklendi ve 37°C'de çalkalayıcıda 15 dk inkübasyona bırakıldı.

2- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en düşük standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer µl renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.

3- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikroplyet okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.

4- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 11). Örneklerdeki 3-NT seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 5.4 olarak hesaplandı.

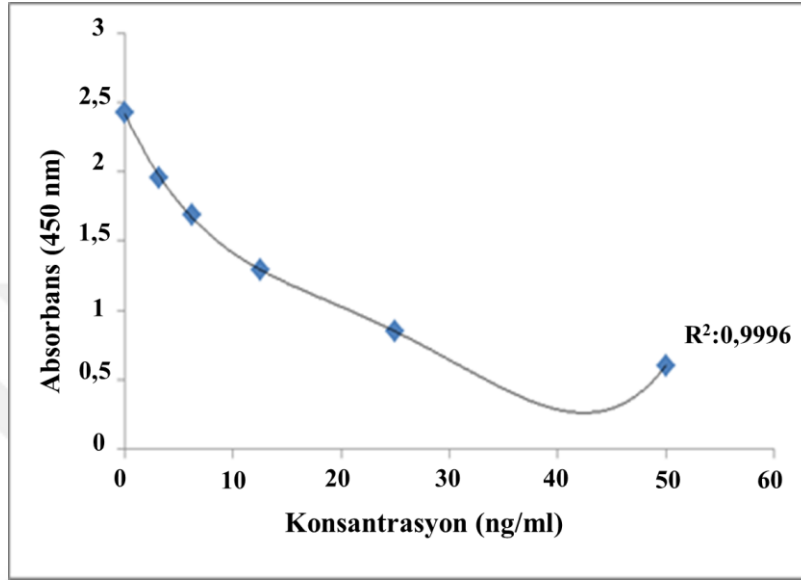


Şekil 11. 3-NT tayininde kullanılan standart grafiği

#### 5.4.4. 8-Hidroksi-Deoksiguanozin (8-OHdG) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum ve doku örneklerindeki 8-OHdG seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda yarışmalı ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-0028, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroplyet okuyucu

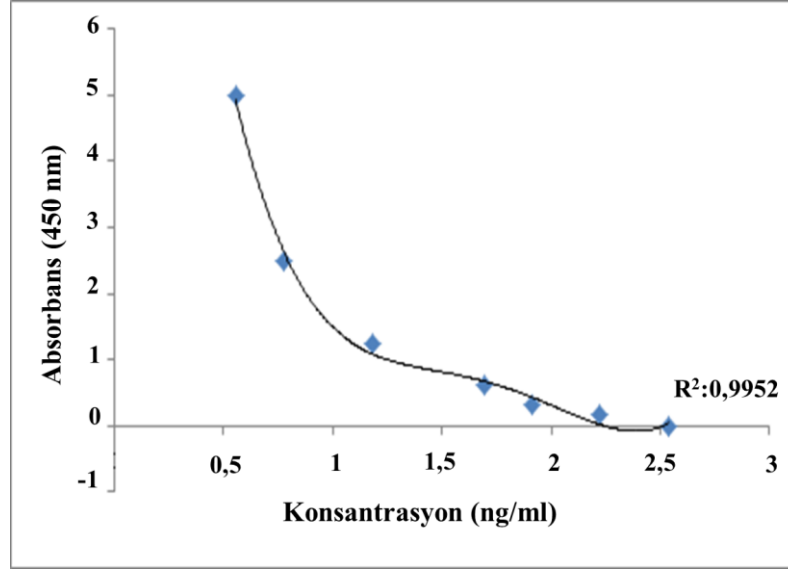
spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 12). Örneklerdeki 8-OHdG seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 6.8 olarak hesaplandı.



Şekil 12. 8-OHdG tayininde kullanılan standart grafiği

#### 5.4.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Seviyelerinin Belirlenmesi

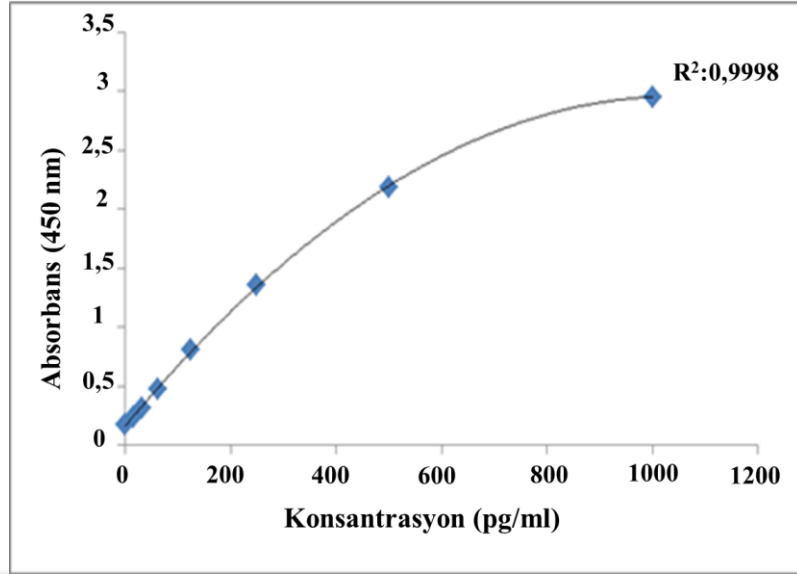
Serum ve doku örneklerindeki SOD seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda yarışmalı ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-R1424, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyokuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 13). Örneklerdeki SOD seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 8.9 olarak hesaplandı.



Şekil 13. SOD tayininde kullanılan standart grafiği

#### 5.4.6. Katalaz (CAT) Seviyelerinin Belirlenmesi

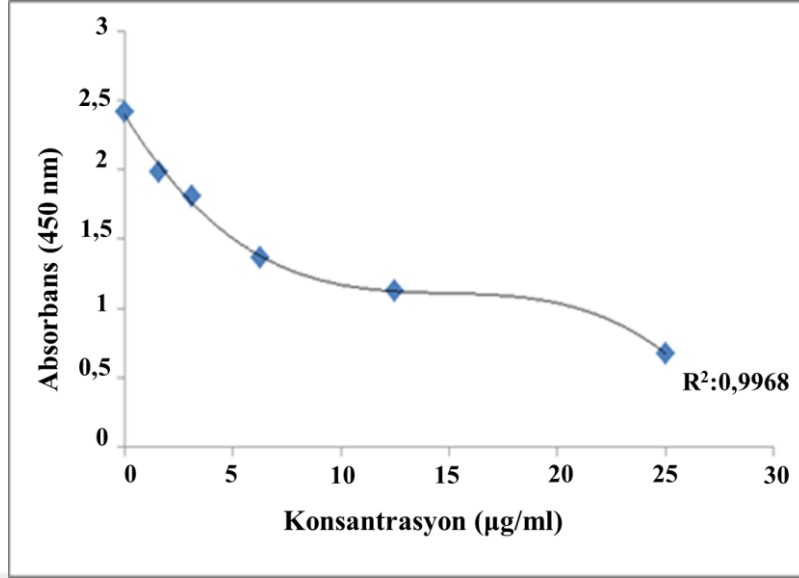
Serum ve doku örneklerindeki CAT seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-R2456, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyet okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 14). Örneklerdeki CAT seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/ml cinsinden verildi. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 4.4 olarak hesaplandı.



Şekil 14. CAT tayininde kullanılan standart grafiği

#### 5.4.7. Glutatyon (GSH) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum ve doku örneklerindeki GSH seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda yarışmalı enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-0026, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyokuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 15). Örneklerdeki GSH seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 5.8 olarak hesaplandı.



Şekil 15. GSH tayininde kullanılan standart grafiği

### 5.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmaya ait tüm histopatolojik (miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapı, sinir lifi sayısı ve apoptotik indeks) ve doku-serum biyokimya analiz verileri (MDA, 3-NT, 8-OHdG, SOD, CAT, GSH) için normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi ( $p>0.05$ ) ve normal dağılım gösterdikleri belirlendi. Bu nedenle, hem kontrol gruplarının kendi içlerindeki hem de kontrol grupları ile Sham ve EMA grupları arasındaki farklılıklar Tek yönlü varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile tespit edildi. Çalışma bulguları ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri olarak ifade edildi. Bulgular  $p<0.05$  önem seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 22.0 V (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.1, SSPS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında gerçekleştirildi.

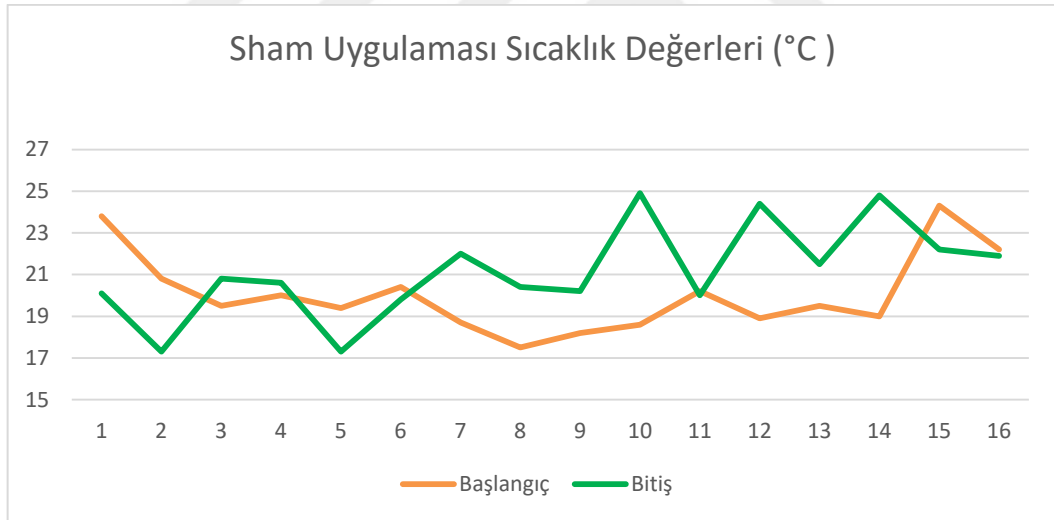
## 6. BULGULAR

### 6.1. Kalitatif Değerlendirmelere Ait Bulgular

Gebelik dönemi ile başlayıp postnatal 60. güne kadar devam eden deney süresince sıçanlar her gün rutin bakım ve beslenme açısından takip edildi. Postnatal 21. güne kadar anneleri ile beslenmeye bırakılan yavru sıçanların takibi ve bakımı o gün gerçekleştirilen cerrahi ve elektrofizyolojik ölçüm işlemlerinden sonra ayrı ayrı kafeslerde gerçekleştirildi. Cerrahi işlem gören hayvanların insizyon yerleri kontrol edildi ve post-op bakımları düzenli olarak gerçekleştirildi. Bu süreç içerisinde sıçanlarda herhangi bir komplikasyon bulgusuna rastlanmadı ve kayıp yaşanmadı.

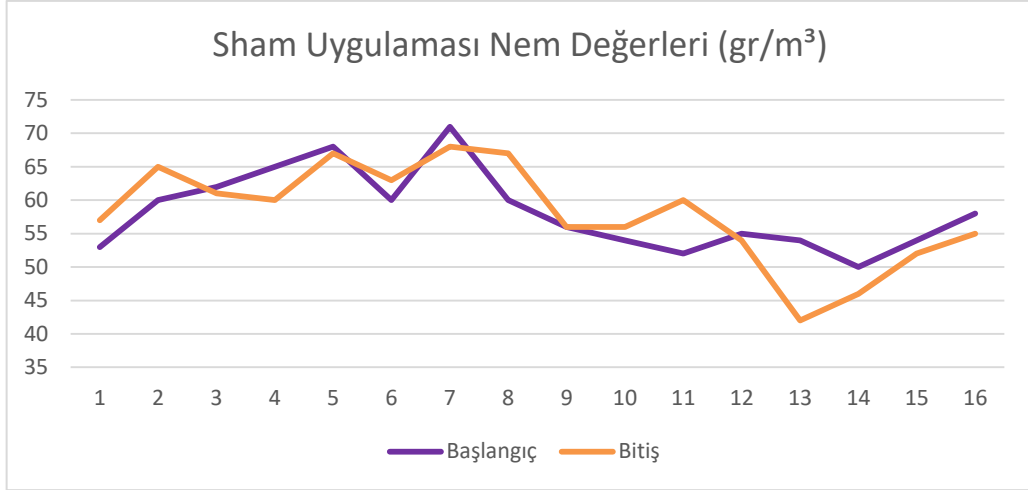
### 6.2. Sham ve EMA Uygulamaları Esnasındaki Sıcaklık ve Nem Bulguları

Sıçanlar kafes içerisindeyken Sham ve EMA uygulamalarının başlangıcında ve bitişinde yapılan ölçümler sonucunda S ile EMA grubunun sıcaklık ve nem değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ) (Şekil 16-19)

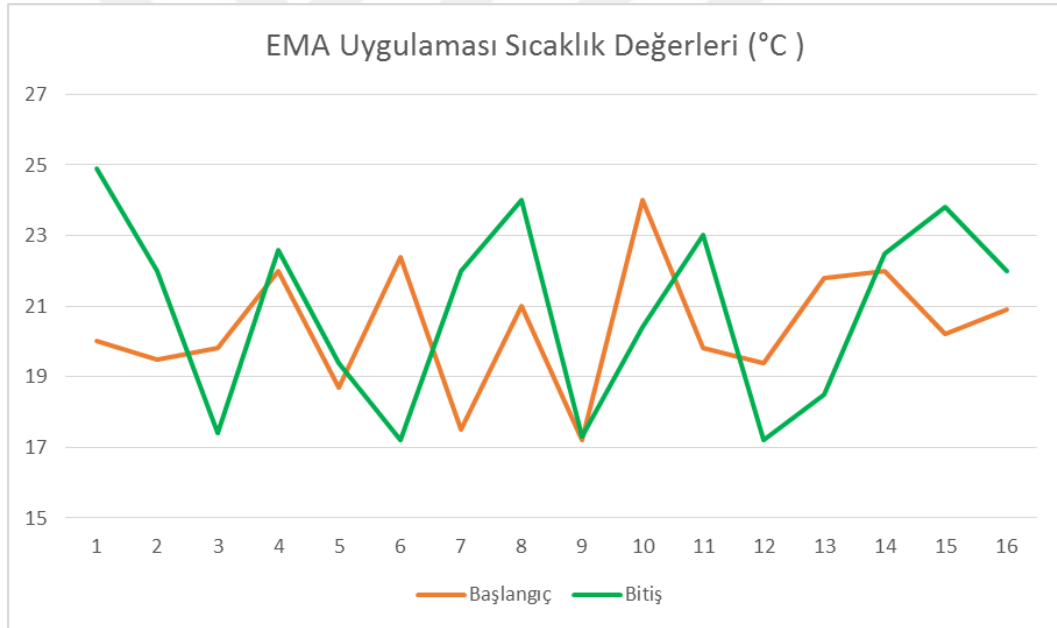


Şekil 16. Sham uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen sıcaklık değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik

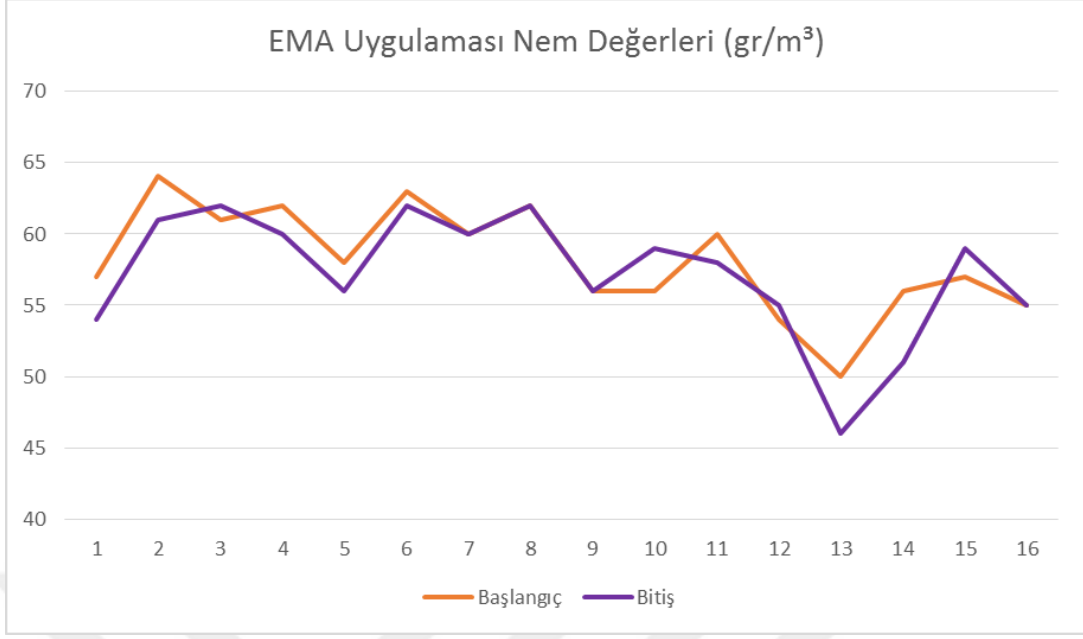




**Şekil 17.** Sham uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen nem değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik



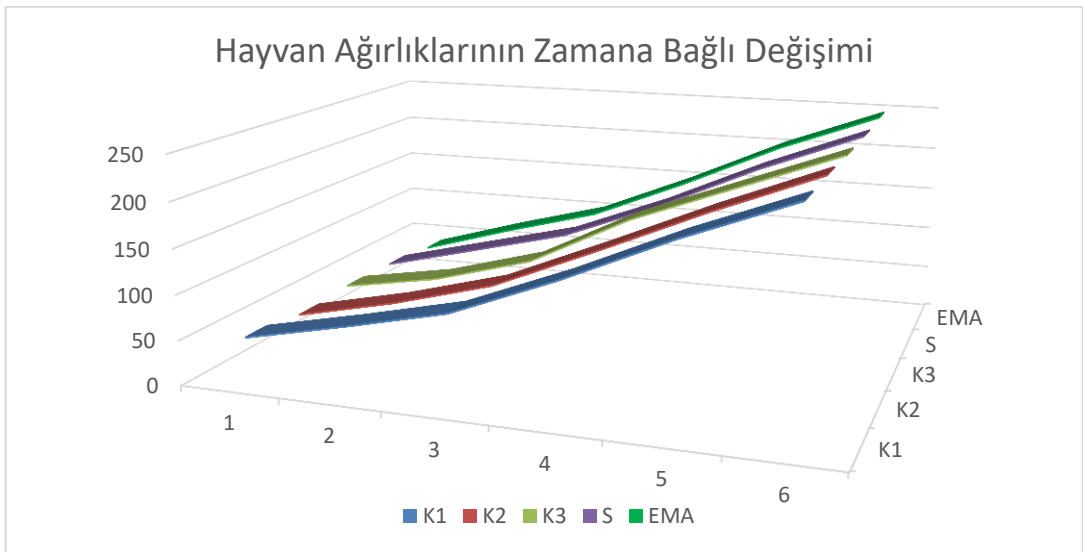
**Şekil 18.** EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen sıcaklık değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik



**Şekil 19.** EMA uygulamasının başlangıcında ve bitişinde ölçülen nem değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik

### 6.3. Sıçan Ağırlıklarına Ait Bulgular

Deneye ait tüm yavru sıçanların ağırlıkları PN 21. günden 60. güne kadar her 5 günde bir tartılarak kaydedildi. Vücut ağırlıklarının geçen bu süre boyunca tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre zamana bağlı ve birbiriyle orantılı olarak arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ) (Şekil 20).

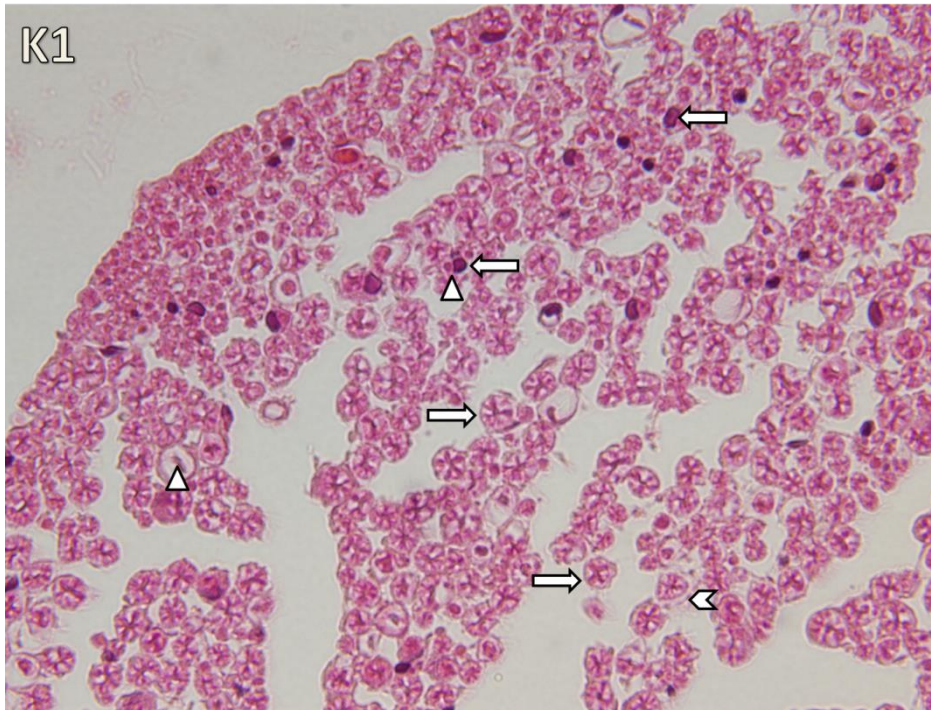


**Şekil 20.** Hayvanların vücut ağırlıklarının zamana bağlı değişimini gösteren grafik

#### 6.4. Siyatik Sinir Dokusunun Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

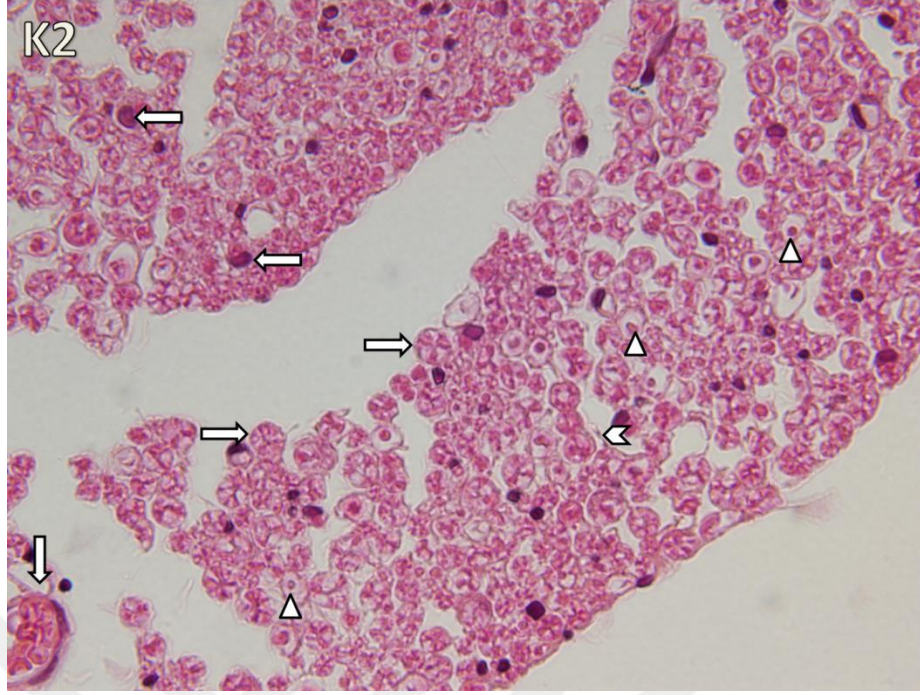
Siyatik sinir dokusunda gerçekleştirilen tüm histopatolojik değerlendirmeler H&E, Masson trikrom ve Toluidin blue (yarı ince kesit) ile boyanarak hazırlanmış kesitlerde gerçekleştirildi.

**Kontrol gruplarına (K1, K2 ve K3)** ait sıçanların siyatik sinir kesitleri ışık mikroskopik olarak incelendiğinde, fasiküler doku bütünlüğünün korunduğu ve fasikülleri en dıştan çevreleyen bağ doku tabakası epinöryumun normal yapıda olduğu görüldü. Ayrıca yer yer epinöryumun içinde vasküler yapılar ve yağ dokusu da izlendi. Sinir dokusunu meydana getiren akson demetlerinin ve bu demetleri çevreleyen bağ dokusu tabakası perinöryumun normal histolojik yapısını koruduğu ve yer yer vasküler yapıları barındırdığı gözlemlendi. Bunlara ek olarak miyelinli sinir liflerinde (aksonlarda), akson ve Schwann hücrelerini kuşatan endonöryum tabakasında herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Aksonları saran Schwann hücreleri, oval ya da yuvarlak çekirdekleri ile ayırt edilirken, aksonlar Schwann hücrelerinin sitoplazmasına gömülü halde ve soluk renkli olarak izlendi. Miyelinli sinir liflerinde aksonu kuşatan miyelin kılıf yapısı ve miyelinli sinir liflerinin aralarında miyelinsiz sinir lifleri de görüldü (Resim 7-18).

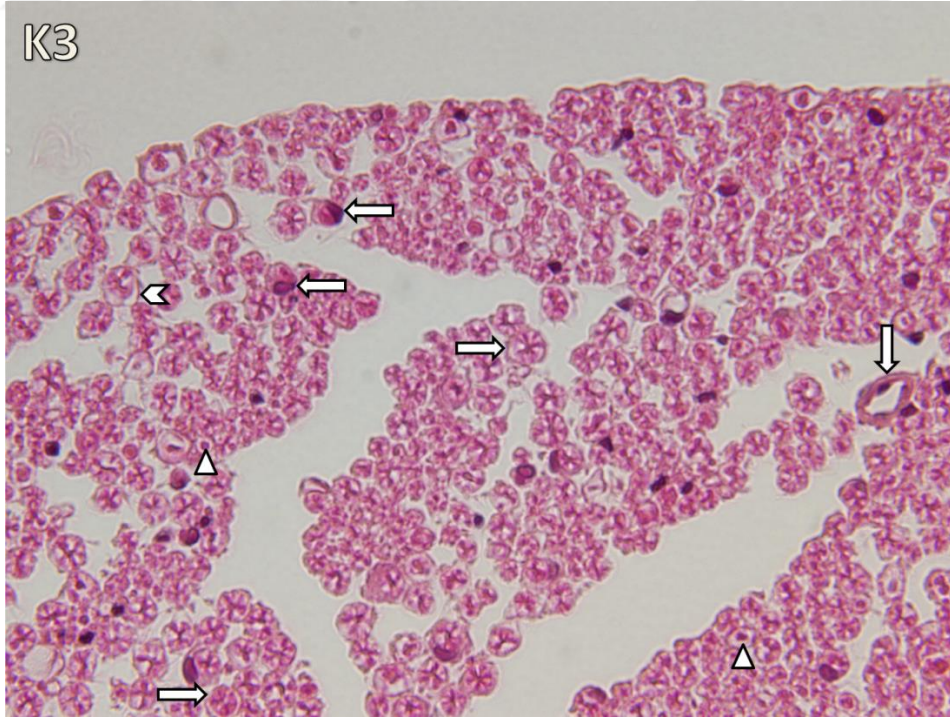


**Resim 7.** K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Endonöryum (köşeli çift ayıraç), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), (H&E, X40).



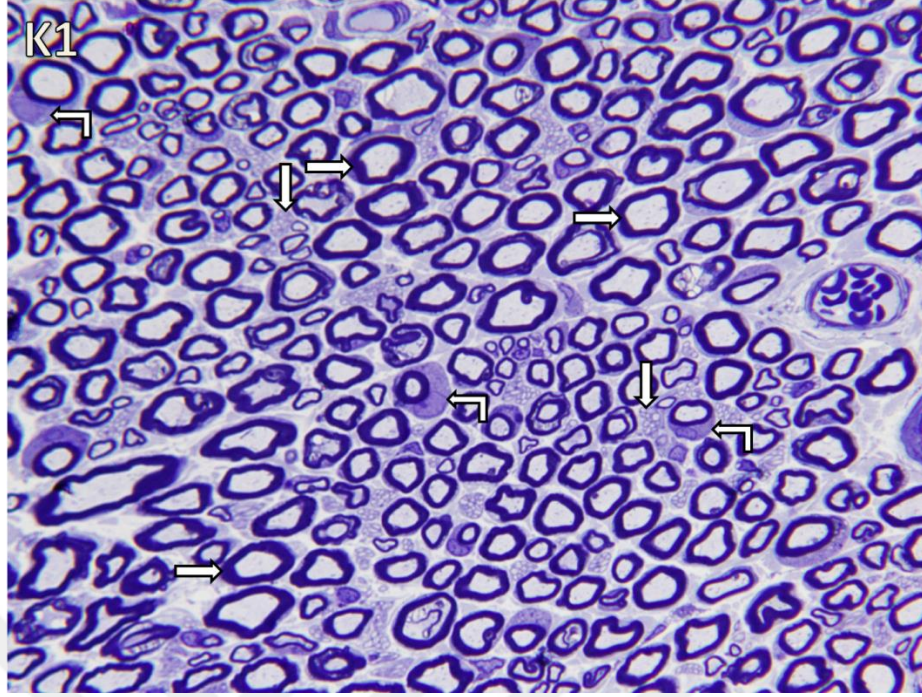


**Resim 8.** K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Endonöryum (köşeli çift ayıraç), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), kan damarı (aşağı ok) (H&E, X40).

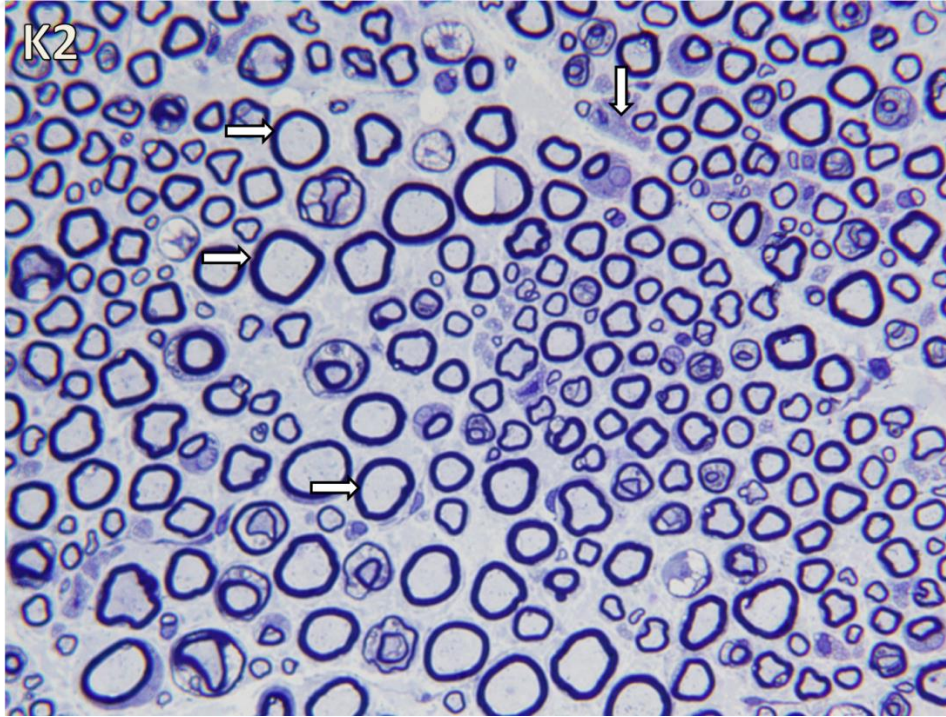


**Resim 9.** K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Endonöryum (köşeli çift ayıraç), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), kan damarı (aşağı ok) (H&E, X40).



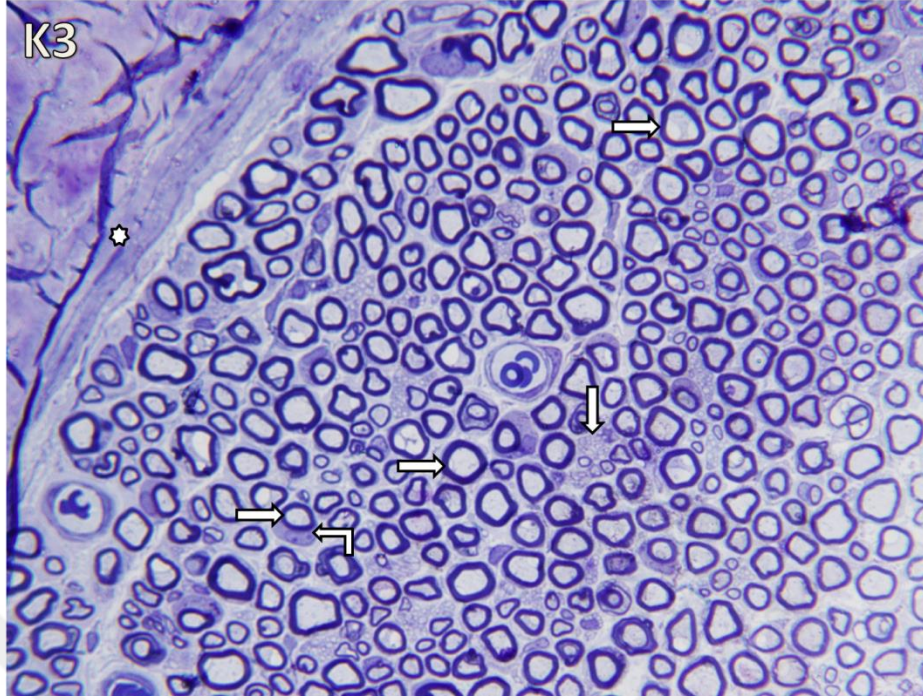


**Resim 10.** K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Miyelinli sinir lifi (sağ ok), miyelinsiz sinir lifleri (aşağı ok), Schwann hücre nükleusu (sola bükülü ok) (Toluidine blue, X100).

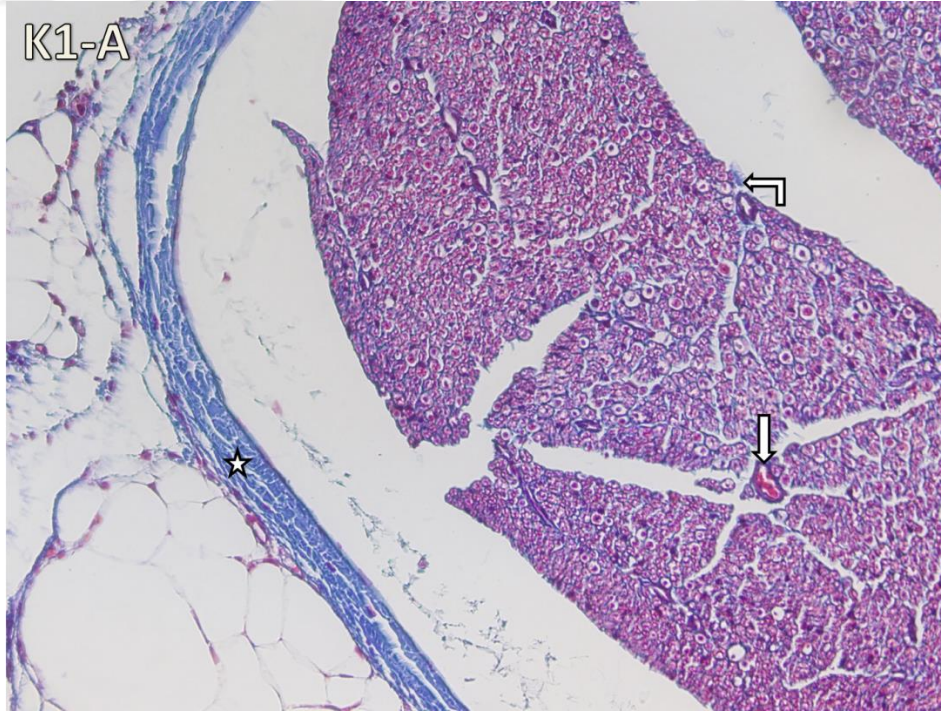


**Resim 11.** K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Miyelinli sinir lifi (sağ ok), miyelinsiz sinir lifleri (aşağı ok) (Toluidine blue, X100).



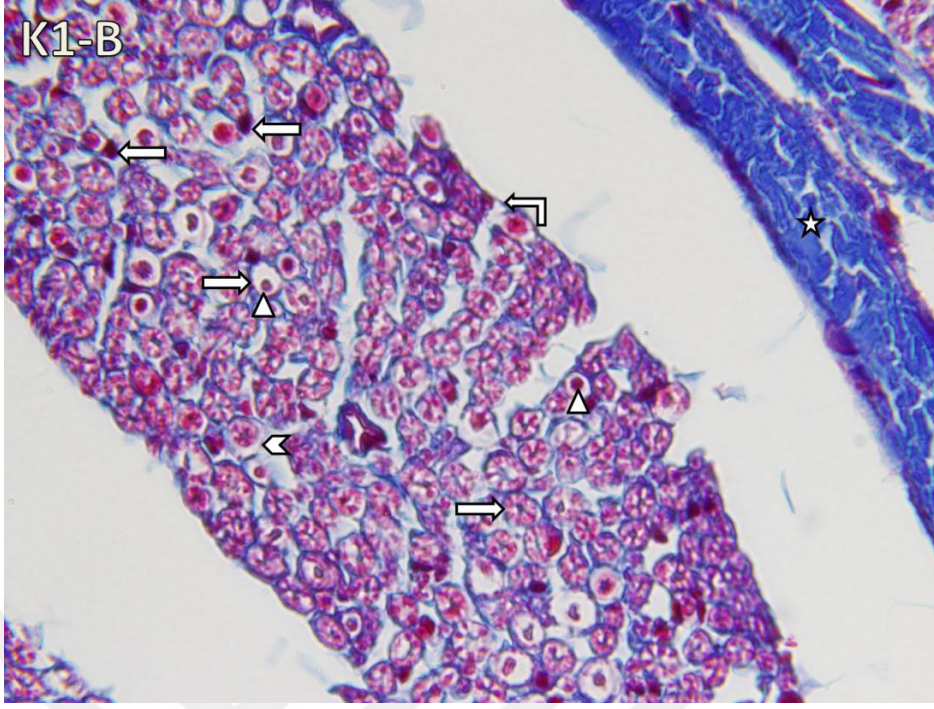


**Resim 12.** K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Epinöryum (7-nokta yıldız), Miyelinli sinir lifi (sağ ok), miyelinsiz sinir lifleri (aşağı ok), Schwann hücre nükleusu (sola bükülü ok) (Toluidine blue, X100).

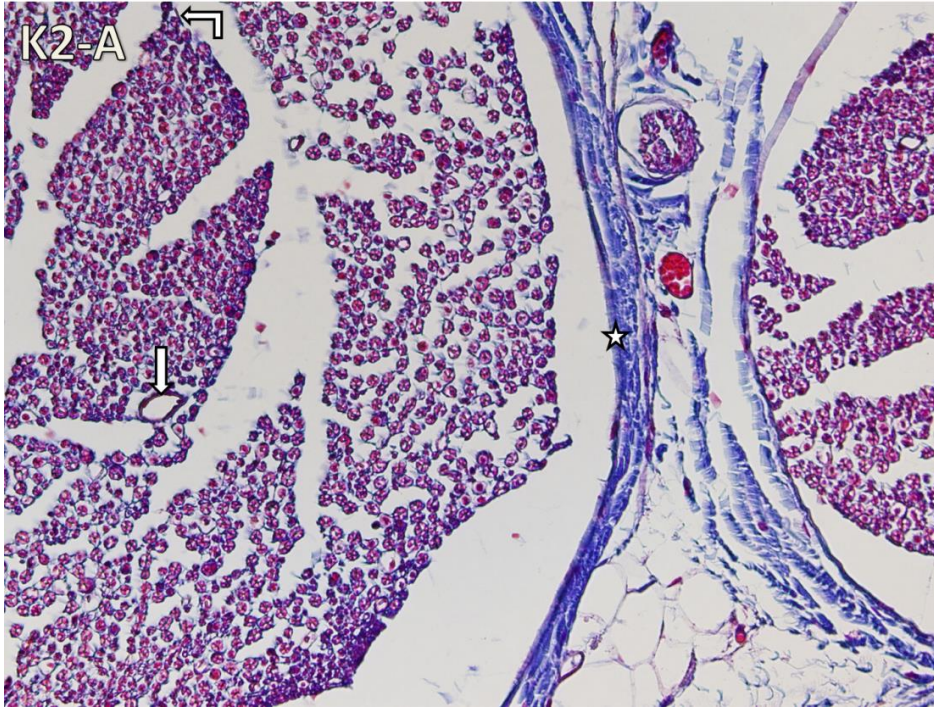


**Resim 13.** K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A). Epinöryum (yıldız), perinöryum (sola bükülü ok), kan damarı (aşağı ok) (Masson Trikrom, X40).



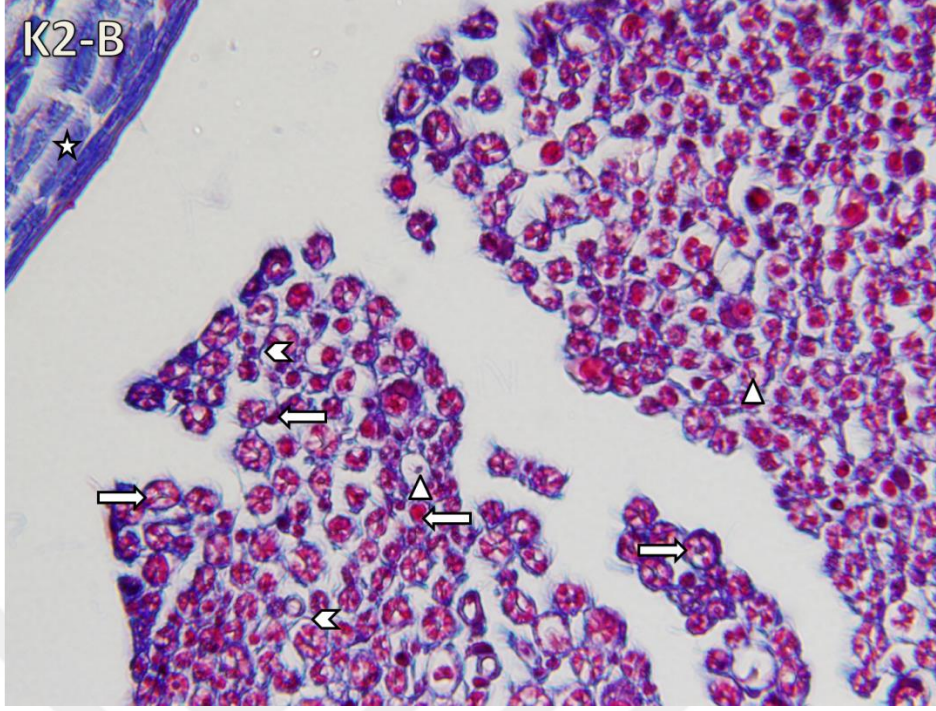


**Resim 14.** K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B). Epinöryum (yıldız), perinöryum (sola bükülü ok), endonöryum (köşeli çift ayıraç), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok) (Masson Trikrom, X100).

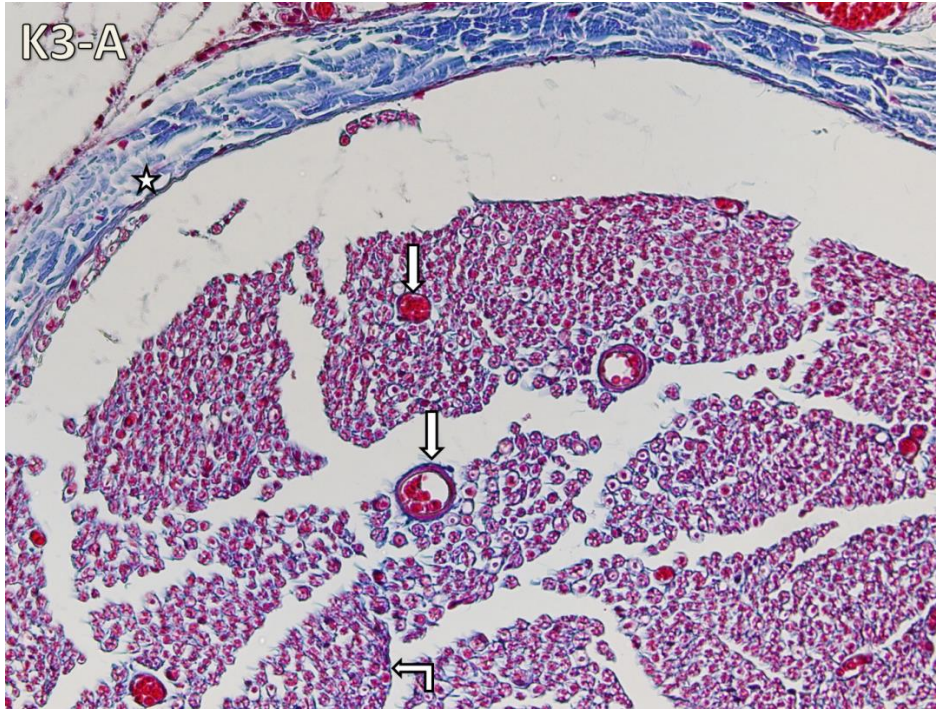


**Resim 15.** K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A). Epinöryum (yıldız), perinöryum (sola bükülü ok), kan damarı (aşağı ok) (Masson Trikrom, X40).



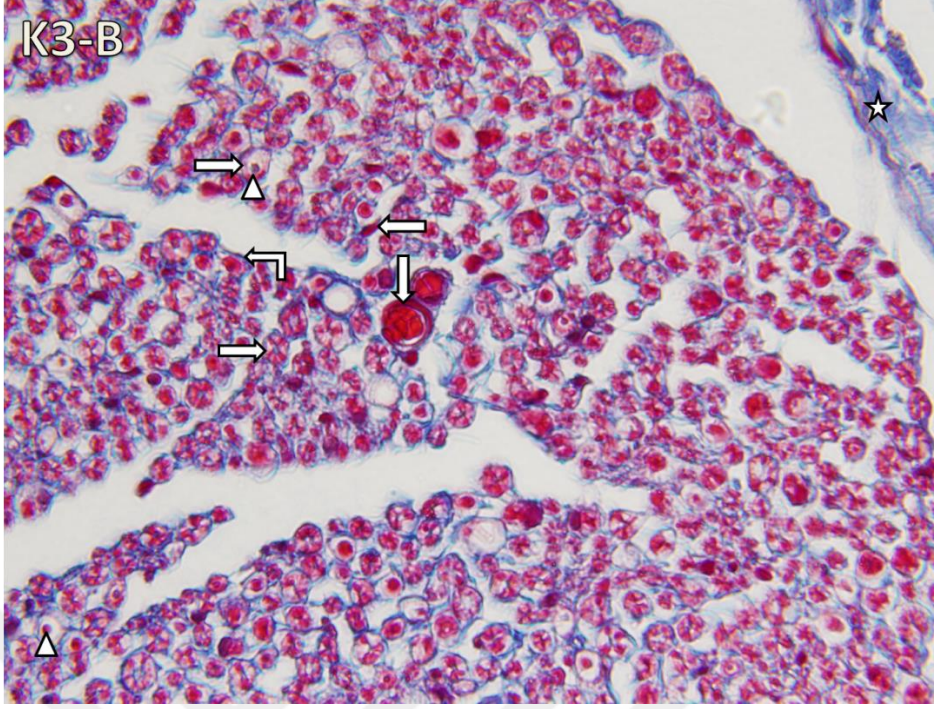


**Resim 16.** K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B). Epinöryum (yıldız), endonöryum (köşeli çift ayıraç), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok) (Masson Trikrom, X100).



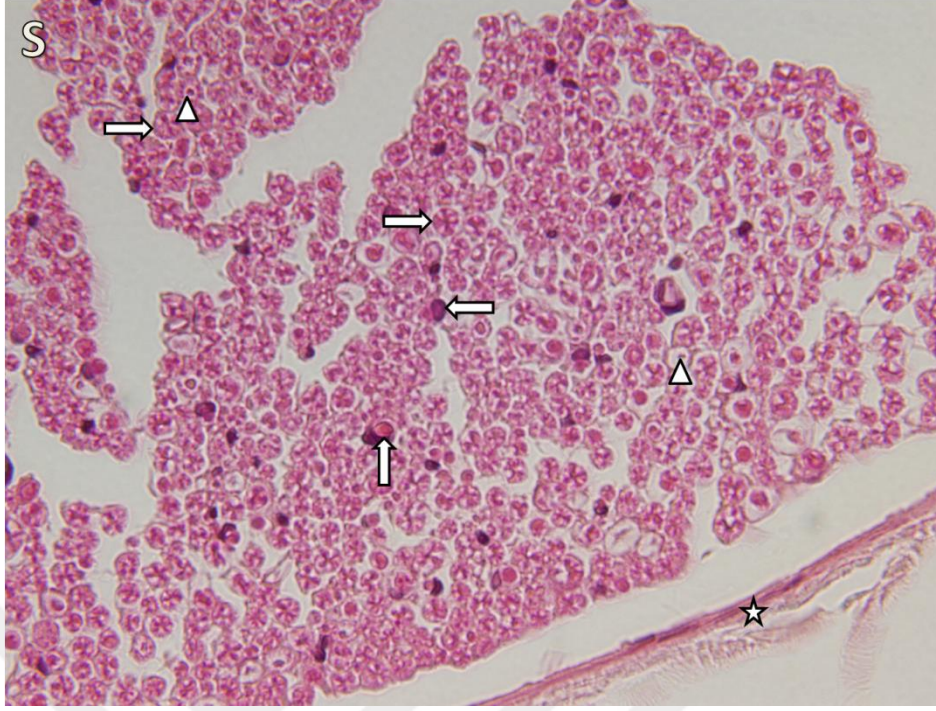
**Resim 17.** K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A). Epinöryum (yıldız), perinöryum (sola bükülü ok), kan damarı (aşağı ok) (Masson Trikrom, X40).



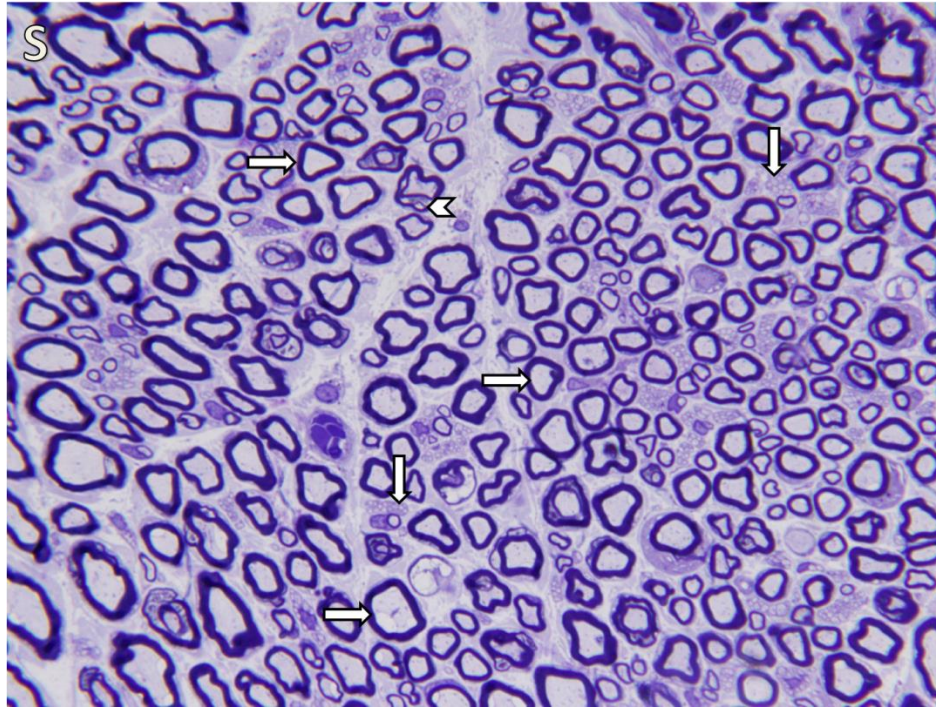


**Resim 18.** K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B). Epinöryum (yıldız), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), kan damarı (aşağı ok) (Masson Trikrom, X100).

**Sham grubuna (S)** ait sıçanların siyatik sinir kesitleri ışık mikroskopik olarak incelendiğinde, siyatik sinir dokusunun kontrol gruplarına benzer bir histolojik yapıya sahip olduğu görüldü. Sinir fasikülünü çevreleyen epinöryumun ve sinir dokusunun bütünlüğünün korunduğu görülürken, aynı zamanda epinöryum içinde yer yer kan damarları ve yağ dokusu izlendi. Epinöryumun hemen altında seyreden ve perinöryum ile kuşatılan sinir lifi demetlerinin normal yapıda olduğu görüldü. Kesitlerin genelinde miyelinli sinir liflerinin, aksonların ve aksonları çevreleyen miyelin kılıfların normal histolojik yapılarının bozulmadığı görüldü. Ancak bazı sinir liflerinin miyelin kılıf bütünlüğünün yer yer bozulduğu ve aksonda hafif dejenerasyon olduğu tespit edildi (Resim 19-22).

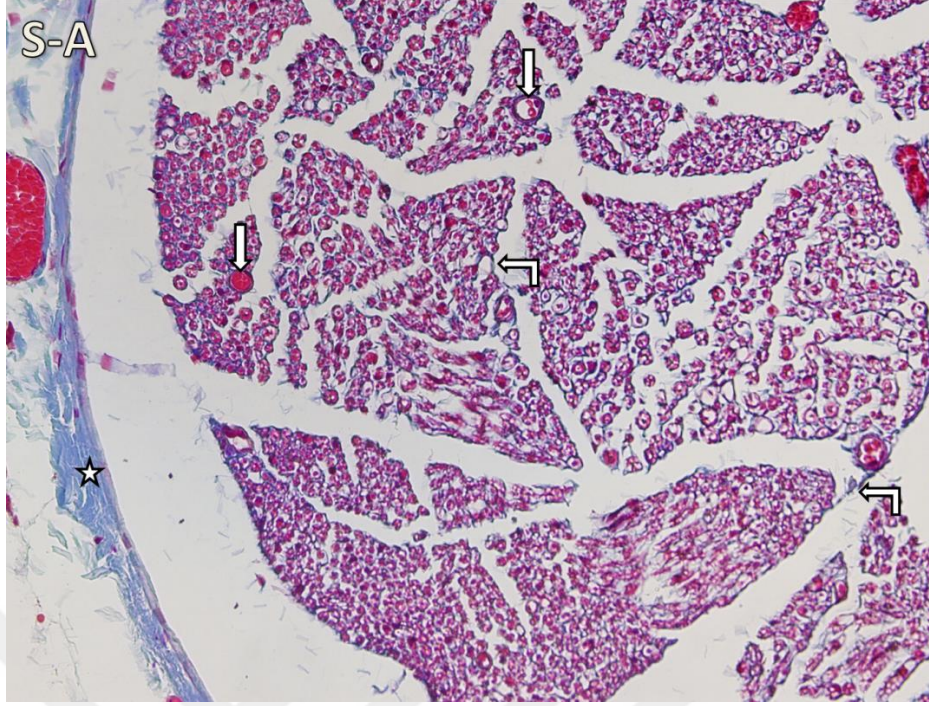


**Resim 19.** S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Epinöryum (yıldız), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), akson şişmesi (yukarı ok) (H&E, X40).

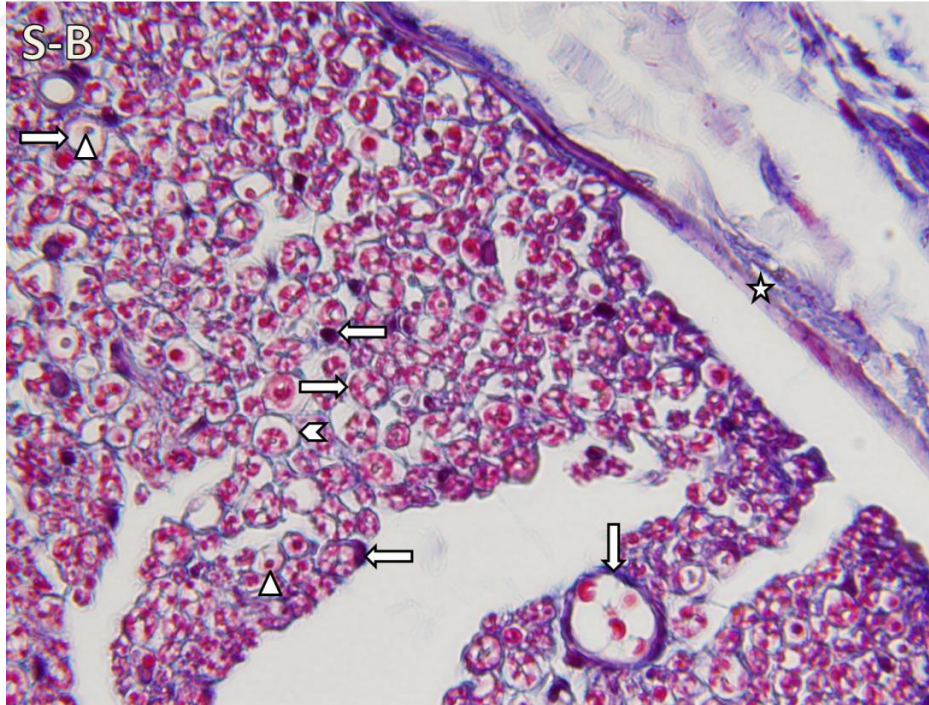


**Resim 20.** S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Miyelinli sinir lifi (sağ ok), miyelinsiz sinir lifleri (aşağı ok), miyelin kılıfın konsantrik lamellerinde ayrılma (köşeli çift ayıraç) (Toluidine blue, X100).



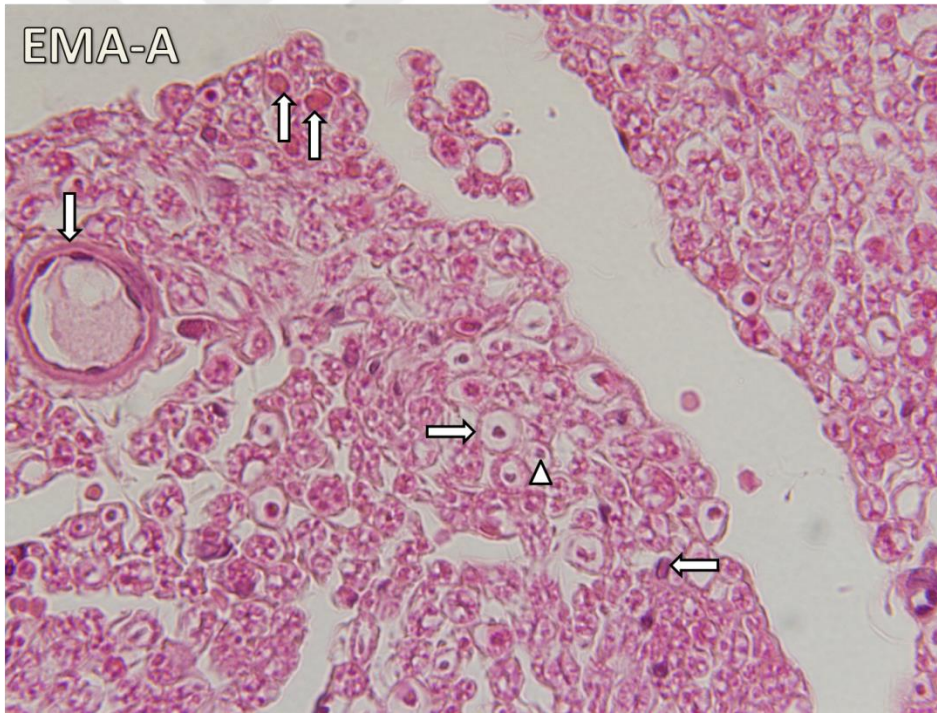


**Resim 21.** S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A). Epinöryum (yıldız), perinöryum (sola bükülü ok), kan damarı (aşağı ok) (Masson Trikrom, X40).



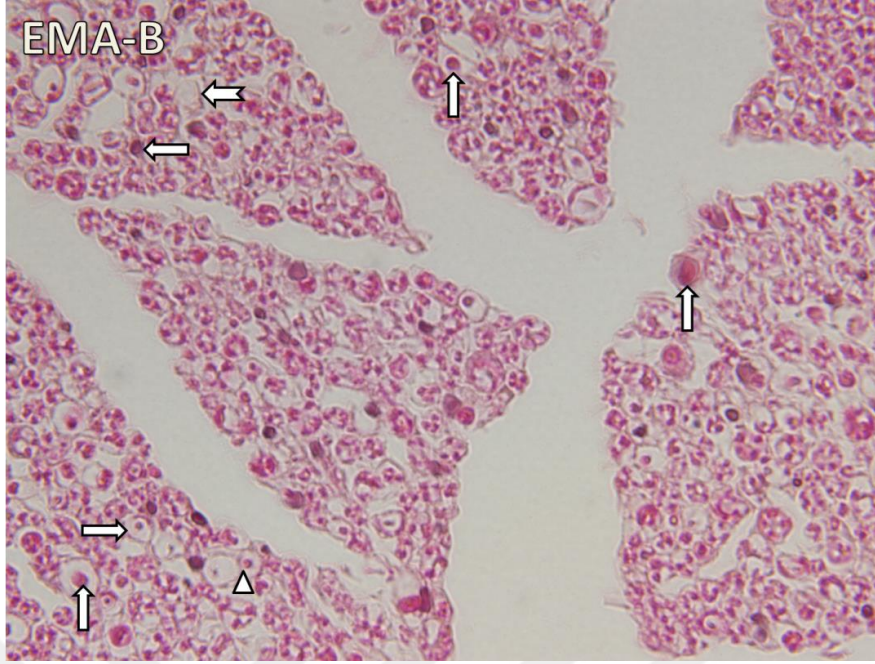
**Resim 22.** S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B). Epinöryum (yıldız), endonöryum (kõşeli çift ayıraç), miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), kan damarı (aşağı ok) (Masson Trikrom, X100).

**Elektromanyetik alan grubuna (EMA)** ait sıçanların siyatik sinir kesitleri ışık mikroskopik olarak incelendiğinde, siyatik sinir dokusunun fasiküler yapısının korunduğu ve epinörium ile çevrili olduğu görüldü. Epinöriumun altında, içerisinde sinir lifi demetlerinin bulunduğu ve perinörium ile çevrili sinir fasikülü ayırt edilirken yer yer perinöriumun bütünlüğünü kaybettiği izlendi. Miyelinli sinir liflerinin büyük bir kısmında akson ve miyelin kılıfta dejenerasyon, miyelin kılıfın konstriktif lameller yapısında disorganizasyon meydana geldiği görüldü. Miyelin kılıfın konstriktif lamellerinin arasındaki ayrılmalar dikkati çekerken, akson ile miyelin kılıf arasında çeşitli büyüklüklerde vakuolizasyon ve ileri derecede miyelin kılıfın akson içerisine doğru invajine olduğu görüldü. Ayrıca miyelin kılıf dejenerasyonunun belirgin olduğu sinir liflerinde, aksonlarda şişme gibi belirgin yapısal değişiklikler izlendi (Resim 23-28).

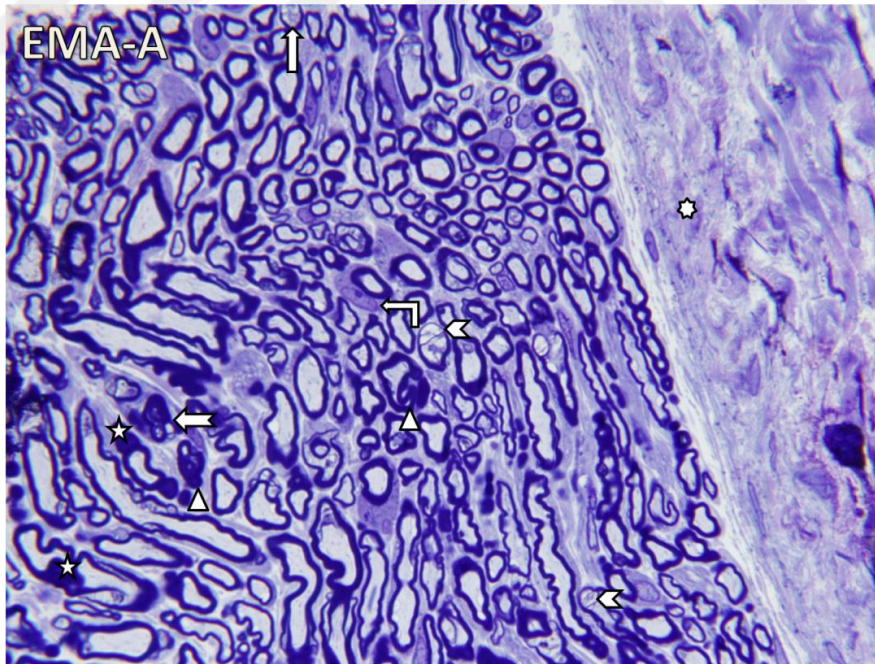


**Resim 23.** EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A). Miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), akson şişmesi (yukarı ok), kan damarı (aşağı ok) (H&E, X40).





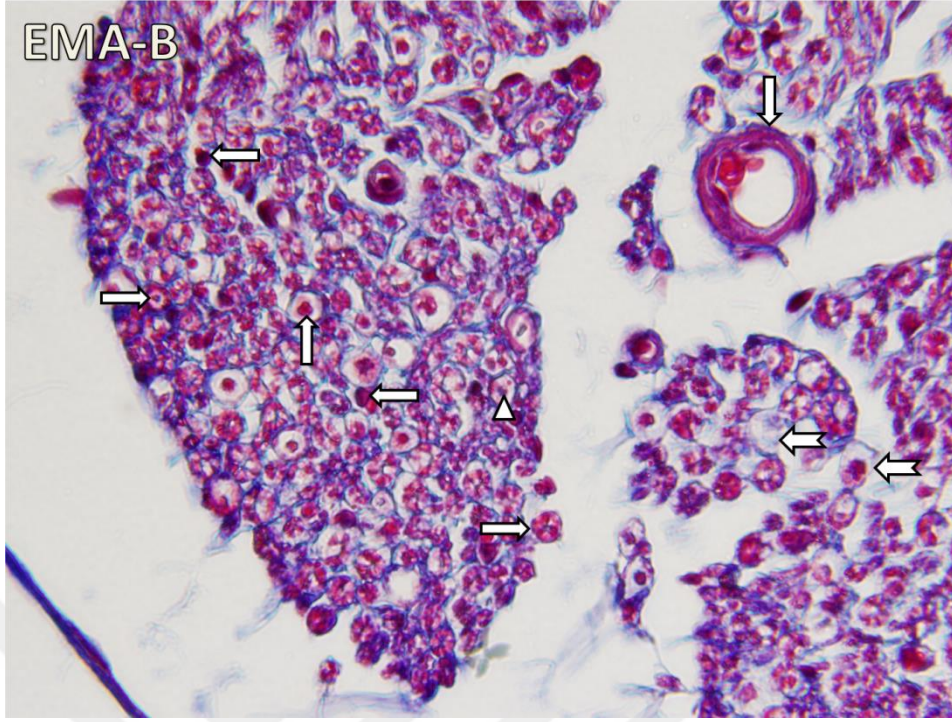
**Resim 24.** EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B). Miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), akson şişmesi (yukarı ok), miyelin kılıf dejenerasyonu (sağ çentikli ok) (H&E, X40).



**Resim 25.** EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A). Epinöryum (7-nokta yıldız), Schwann hücre nükleusu (sola bükülü ok), miyelin kılıf dejenerasyonu (sağ çentikli ok), akson şişmesi (yıldız), akson içerisine doğru invajine olan miyelin kılıf (ok başı), miyelin kılıfın konsantrik lamellar yapısında ayrılma ve disorganizasyon (köşeli çift ayıraç), vakuolizasyon (yukarı ok) (Toluidine blue, X100).







**Resim 28.** EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (B). Miyelinli sinir lifi (sağ ok), akson (ok başı), Schwann hücre nükleusu (sol ok), miyelin kılıf dejenerasyonu (sol çentikli ok), kan damarı (aşağı ok) (Masson Trikrom, X100).

### 6.5. Siyatik Sinir Dokusunun Morfometrik Değerlendirme Bulguları

Tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA ) ait sıçanların siyatik sinir dokusunun yarı ince kesitlerinden elde edilen miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapı ve miyelinli sinir lifi sayısına ait sonuçlar Tablo 8’de verildi. Elde edilen bulgulara göre miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapı ve miyelinli sinir lifi sayısının EMA grubunda, kontrol (K1, K2, K3) ve S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 8.** Tüm deney gruplarına ait miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapı ve miyelinli sinir lifi sayısı bulguları

| Gruplar | Miyelin Kılıf Kalınlığı<br>( $\mu\text{m}$ ) | Sinir Lifi Çapı<br>( $\mu\text{m}$ ) | Miyelinli Sinir Lifi<br>Sayısı |
|---------|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| K1      | $4.23 \pm 0.25^b$                            | $16.73 \pm 0.60^b$                   | $98.33 \pm 8.36^b$             |
| K2      | $4.28 \pm 0.34^b$                            | $16.55 \pm 1.03^b$                   | $99.17 \pm 9.99^b$             |
| K3      | $4.26 \pm 0.20^b$                            | $16.83 \pm 0.59^b$                   | $98.50 \pm 9.54^b$             |
| S       | $4.47 \pm 0.43^b$                            | $16.89 \pm 0.69^b$                   | $99.17 \pm 3.54^b$             |
| EMA     | $2.38 \pm 0.27^a$                            | $12.87 \pm 0.90^a$                   | $73.50 \pm 3.02^a$             |

<sup>a</sup> EMA grubundaki değerler kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı bir şekilde azaldı ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup> Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ).

### 6.6. Siyatik Sinir Dokusunun İmmunohistokimyasal Değerlendirme Bulguları

Tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA ) ait sıçanların siyatik sinir dokularında TUNEL tekniği ile değerlendirilen AI Tablo 9 ve Resim 29-33’de verildi. AI değerlendirmesine göre; AI’in EMA grubunda kontrol (K1, K2, K3) ve S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ( $p<0.05$ ).

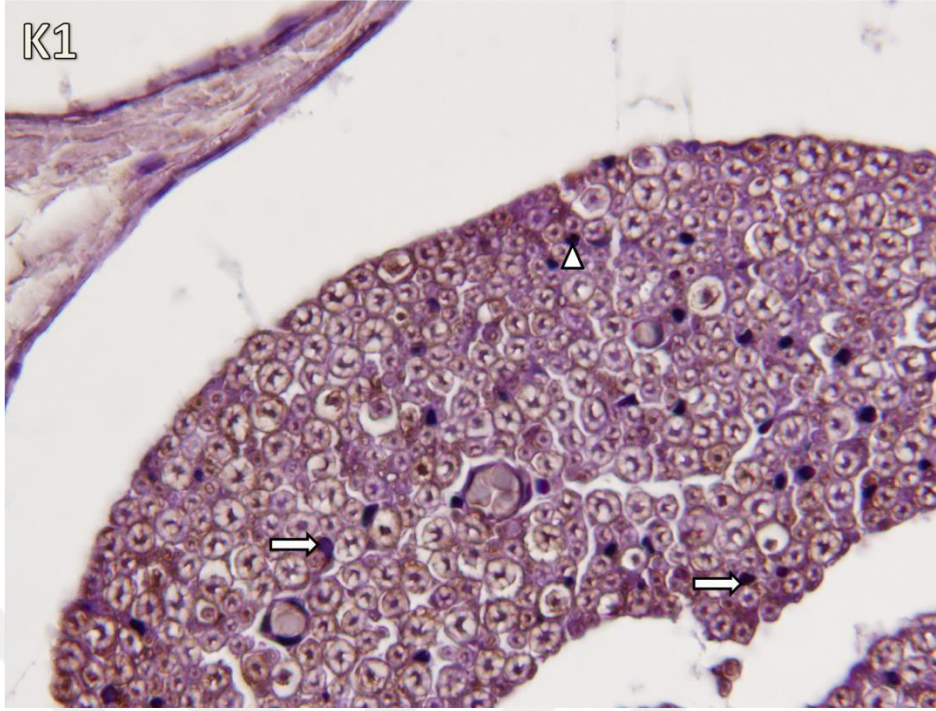
**Tablo 9.** Tüm deney gruplarına ait apoptotik indeks bulguları

|                         | Gruplar            |                    |                    |                    |                    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                         | K1                 | K2                 | K3                 | S                  | EMA                |
| Apoptotik İndeks<br>(%) | $14.29 \pm 1.08^b$ | $14.63 \pm 1.18^b$ | $13.68 \pm 1.28^b$ | $15.86 \pm 1.10^b$ | $34.63 \pm 1.77^a$ |

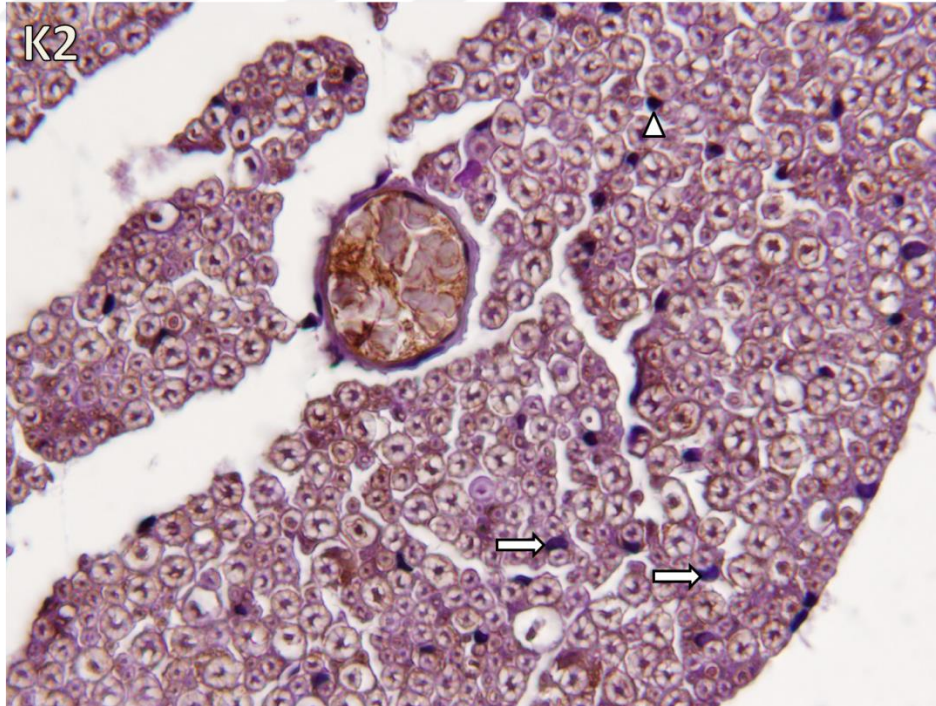
<sup>a</sup> EMA grubundaki değerler kontrol ve S gruplarına göre anlamlı bir şekilde arttı ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup> Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ).



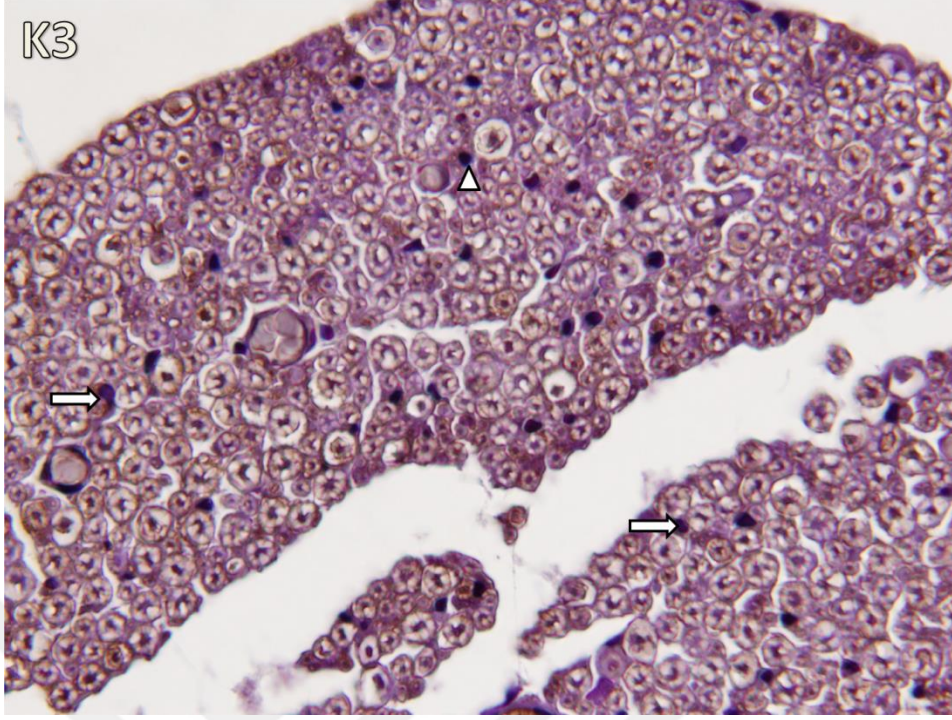


**Resim 29.** K1 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Apoptotik Schwann hücre nükleusu (ok başı), normal Schwann hücre nükleusu (sağ ok) (TUNEL, X100).

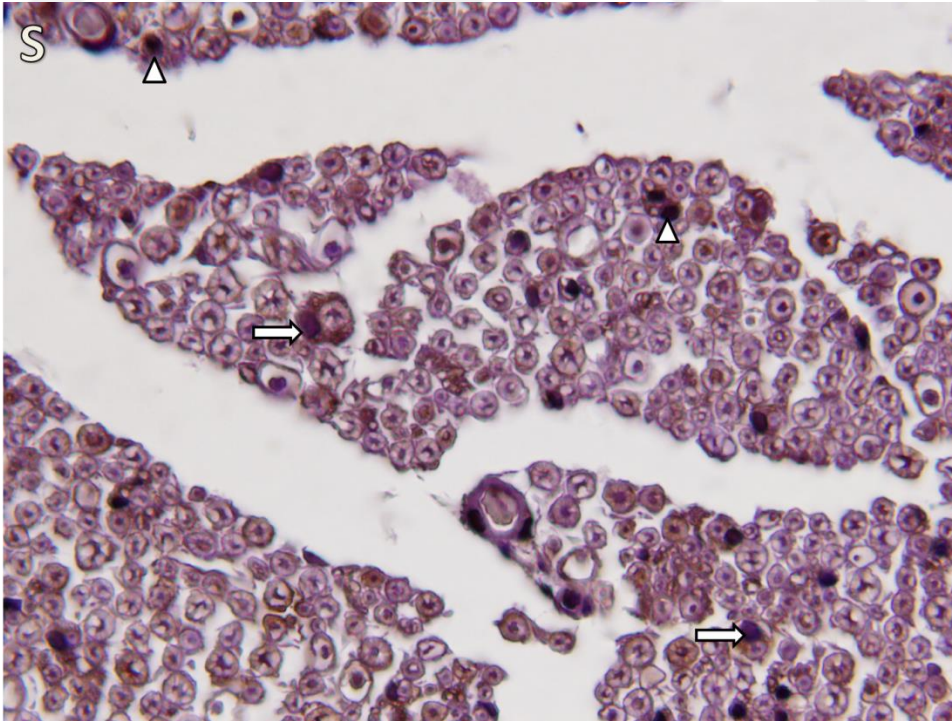


**Resim 30.** K2 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Apoptotik Schwann hücre nükleusu (ok başı), normal Schwann hücre nükleusu (sağ ok) (TUNEL, X100).



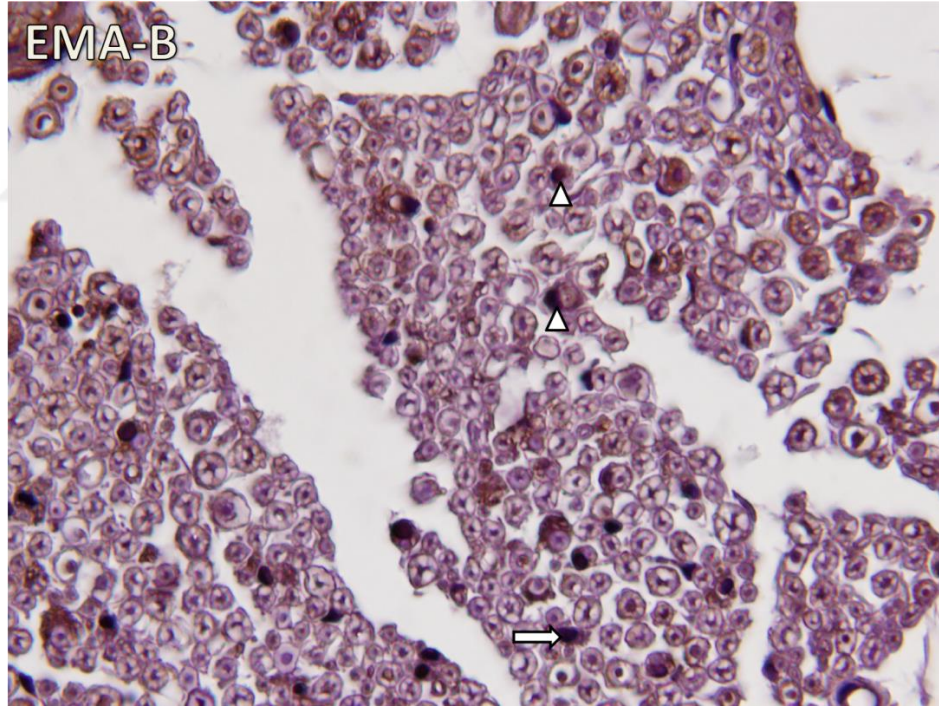
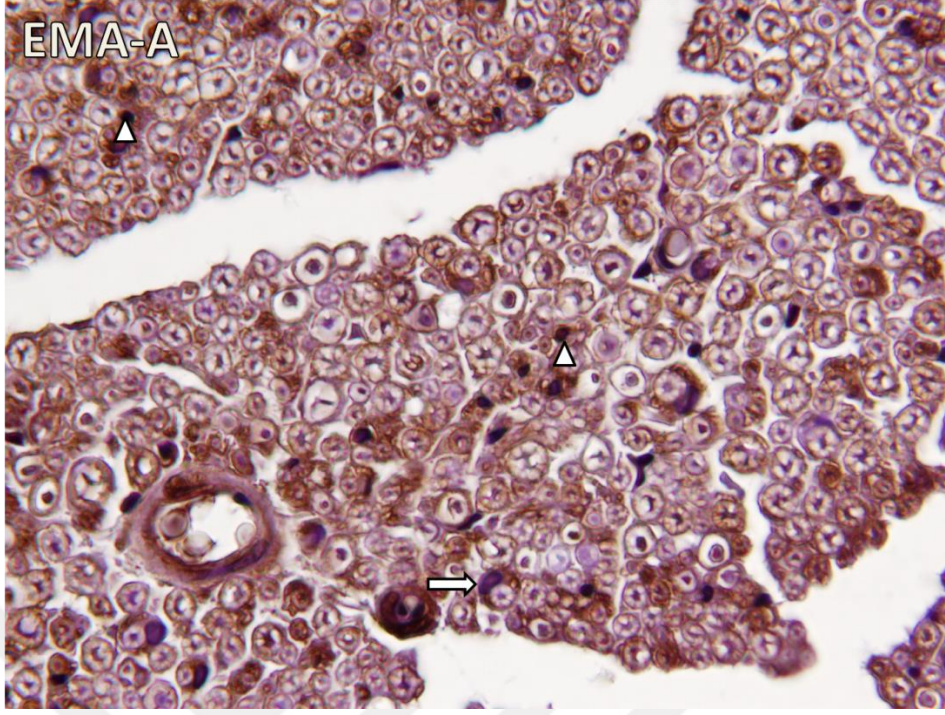


**Resim 31.** K3 grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Apoptotik Schwann hücre nükleusu (ok başı), normal Schwann hücre nükleusu (sağ ok) (TUNEL, X100).



**Resim 32.** S grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü. Apoptotik Schwann hücre nükleusu (ok başı), normal Schwann hücre nükleusu (sağ ok) (TUNEL, X100).





**Resim 33.** EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir dokusunun görüntüsü (A, B). Apoptotik Schwann hücre nükleusu (ok başı), normal Schwann hücre nükleusu (sağ ok) (TUNEL, X100).

## 6.7. Siyatik Sinir Dokusunun Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları

### 6.7.1. Dokuda Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları

Tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA) ait sıçanlardan alınan doku örneklerinde yapılan biyokimyasal ölçümlerin (MDA, 3-NT, 8-OHdG, SOD, CAT ve GSH) sonuçları Tablo 10'da verildi. Yapılan ölçümlerden elde edilen bulgulara göre, CAT ve GSH değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). MDA, 3-NT, 8-OHdG ve SOD değerlerinde ise EMA grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede artış olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 10.** Tüm deney gruplarına ait biyokimya bulguları (doku)

|                | Gruplar                     |                            |                            |                             |                            |
|----------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                | K1                          | K2                         | K3                         | S                           | EMA                        |
| MDA (nmol/g)   | 1.84 ± 0.49 <sup>b</sup>    | 1.42 ± 0.70 <sup>b</sup>   | 1.41 ± 0.47 <sup>b</sup>   | 1.91 ± 0.62 <sup>b</sup>    | 3.16 ± 0.51 <sup>a</sup>   |
| 3-NT (ng/mg)   | 0.65 ± 0.25 <sup>ab</sup>   | 0.49 ± 0.25 <sup>b</sup>   | 0.58 ± 0.28 <sup>b</sup>   | 0.82 ± 0.44 <sup>ab</sup>   | 1.15 ± 0.41 <sup>a</sup>   |
| 8-OHdG (ng/mg) | 0.59 ± 0.16 <sup>ab</sup>   | 0.38 ± 0.08 <sup>b</sup>   | 0.49 ± 0.18 <sup>b</sup>   | 0.52 ± 0.29 <sup>b</sup>    | 1.21 ± 0.67 <sup>a</sup>   |
| SOD (ng/mg)    | 0.026 ± 0.004 <sup>ab</sup> | 0.023 ± 0.003 <sup>b</sup> | 0.023 ± 0.002 <sup>b</sup> | 0.024 ± 0.002 <sup>ab</sup> | 0.027 ± 0.005 <sup>a</sup> |
| CAT (pg/mg)    | 11.80 ± 2.37 <sup>b</sup>   | 10.92 ± 3.09 <sup>b</sup>  | 10.50 ± 2.07 <sup>b</sup>  | 9.93 ± 1.06 <sup>b</sup>    | 13.27 ± 3.35 <sup>b</sup>  |
| GSH (µg/mg)    | 6.55 ± 0.48 <sup>b</sup>    | 6.41 ± 0.54 <sup>b</sup>   | 6.67 ± 0.65 <sup>b</sup>   | 6.59 ± 0.27 <sup>b</sup>    | 6.45 ± 0.40 <sup>b</sup>   |

<sup>a</sup> EMA grubundaki değerler kontrol (K1, K2 ve K3) ve S gruplarına göre anlamlı bir şekilde arttı ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup> Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ).

<sup>ab</sup> 3-NT ve SOD değerleri için K1 ve S grubu, 8-OHdG değeri için K1 grubu tüm gruplara benzer, geçiş grubu.

### 6.7.2. Serumda Biyokimyasal Değerlendirme Bulguları

Tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA) ait sıçanlardan alınan serum örneklerinde yapılan biyokimyasal ölçümlerin (MDA, 3-NT, 8-OHdG, SOD, CAT ve GSH) sonuçları Tablo 11'de verildi. Yapılan ölçümlerden elde edilen bulgulara göre, SOD, CAT ve GSH değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmezken ( $p>0.05$ ), MDA, 3-NT ve 8-OHdG değerlerinde EMA grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede artış olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 11.** Tüm deney gruplarına ait biyokimya bulguları (serum)

|                   | Gruplar                   |                           |                           |                            |                           |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                   | K1                        | K2                        | K3                        | S                          | EMA                       |
| MDA<br>(nmol/mL)  | 0.21 ± 0.03 <sup>b</sup>  | 0.25 ± 0.03 <sup>ab</sup> | 0.25 ± 0.03 <sup>ab</sup> | 0.20 ± 0.02 <sup>b</sup>   | 0.29 ± 0.06 <sup>a</sup>  |
| 3-NT<br>(ng/mL)   | 59.43 ± 5.42 <sup>b</sup> | 60.70 ± 4.91 <sup>b</sup> | 58.77 ± 6.01 <sup>b</sup> | 61.10 ± 4.25 <sup>b</sup>  | 75.70 ± 14.5 <sup>a</sup> |
| 8-OHdG<br>(ng/mL) | 12.02 ± 1.08 <sup>b</sup> | 11.93 ± 0.80 <sup>b</sup> | 11.05 ± 0.88 <sup>b</sup> | 12.67 ± 0.88 <sup>ab</sup> | 14.40 ± 2.25 <sup>a</sup> |
| SOD<br>(ng/mL)    | 1.13 ± 0.74 <sup>b</sup>  | 1.17 ± 0.38 <sup>b</sup>  | 1.04 ± 0.58 <sup>b</sup>  | 1.35 ± 0.65 <sup>b</sup>   | 1.52 ± 0.46 <sup>b</sup>  |
| CAT<br>(pg/mL)    | 830.8 ± 71.1 <sup>b</sup> | 825.9 ± 80 <sup>b</sup>   | 839 ± 69.7 <sup>b</sup>   | 816.6 ± 76.9 <sup>b</sup>  | 756.9 ± 68.9 <sup>b</sup> |
| GSH<br>(µg/mL)    | 68.11 ± 3.18 <sup>b</sup> | 68.94 ± 6.30 <sup>b</sup> | 66.63 ± 5.90 <sup>b</sup> | 69.58 ± 7.39 <sup>b</sup>  | 74.86 ± 5.34 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> EMA grubundaki değerler kontrol (K1, K2 ve K3) ve S gruplarına göre anlamlı bir şekilde arttı ( $p < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

<sup>ab</sup> MDA değeri için K1 ve K2 grubu, 8-OHdG değeri için S grubu tüm gruplara benzer, geçiş grubu.

## 6.8. Siyatik Sinir Dokusunun Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları

### 6.8.1. Açık Alan (Open Field) Testine Ait Bulgular

Tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA ) ait sıçanlara deneyin PN 21. ve 60. günlerinde lokomotor aktivitelerini ve anksiyetelerini değerlendirmek için uygulanan açık alan testi sonuçları Tablo 12'de verildi. PN 21. günde uygulanan açık alan testi bulgularına göre S ve EMA gruplarının defekasyon sayısında K1 grubuna göre anlamlı derecede artış olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). S ve EMA grubu kıyaslandığında ise, EMA grubunun defekasyon sayısı S grubuna göre artmış olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). PN 60. günde uygulanan açık alan testi bulgularına göre ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 12.** Tüm deney gruplarına ait açık alan testi bulguları

| Gruplar | 21. Gün                |                 |                          | 60. Gün                |                 |                   |
|---------|------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------|-----------------|-------------------|
|         | Kare değiştirme sayısı | Şahlanma sayısı | Defekasyon sayısı        | Kare değiştirme sayısı | Şahlanma sayısı | Defekasyon sayısı |
| K1      | 30.87 ± 6.26           | 12.50 ± 3.47    | 2.50 ± 0.62              | 35.75 ± 7.42           | 23 ± 4.05       | 3 ± 0.86          |
| K2      | 25.25 ± 6.94           | 7.12 ± 2.14     | 0.62 ± 0.41              | 67.62 ± 6.09           | 27.62 ± 1.95    | 1.87 ± 0.69       |
| K3      | 15.12 ± 3.83           | 7 ± 3           | 0.62 ± 0.32              | 52.71 ± 9.23           | 17.28 ± 2.28    | 2.14 ± 0.59       |
| S       | 19.50 ± 10.05          | 10.16 ± 4.57    | 0.50 ± 0.50 <sup>a</sup> | 58.33 ± 12.32          | 20.16 ± 3.89    | 3.16 ± 0.65       |
| EMA     | 19.55 ± 3.46           | 13 ± 3.22       | 0.77 ± 0.46 <sup>a</sup> | 55.55 ± 6.05           | 20.33 ± 2.76    | 3.88 ± 1.05       |

<sup>a</sup> S ve EMA grubundaki değerler K1 grubuna göre anlamlı bir şekilde arttı (p<0.05).

### 6.8.2. Roratod Testine Ait Bulgular

Tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA ) ait sıçanlara deneyin PN 21. ve 60. günlerinde motor koordinasyon ve denge yeteneklerini değerlendirmek için uygulanan rotarod testinin sonuçları Tablo 13’de verildi. PN 21. günde uygulanan rotarod testi bulgularına göre, 5 rpm’lik hızda kaydedilen S grubuna ait değerlerin K3 grubuna göre anlamlı derecede arttığı görüldü (p<0.05). PN 60. günde uygulanan rotarod testi bulgularına göre ise, 20 rpm’lik hızda kaydedilen S ve EMA gruba ait değerlerin K1 grubuna göre anlamlı şekilde arttığı (p<0.05), yine EMA grubuna ait değerlerin S grubuna kıyasla arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0.05). 10 rpm’lik hızda ise, EMA grubuna ait değerlerin K3 grubuna, 30 rpm’lik hızda ise K2 grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görüldü (p<0.05).

**Tablo 13.** Tüm deney gruplarına ait rotarod testi bulguları

| Hız değerleri (rpm) | Gruplar        |                |                |                             |                             |                |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
|                     | K1             | K2             | K3             | S                           | EMA                         |                |
| 5                   | 260.25 ± 36.17 | 176.87 ± 41.16 | 143.14 ± 47.29 | 293 ± 7 <sup>a</sup>        | 139.22 ± 43.51              |                |
| 10                  | 140 ± 49.21    | 73.12 ± 21.58  | 52.42 ± 9.90   | 116 ± 42.87                 | 57.88 ± 31.82               |                |
| 21. Gün             | 15             | 88.62 ± 38.25  | 18.12 ± 7.95   | 18.14 ± 5.31                | 21.66 ± 3.36                | 49.88 ± 32     |
| 20                  | 8.12 ± 2.51    | 7.25 ± 2.55    | 6.57 ± 1.61    | 7.33 ± 2.76                 | 17.44 ± 9.88                |                |
| 25                  | 6.37 ± 0.90    | 4.25 ± 0.36    | 4 ± 0.21       | 5 ± 0.93                    | 5.33 ± 1.26                 |                |
| 30                  | 4.12 ± 0.29    | 3.87 ± 0.22    | 4.57 ± 0.20    | 4.16 ± 0.30                 | 4.66 ± 0.72                 |                |
| 5                   | 230.75 ± 45.33 | 264.87 ± 35.12 | 300 ± 0.00     | 300 ± 0.00                  | 281.44 ± 18.55              |                |
| 10                  | 229.37 ± 46.31 | 256.87 ± 33.92 | 240.57 ± 36.70 | 169.50 ± 41.08              | 300 ± 0.00 <sup>b</sup>     |                |
| 60. Gün             | 15             | 170.62 ± 40.89 | 197.37 ± 43.97 | 203.57 ± 45.80              | 161.50 ± 49.08              | 192.88 ± 36.88 |
| 20                  | 65.50 ± 30.18  | 124.50 ± 39.67 | 133 ± 46.11    | 178.83 ± 47.46 <sup>c</sup> | 191.22 ± 36.66 <sup>c</sup> |                |
| 25                  | 64.37 ± 24.85  | 132.25 ± 43.40 | 114 ± 49.38    | 69.16 ± 20.26               | 152.77 ± 32.53              |                |
| 30                  | 37.87 ± 17.12  | 39.50 ± 20.87  | 101.14 ± 52.12 | 69.16 ± 42.11               | 220.88 ± 40.66 <sup>d</sup> |                |

<sup>a</sup> S grubunun değerleri K3 grubuna göre anlamlı bir şekilde arttı (p<0.05).

<sup>b</sup> EMA grubunun değerleri K3 grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı (p<0.05).

<sup>c</sup> S ve EMA grubundaki değerler K1 grubuna göre anlamlı bir şekilde arttı (p<0.05).

<sup>d</sup> EMA grubunun değerleri K2 grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı (p<0.05).

### 6.8.3. Sinir İleti Hızı ve Amplitud Bulguları

Tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA ) ait sıçanlardan deneyin PN 21. ve 60. günlerinde kaydedilen sinir ileti hızı ve amplitud ölçümlerinin sonuçları Tablo 14’de verildi. PN 21. günde yapılan ölçümlerden elde edilen bulgulara göre S grubunun amplitud değerlerinin K1 grubuna göre anlamlı derecede arttığı ( $p<0.05$ ), sinir ileti hızında ise anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). EMA grubuna ait bulgulara bakıldığında ise, sinir ileti hızının K1 grubuna göre anlamlı derecede azaldığı ( $p<0.05$ ), ancak amplitud değerlerinde herhangi bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). PN 60. günde yapılan ölçümlerden elde edilen bulgulara göre ise, gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14.** Tüm deney gruplarına ait sinir ileti hızları ve amplitud değerleri

| Gruplar | 21. Gün                   |                           | 60. Gün                |              |
|---------|---------------------------|---------------------------|------------------------|--------------|
|         | Sinir İleti Hızı (m/s)    | Amplitud                  | Sinir İleti Hızı (m/s) | Amplitud     |
| K1      | 39.78 ± 4.22              | 53.68 ± 6.57              | 50.88 ± 6.05           | 26.50 ± 4.19 |
| K2      | -                         | -                         | 45.18 ± 5.84           | 27.56 ± 1.69 |
| K3      | -                         | -                         | 47.54 ± 6.78           | 23.57 ± 3.22 |
| S       | 36.01 ± 4.98              | 73.68 ± 3.88 <sup>a</sup> | 54.27 ± 8.02           | 28.40 ± 2.24 |
| EMA     | 26.70 ± 3.30 <sup>b</sup> | 55.22 ± 5.67              | 40.74 ± 5.45           | 30.35 ± 3.56 |

<sup>a</sup> S grubunun değerleri K1 grubuna göre anlamlı bir şekilde arttı ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup> EMA grubunun değerleri K1 grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ( $p<0.05$ ).

## 7. TARTIŞMA

Teknoloji ile iletişimde yüksek frekans emisyon spektrumuna sahip yeni teknolojilerin yoğun olarak hayatımıza dahil olmaları ile birlikte özellikle cep telefonu kaynaklı EMA'nın canlılarda oluşturacağı olası etkiler hakkındaki endişeler de ciddi oranda artmıştır (170). Cep telefonları ve baz istasyonları tarafından üretilen EMA'nın etkileri, frekansları ve güçleri ile orantılıdır (171) ve EMA'nın dokular üzerinde iyonlaştırıcı (termal) ve iyonlaştırıcı olmayan (termal olmayan-kimyasal) etkiler olmak üzere iki farklı türde etkisi vardır. İyonlaştırıcı etkiler yerel ısı üretimi ile ilişkili iken, iyonlaştırıcı olmayan etkiler doğrudan sıcaklık değişimi ile ilişkili olmayıp, enerji emiliminin dokularda meydana getirdiği bazı değişiklikler ile bağlantılıdır (172).

Gelişimin kritik bir aşaması olan embriyonik dönemde birçok çevresel değişiklik fetüsün anatomisini ve canlılığını etkileyebilmektedir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon gibi dış etkenler ve etkileri teratolojik olarak çeşitli çalışmalarda incelenmiştir ve bu çalışmalarda GSM sistemlerinin kullanmış oldukları 800 ile 1950 MHz frekans aralığının prenatal dönemde EMA etkisine maruziyette endişe sınırları içerisinde yer aldığı ifade edilmiştir (173). Cep telefonu kullanımı ile ortaya çıkan EMA'nın etkileri hakkındaki endişeler artarken özellikle gebelik döneminde cep telefonu kullanımının gelişen embriyo/fetüs üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalara olan ilgi de her geçen gün artmaktadır. Literatürde yer alan çalışmaların önemli bir kısmında EMA etkisinin embriyo ve fetüs gelişimini etkileyebileceği, bunun sonucunda da hayati organların normal gelişim sürecinin bozulabileceği ve malformasyonların dahi gözlenebileceği ifade edilmektedir (127). Bernabò ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ovülasyonu takiben çiftleştirilen ve iki hafta boyunca EMA'ya maruz kalan dişi farelerde artan DNA fragmentasyonu ile beraber blastosist sayısında hatırı sayılır derecede bir azalma meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Bu da preimplantasyon aşamasında EMA maruziyetinin embriyo gelişimi üzerinde zararlı etkileri olabileceğini göstermektedir (128). Cep telefonları tarafından yayılan EMA'nın doku ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilerini bildiren çalışmaların sayısı her geçen gün artıyor olsa da (129, 174-176), cep telefonu firmalarının yaygın reklam kampanyaları cep telefonlarının zararsız olduğu fikrini güçlendirmektedir.



Gebelik süresince uygulanan 900 MHz EMA'nın yavru sıçanların vücut ağırlıkları üzerinde meydana getirebileceği olası değişikliklerin izlenilebilmesi amacı ile deneye ait tüm yavru sıçanların ağırlıkları PN 21. günden 60. güne kadar her 5 günde bir tartılarak kaydedildi. Vücut ağırlıklarının geçen bu süre boyunca tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre zamana bağlı ve birbiriyle orantılı olarak arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Furtado-Filho ve arkadaşlarının, 950 MHz UHF elektromanyetik radyasyonun farklı yaştaki genç sıçanların karaciğerleri üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında gebelik süresince günde yarım saat EMA maruziyetinin yavru sıçanların 0. gün vücut ağırlıklarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılığın olduğunu ancak zamana bağlı olarak artan kilo miktarlarına rağmen sonraki günlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını rapor etmişlerdir (177).

Siyatik sinir dokusunda gerçekleştirilen histopatolojik değerlendirmelerde EMA grubuna ait sıçanların siyatik sinir kesitlerinde, siyatik sinir dokusunun fasiküler yapısının korunduğu ve epinörium ile çevrili olduğu görüldü. Epinöriumun altında, içerisinde sinir lifi demetlerinin bulunduğu ve perinörium ile çevrili sinir fasikülü ayırt edilirken yer yer perinöriumun bütünlüğünü kaybettiği izlendi. Miyelinli sinir liflerinin büyük bir kısmında akson ve miyelin kılıfta dejenerasyon, miyelin kılıfın normal konsantrik lameller yapısında disorganizasyon meydana geldiği görüldü. Miyelin kılıfın konsantrik lamellerinin arasındaki ayrılmalar dikkati çekerken, akson ile miyelin kılıf arasında çeşitli büyüklüklerde vakuolizasyon ve ileri derecede miyelin kılıfın akson içerisine doğru invajine olduğu görüldü. Ayrıca miyelin kılıf dejenerasyonunun belirgin olduğu sinir liflerinde, aksonlarda şişme gibi belirgin yapısal değişiklikler izlendi. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların aksine Kerimoğlu ve arkadaşlarının ergenlik döneminin boyunca sürekli 900-megahertz elektromanyetik alana maruz kalan erkek sıçanların siyatik sinirlerinde oksidatif hasarı histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirdikleri çalışmalarında siyatik sinirlerin normal bir yapıya sahip olduğu ve hiçbir patolojinin gözlenmediği, sadece epinörium tabakasının EMA grubunda daha kalın olduğu rapor edilmiştir (178). Choi ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise EMA maruziyeti sonucunda miyelinli aksonlarda şişme, miyelinli akson dejenerasyonu ve miyelinizasyonu tamamlanmamış aksonlar gözlemlendiği ifade

edilmiştir (179). Choi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışma bizim çalışmamıza ait morfolojik bulguları destekler niteliktedir.

Periferik sinir sistemi çok sayıda sinir lifinden meydana gelmektedir ve vücudun doku ve organları ile beyin ve spinal kord arasında duyuşal ve motor (efektör) bilgi taşımaktadır. Schwann hücreleri ve bağ doku kılıfının düzgün gelişimi ve bu bileşenlerin morfolojik bütünlüğü ve arasındaki ilişki PS'in fonksiyonunun kaderini belirler (8). Schwann hücreleri miyelinli büyük akson çevrelerinde koruyucu bir kılıf oluşturarak görev yapmanın yanı sıra gelişimin erken aşamalarında nöronlarla oldukça ilişkilidir. Ayrıca PS'in morfolojisinin ve fonksiyonlarının daha sonraki gelişimi ve sürdürülmesinde Schwann hücreleri ve nöronlar arasındaki çift yönlü hücre geçişi, impuls iletimi ve kontrolü oldukça önemlidir (11). Schwann hücrelerinin esas rolü PS'in miyelininin oluşumu, sürdürülmesi ve miyelinsiz aksonların kaplanmasıdır ve miyelin kılıf sinir impulslarının hızlı bir şekilde iletilmesini sağlamaktadır. Schwann hücrelerinin proliferatif aktivitesi prenatal ve postnatal dönemlerde değişiklikler gösterir. Schwann hücreleri aksonların miyelinizasyonu için gerekli olduğundan bu hücrelerin proliferasyonu oldukça önemlidir (12) sinir hasarı ve rejenerasyonunun en önemli nöropatolojik göstergelerinden birisi total miyelinli akson sayısıdır (49-51). Bu nedenlerdir ki, Schwann hücreleri gelişim sırasında nöronal hayatta kalma, hasar gören sinirlerde fonksiyonel iyileşme ve başarılı rejenerasyonu kontrol etme açısından hayati öneme sahiptir (10, 13). Choi ve arkadaşları, EMA'nın periferik sinir sayısına ve morfolojine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında EMA grubunun normal sinir lifi sayısının kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı derecede azaldığını, dejenere olan sinir lifi sayısının ise EMA grubunda diğer gruplara oranla anlamlı derecede arttığını rapor etmişlerdir (179). Bizim çalışmamızda ise sıçanların siyatik sinir dokusunun yarı ince kesitlerinden elde edilen bulgulara göre miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapı ve miyelinli sinir lifi sayısının EMA grubunda, kontrol (K1, K2, K3) ve S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi. Elde ettiğimiz bu sonuç bize prenatal dönemde uygulanan EMA'nın Schwann hücrelerinin embriyonik gelişim sürecini etkilemiş olabileceğini ve bunun sonucu olarak da miyelinizasyonda azalma meydana gelmiş olabileceğini düşündürmüştür.

Hücre içinden veya dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden bir dizi olaylar zinciri olan apoptoz, hücrenin fagositozu ile sona erer (180). Hücrede

apoptozun başlayabilmesi için hücrenin ilk olarak DNA hasarı, hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesinde artış, hücre içi pH'da düşme, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları gibi hücre içinden kaynaklanabilen ya da ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (Reseptör-Ligand etkileşmesi), Fas-Fas ligandı, Tümör Nekroz Faktörü (TNF) gibi hücre dışından kaynaklanabilen ve söz konusu genetik mekanizmayı harekete geçirecek bir sinyalle karşılaşması gerekmektedir (91, 180). EMA, radyasyon, glukokortikoidler ve antijen gibi uyarılar, nöron büyüme faktörü (NGF), koloni uyarıcı faktörler (CSF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), interlökin-2 (IL-2) gibi bazı sitokinlerin ortamda azalması hücrede apoptozun tetiklenmesine sebep olabilmektedir (181). Ayrıca, apoptozda etkili endonükleaz ve transglutaminaz gibi enzimler de aktive olarak kromatinin parçalanmasına, hücre iskeletinde ve sitoplazmik proteinlerde değişikliklere neden olabilmektedir (182).

Apoptozis genel olarak intrinsik (mitokondri aracılı) ve ekstrinsik (reseptör aracılı) olmak üzere iki tip yolak ile ifade edilir (183). Hücrede apoptozise gidişi hızlandıran Bax, Bak, Bad vb. pro-apoptotik proteinler ve apoptozu yavaşlatmaya çalışan anti-apoptotik proteinler bulunmaktadır (184). Apoptozun hem intrinsik hem de ekstrinsik yollarında görev alan proteinler ise Kaspaz protein ailesine üye olanlardır. Kaspaz protein ailesinde yer alan Caspase-3 her iki yolağında ortak proteindir ve kromatinlerin yoğunlaşması, DNA'nın parçalanması ve membran proteinlerinin yıkılması gibi morfolojik değişikliklerden sorumludur (185). TUNEL yöntemi ise apoptozisi tespit etmek amacıyla kullanılır ve DNA'nın kırık uçlarına bağlanarak hasarı gösteren yöntemlerden biridir. Çalışma bulgularımıza bakıldığında tüm deney gruplarına (K1, K2, K3, S ve EMA) ait sıçanların siyatik sinir dokularında TUNEL tekniği ile değerlendirilen AI sonuçlarına göre; EMA grubunda kontrol (K1, K2, K3) ve S gruplarına göre AI'in istatistiksel olarak anlamlı derece arttığı görüldü. Kerimoğlu ve arkadaşlarının ergenlik döneminde maruz kalınan 900 MHz EMA'nın meydana getirdiği olası etkileri belirlemek amacı ile yapmış oldukları çalışmada da bizim çalışma bulgularımızı destekler nitelikte EMA grubuna ait AI değerlerinin diğer gruplara oranla anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir (178).

İlk kez 1956'da Denham Harman tarafından ileri sürülen serbest radikaller yaklaşımı temel olarak genetik ve çevresel faktörler ile değiştirilebilen bir süreci ifade etmektedir. Harman daha sonra, oksijen radikallerinin in-vivo ortamdaki enzimatik

tepkimler sonucu ortaya çıkan yan ürünler olduğu varsayımında bulunmuştur (186, 187). Serbest radikallerin, bütün hücrel hasarlardan, mutagenizden, kanser ve yaşlanmanın dejeneratif sürecinden sorumlu olabileceğini bildirilmiştir (188). Aynı dönemlerde yapılan bir çalışmada ise, oksijen kullanımı sırasında ortaya çıkan bazı reaktif maddelerin iyonize radyasyona benzer toksisiteye neden olabileceği ve serbest radikal olarak adlandırılan bu ürünlerin fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabileceği ileri sürülmüştür (189). Vücutta yer alan membran fosfolipidleri, proteinler, DNA ve karbonhidratlar gibi birçok basit ve kompleks molekül serbest radikallerin hedefidir ve önemli makro moleküllere karşı gerçekleşen saldırılar ile hücre hasarı ve homeostatik bozulma meydana gelmektedir (72, 190-192).

Vücutta antioksidan savunma sistemleri ve koruyucu mekanizmalar orta şiddetteki oksidatif hasara yanıt verebilirken, yüksek şiddette bir oksidatif hasar DNA, protein ve lipid gibi yapılara zarar vererek hücrel transformasyona, apoptoza ve nekroza neden olabilmektedir (193). Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre membran fosfolipidlerini etkilemesi sonucu oluşurken, lipid peroksidasyonunun MDA ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona ermektedir (70). Lipit peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan MDA ise son derece reaktif bir aldehit olup proteinlerin serbest amino grupları, özellikle fosfolipidler ve nükleik asitler ile reaksiyona girebilmektedir.

Yapılan bazı çalışmalar Schwann hücrelerinin, miyelinizasyonu yapan fenotipe mi yoksa miyelinsiz aksonları çevreleyen fenotipe mi farklılaşacağına belirlenmesinde aksonların büyük bir rol oynadıklarını göstermiştir (194, 195). Schwann hücreleri, aksonlardan miyelinleşme sinyalini aldığı anda miyelin kılıfı oluşturacak bileşenlerin sentezine olanak sağlarlar. Yüksek lipit/protein oranına sahip olan miyelin (% 70-80 lipit ve % 20-30 protein), sahip olduğu bu yüksek yağ oranıyla elektriksel yalıtım görevini yapabilmektedir ve böylece ROS türlerinin açık hedefi haline gelmektedir (43). Yapılan bir çalışmada 900 MHz'lik bir EMA'ya maruziyetin omurilikte (196), diğer bir çalışmada da beyin dokusunda MDA düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (197, 198). Yine Kerimoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında 900 MHz EMA'nın siyatik sinir dokusunda MDA düzeyini artırdığı rapor edilmiştir (178). Bizim çalışmamızda da siyatik sinir dokusunda literatürle uyumlu olarak EMA grubunda diğer gruplara kıyasla MDA düzeyinde anlamlı bir artış olduğu görüldü.

ROS doğrudan DNA onarım enzimlerini ve DNA polimerazı okside edebilmekte ve böylece DNA onarım mekanizmasının etkinliğini azaltıp, replikasyonun doğruluğunun kontrol edilememesine neden olabilmektedir (76). Literatürde 1.7 GHz'lik EMA'nın günde 80 dk/1 gün süreyle maruziyetinde testis DNA'sının termal denatürasyon profilinde değişim görülmüş, 1.6 GHz'lik EMA'nın günde 100 dk/1 gün süreyle maruziyetinde ise interstisyel hücrelerde değişim olduğu saptanmıştır (152, 153). Hancı ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında gebelik döneminde 900 MHz EMA'ya maruz kalan yavru sıçanların testis dokusunda 8-OHdG seviyelerinin EMA grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı bir şekilde arttığı rapor edilmiştir (174). Yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan ve bu kez gebelik döneminde maruz kalınan EMA'nın erişkin testis dokusundaki etkilerinin incelendiği çalışmada da diğer çalışmanın bulgularını destekler nitelikte 8-OHdG seviyelerinin EMA grubunda arttığı bildirilmiştir (199). Bizim çalışmamızda da literatürde yer alan bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde EMA grubunda diğer gruplara kıyasla 8-OHdG seviyesinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür.

Protein karbonil (PCO) gruplarının oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı, 3-NT, ditirozin (diTyr) oluşumu proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca biyokimyasal mekanizmalar olarak ifade edilmektedir (200). 3-NT, tirozinin  $\text{ONOO}^-$  tarafından nitrolanmasının kararlı son ürünü olarak ya da NO'nun diğer radikallerle etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir. Bir çok hastalığın analizinde kullanılan 3-NT,  $\text{ONOO}^-$  oksidasyonunun stabil son ürünüdür ve NO-bağımlı in vivo hasarın tespitinde kullanılan bir belirteçtir. Ayrıca, son dönemlerde enflamasyonun bir belirteci olarak da tanımlanmıştır. 3-NT düzeylerinin belirlenmesi bu durumların yanısıra peroksinitritin oksidatif ürünlerinin belirlenmesinin güç olduğu durumlarda peroksinitrit bağımlı doku hasarını tespit etmek için de kullanılabilir (193, 201, 202). Yapılan bir çalışmada 7 gün boyunca günde 8 saat süresince uygulanan 50 Hz (12 kV/m) EMA'nın 3-NT düzeylerinde anlamlı bir farklılığa yol açmadığı ifade edilmiştir (203). Bizim çalışmamızda ise hem siyatik sinir dokusunda hem de serumda EMA grubuna ait 3-NT seviyesi diğer gruplara kıyasla anlamlı bir şekilde artmıştır.

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu engelleyerek ve oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek etki gösterir. Bunlar, başlatıcı reaktif türevlerini,

katalitik metal iyonlarını ve oksijenin konsantrasyonunu azaltarak veya uzaklaştırarak serbest radikal oluşumunu engeller. ROS'un zararlı etkilerine karşı vücudu koruyan antioksidan savunma mekanizmaları, SOD ve CAT gibi enzimatik molekülleri veya GSH gibi enzimatik olmayan molekülleri içerir (147). Meral ve arkadaşları, 900 MHz EMA uygulamasının beyindeki GSH ve CAT düzeylerinde azalmaya neden olduğunu bildirirken (197), Kerimoğlu ve arkadaşları omurilikte SOD ve GSH düzeylerinde bir azalma olduğunu bildirmiştir (196). Bizim çalışmamızda ise siyatik sinir dokusunda CAT ve GSH değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmezken, SOD düzeyinde EMA grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı bir artış olduğu görüldü. Serum CAT, GSH ve SOD değerlerinde ise anlamlı bir farklılık görülmedi. Bizim çalışma bulgularımız bu bahsi geçen diğer çalışmalarla uyumlu değildi. Ancak Türedi ve arkadaşları, 900 MHz'lik EMA'a maruz kalan gebe sıçanların yavrularının kalp dokularında bizim çalışmamıza benzer şekilde SOD ve CAT düzeylerinde bir artış gözlemlemiştir (204). Yine bir başka çalışmada, bizim çalışmamızın aksine EMA grubunda serum SOD düzeyinin yüksek olduğu, beyin dokusunda ise SOD seviyelerinin diğer gruplardakilerden farklı olmadığı bildirilmiştir (171). Çalışmamızda EMA grubundaki doku SOD değerindeki artış, artan ROS atağına karşı bir savunma yanıtı olarak yorumlanabilir. EMA grubundaki artan SOD değerinin aksine, aynı gruptaki CAT ve GSH değerleri, bu grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış göstermedi. Bu durum ise, artan süperoksit radikallerini ortadan kaldırmak için kullanılan CAT ve GSH seviyesine bağlı olabilir. Literatürde EMA maruziyetinin neden olduğu antioksidan moleküllerin miktarlarındaki değişiklikler açısından görülen farklılıklar; dokuların yapısal özelliklerinin, EMA maruziyet sürelerinin, uygulama yöntemlerinin ve frekans aralıklarının farklı oluşundan kaynaklı olabilir.

Modern yaşamda cep telefonlarının ve diğer cihazların yaydığı EMA, yaygın bir çevresel maddedir ve bazı bireylerde periferik nörofizyolojik etkilere neden olabilir (205). EMA'nın özellikle beyin dokusundaki olası etkileri, büyük ölçüde bilimsel ilgiyi çekmiştir (206). Bununla birlikte, daha önce yapılmış hiçbir çalışma, gebelik döneminde cep telefonu kaynaklı maruz kalınan EMA'nın sıçanların siyatik sinirine olan etkilerini morfolojik ve morfometrik düzeyde araştırmamıştır. Birçok doku, organ ve farklı homeostatik fonksiyonların PS ile kontrol edildiği göz önünde bulundurulduğunda PS ve morfolojik yapılarının gelişiminin (akson, Schwann hücresi ve epinörium,

perinörium ve endonörium bileşenleri) vücut fonksiyon bütünlüğü için hayati önem taşıdığı görülmektedir (9). PSS'nin morfolojisinde meydana gelebilecek herhangi bir değişiklik, MSS'den PSS'ne veya PSS'den MSS'ne olan iletimi bozabilir. Odacı ve arkadaşlarının prenatal 13-21. günler arasında günde bir saat süre ile 900-MHz elektromanyetik alana maruz kalan yavru sıçanların beyinciği üzerinde gerçekleştirmiş oldukları çalışmalarında stereolojik analiz kullanılarak toplam Purkinje hücre sayısını hesaplamışlardır. Elde ettikleri bulgulara göre toplam Purkinje hücre sayısının EMA grubunda kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Ek olarak, ışık mikroskobu altında EMA grubunun kesitlerinde koyu renkli sitoplazmalı piknotik nöronlar gibi bazı patolojik değişiklikler gözlemlendiğini de ifade etmişlerdir (207). Yine yapılan bir diğer çalışmada ise prenatal dönemde maruz kalınan 900 MHz EMA'nın yavru sıçanların cornu ammonis piramidal hücre sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (137). Aldad ve arkadaşları, cep telefonu radyasyonu ile ilişkili bazı nöropatoloji kanıtlarını literatüre sunmuştur. Fare modeli üzerinde çalışan yazarlar, çalışmalarında nesne tanıma, açık/koyu kutu ve basamak düşürme deneyleri kullanmışlardır. Yazarlar farelerde, uterin dönem maruziyetinin hafızaya zarar verdiğini ve hiperaktivitede azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir ve bu davranışsal değişikliklerin değişmiş nöronal gelişim programlamasına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (208).

Haghani ve arkadaşlarının yapmış olduğu, prenatal EMA maruziyetinin Wistar sıçan yavrularının serebellumu üzerindeki potansiyel etkilerini araştırdıkları çalışmalarında EMA grubu sıçanları tüm gebelik süresince günde 6 saat boyunca 900 MHz EMA'a maruz bırakmışlardır. Bunun sonucunda prenatal EMA maruziyetinin Purkinje hücrelerinde elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığını, bununla birlikte bu değişikliklerin serebelluma bağlı fonksiyonel görevleri etkileyecek kadar şiddetli olmadığını rapor etmişlerdir (209). Razavinasab ve arkadaşları ise, kronik olarak cep telefonu maruziyetine maruz kalan sıçan yavrularında yapmış oldukları çalışmalarında cep telefonu gruplarını günde 6 saat 900 MHz darbeli EMA ışınlarına maruz bırakmışlardır. Çalışma sonucunda hem erkek hem de dişilerde mobil telefon gruplarında hipokampal piramidal hücrelerde ve nöronal uyarılabilirlikte azalma saptanmıştır. Cep telefonlarına maruz kalmanın, davranışsal ve elektrofizyolojik teknikler kullanılarak belirlendiği bu çalışmada, dişi ve erkek yavru sıçanlarda kognitif

işlevselliği olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (210). Bizim çalışmamızda ise PN 21. ve 60. günlerinde kaydedilen sinir ileti hızı ve amplitud ölçümlerinin sonuçlarına göre PN 21. günde yapılan ölçümlerde S grubunun amplitud değerlerinin K1 grubuna göre anlamlı derecede arttığı, sinir ileti hızında ise anlamlı bir farkın olmadığı görüldü. EMA gruba ait bulgulara bakıldığında ise, sinir ileti hızının K1 grubuna göre anlamlı derecede azaldığı, ancak amplitud değerlerinde herhangi bir farkın olmadığı görüldü. PN 60. günde yapılan ölçümlerden elde edilen bulgulara göre ise, gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. Bulgularımız bu yönüyle bu çalışmaları desteklememektedir. Bu sonucun, çalışmalardaki EMA maruziyet süresinin farklı oluşundan kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda sıçanlara deneyin PN 21. ve 60. günlerinde lokomotor aktivitelerini ve anksiyetelerini değerlendirmek için açık alan testi (159, 161-163), motor koordinasyon ve denge yeteneğini değerlendirmek için ise rotarod testi (160) uygulandı. PN 21. günde uygulanan açık alan testi bulgularına göre S ve EMA gruplarının defekasyon sayısında K1 grubuna göre anlamlı derecede artış olduğu, S ve EMA grubu kıyaslandığında ise, EMA grubunun defekasyon sayısı S grubuna göre artmış olsa da bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu sonuçlar, testler sırasında hayvanların herhangi bir strese maruz kalmadığını göstermektedir. PN 21. günde uygulanan rotarod testi bulgularına göre ise, 5 rpm'lik hızda kaydedilen S grubuna ait değerlerin K3 grubuna göre anlamlı derecede arttığı görüldü. PN 60. günde ise, 20 rpm'lik hızda kaydedilen S ve EMA grubuna ait değerlerin K1 grubuna göre anlamlı şekilde attığı, yine EMA grubuna ait değerlerin S grubuna kıyasla arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülürken, 10 rpm'lik hızda EMA grubuna ait değerlerin K3 grubuna, 30 rpm'lik hızda ise K2 grubuna göre anlamlı derecede azaldığı belirlendi. Odacı ve arkadaşlarının yaptıkları dişi sıçan yavrularında prenatal dönemde uygulanan 900 Megahertz elektromanyetik alanın omurilik morfolojisi ve motor davranışı üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında açık alan testinden elde edilen parametrelerin hiçbirinde EMA grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmediği rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada uyguladıkları rotarod testi sonuçlarına göre ise, EMA grubuna ait sıçanların motor fonksiyon testi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendiği belirtilmiştir (138). Haghani ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında, tüm gebelik döneminde günde 6 saat boyunca



900-MHz EMA maruziyetinin hızlandırılmış rotarod ve açık alan testi sonuçlarını etkilemediğini, kronik EMA radyasyonunun, gebelik süresince EMA'a maruz kalan dişi yeni doğan sıçan yavrularında herhangi bir davranışsal anormalliğe yol açmadığını öne sürmüşlerdir (209).

Sonuç olarak çalışmamızın, prenatal dönemde uygulanan 900 MHz EMA'nın sıçan periferik sinir gelişimini olumsuz olarak etkilediği, miyelinli sinir liflerinde ve miyelin kılıfta dejenerasyona, aksonlarda şişme gibi belirgin yapısal değişikliklere neden olduğu, oksidatif stresi indükleyerek apoptozu artırdığı ve bu etkilerin erişkin döneme kadar siyatik sinir morfolojisinde saptanabilir şekilde devam ettiği, ancak meydana gelen bu morfolojik değişikliklerin siyatik sinire bağlı fonksiyonel görevleri etkileyecek kadar şiddetli olmadığı kanaatindeyiz.

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Prenatal dönemde uygulanan 900 MHz EMA'nın sıçan periferik sinir morfolojisi, sinir ileti hızı ve lokomotor aktivitesi üzerine etkilerinin araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada;

1. Elde edilen bulgular ışığında 900 MHz EMA'nın sıçan periferik sinir gelişimini olumsuz olarak etkilediği,
2. Miyelinli sinir liflerinde ve miyelin kılıfta dejenerasyona, aksonlarda şişme gibi belirgin yapısal değişikliklere neden olduğu,
3. Oksidatif stresi indükleyerek apoptozu artırdığı,
4. Prenatal dönemdeki EMA maruziyetinin etkilerinin erişkin döneme kadar siyatik sinir morfolojisinde saptanabilir şekilde devam ettiği, ancak meydana gelen bu morfolojik değişikliklerin siyatik sinire bağlı fonksiyonel görevleri etkileyecek kadar şiddetli olmadığı kanısına varıldı.

Prenatal dönemde uygulanan 900 MHz EMA'nın sıçan periferik sinir morfolojisi üzerine olan etkilerinin ileri elektron mikroskopik ve otoradyografik teknikler gibi yeni yöntemler kullanılarak çalışılabileceği, ayrıca hücrelerin genetik yapılarının da incelenebileceği daha ileri çalışmalar yapılabileceği, çalışma sonuçlarımızdan üretilen makalelerin birden çok bilim alanında etki oluşturabileceği ve birçok araştırmacının yeni nesil iletişim hizmetlerinin oluşturduğu EMA etkisi ile ilgili projeler planlayabilmesine rehberlik edebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda da kullanmış olduğumuz 900 MHz frekans bandı ülkemizde ve Avrupa'da mobil iletişimde en yaygın kullanılan mobil iletişim frekanslarından biridir. Bu nedenle, çalışma sonuçlarımız cep telefonu şirketlerini daha düşük SAR değerine sahip EMA etkisi oluşturan mobil telefonlar üretmeye sevk edebilecektir. Ayrıca çalışma sonuçlarının halkın cep telefonu gibi EMA etkisi oluşturan cihazların gebelik gibi kritik dönemlerde yaygın ve uzun süreli kullanılması sonucunda doğacak yavruların etkilenip etkilenmeyeceği konusunda daha fazla bilgi sahibi olmasına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Bu nedenle çalışmamızın toplumun mevcut cep telefonu kullanım alışkanlıklarının değiştirilmesine yönelik sosyal etkilerinin de olacağını düşünüyoruz.

## 9. KAYNAKLAR

1. O'Mahony D (1998). UMTS: The fusion of fixed and mobile networking. *IEEE Internet Computing* 2: 49-56.
2. Steer M (2007). Beyond 3G. *IEEE Microwave Magazine* 8: 76-82.
3. Teo KH, Tao Z, Zhang J (2007). The mobile broadband WiMAX standard. *IEEE Signal Processing Magazine* 24: 144-148.
4. International Telecommunications Union (2017). ITU Facts and Figures. ITU 4-8.
5. IARC (2011). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 102, Non-Ionizing radiation, Part II: Radiofrequency Electromagnetic Fields [Includes Mobile Phones], IARC Press, Lyon, France.
6. Aaron C, Gernot H (2010). An analysis of power consumption in a smartphone. *USENIXATC'10 Proceedings of the USENIX Conference on USENIX Annual Technical Conference* 1-14.
7. Abhiman K, Gayathri S (2016). Optimizing power consumption in smartphones: a comprehensive survey. *Int J Latest Trends Eng Technol (IJLTET)* 7: 170-175.
8. Kaplan S, Odaci E, Unal B, Sahin B, Fornaro M (2009). Chapter 2: Development of the peripheral nerve. *Int Rev Neurobiol* 87: 9-26.
9. Kerns JM (2008). The microstructure of peripheral nerves. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 12: 127-133.
10. Jessen KR (2004). Glial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 36: 1861-1867.
11. Lobsiger CS, Taylor V, Suter U (2002). The early life of a Schwann cell. *Biol Chem* 383: 245-253.
12. Atanasoski S, Boentert M, De Ventura L, Pohl H, Baranek C, Beier K, Young P, Barbacid M, Suter U (2008). Postnatal Schwann cell proliferation but not myelination is strictly and uniquely dependent on cyclin-dependent kinase 4 (cdk4). *Mol Cell Neurosci* 37: 519-527.

13. Arai H, Hirato J, Nakazato Y (1998). A novel marker of Schwann cells and myelin of the peripheral nervous system. *Pathol Int* 48: 206-214.
14. Woodhoo A, Sommer L (2008). Development of the Schwann cell lineage: From the neural crest to the myelinated nerve. *Glia* 56: 1481-1490.
15. Jessen KR, Mirsky R (2005). The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat Rev Neurosci* 6: 671-682.
16. Feltri ML, Suter U, Relvas JB (2008). The function of RhoGTPases in axon ensheathment and myelination. *Glia* 56: 1508-1517.
17. Ndubaku U, De Bellard ME (2008). Glial cells: Old cells with new twists. *Acta Histochemica* 110: 182-195.
18. Morgan LL, Kesari S, Davis DL (2014). Why children absorb more microwave radiation than adults: The consequences. *J Micros Ultrastr* 2: 194-207.
19. Tirelli E, Laviola G, Adriani W (2003). Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 163-178.
20. TÜBİTAK-BİLTEN (2001). Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK-BİLTEN) (2001). Elektromanyetik dalgalar ve insan sağlığı sıkça sorulan sorular ve yanıtları [online]. Available from: <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/sandik/gsm.pdf> (11.02.2010)
21. Ojeda SR, Advis JP, Andrews WW (1980). Neuroendocrine Control of The Onset of Puberty in The Rat. *Fed Proc* 39: 2365-2371.
22. Picut CA, Dixon D, Simons ML, Stump DG, Parker GA, Remick AK (2015). Postnatal ovary development in the rat: Morphologic study and correlation of morphology to neuroendocrine parameters. *Toxicol Pathol* 43: 343-353.
23. Hill MA (2016). Embryology Rat Timeline. [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Rat\\_Timeline](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Rat_Timeline) (01.11.2016)
24. Bayer SA, Altman J, Russo RJ, Zhang X (1993). Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neuro Toxicology* 14: 83-144.

25. Barrow PC, Barbellion S, Stadler J (2011). Preclinical evaluation of juvenile toxicity. *Methods Mol Biol* 691: 17-35.
26. Sadler TW (1995). Central Nervous System. Sadler TW ed. *Langman's Medical Embriology*. 7<sup>th</sup> Ed. Baltimore: Williams & Wilkins 351-395.
27. Kaufmann W (2000). Developmental Neurotoxicity. In: Krinke GJ. (Eds). *The laboratory rat*. Academic Press San Diego, San Francisco, New York, 227-250
28. Seçer Hİ, Daneyemez KM (2010). Periferik sinir yaralanmaları ve cerrahisi. Korfalı E, Zileli M (eds). *Temel Nöroşirürji*. Ankara: Buluş Tasarım, 1763-1789.
29. Kayalı H, Satiroğlu G, Tasyürekli P (1992). Sinir Sistemi Gelisimi. Kayalı H, ed. *İnsan embriyolojisi* 7. Baskı. Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 228- 246.
30. Song A, Tracey DJ, Ashwell KW (1999). Development of the rat phrenic nerve and the terminal distribution of phrenic afferents in the cervical cord. *Anat Embryol* 200:625-643.
31. Hockfield S, McKay RD (1985). Identification of major cell classes in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci* 5: 3310-3328.
32. Landon DN (1976). *The PN*. Chapman and Hall, London.
33. Asbury AK (1967). Schwann cell proliferation in developing mouse sciatic nerve. A radioautographic study. *J Cell Biol* 34: 735-743.
34. Cravioto H. (1965). The role of Schwann cells in the development of human peripheral nerves. An electron microscopic study. *J Ultrastruct Res* 12: 634-651.
35. Kadioğlu HH (2004). Injection-Induced Sciatic Nerve Injury: Is it a Complication? *AÜTD* 36: 65-70.
36. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK (1997). Historical and basic science review: Past, Present, and Future of Nerve Repair. *J Reconstr Microsurg* 13: 215-225.
37. Arıncı K, Elhan A (2001). *Anatomi*. 3. Baskı, 2. Cilt. Güneş Kitabevi, Ankara.
38. Guyton AC, Hall JE (2017). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Health Sciences, 13ed. Philadelphia, 555-583.

39. Rhoades AR, Bell DR (2017). *Tıbbi Fizyoloji Klinik Tıbbın Temelleri*. 4. Baskı, İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul 340-352.
40. Junqueira LC, Carneiro J (2003). *Basic Histology: Text and atlas*. 10th ed, New York, LANGE Mc Graw- Hill, 178-185.
41. Ross MH, Pawlina W (2011). *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 352-389.
42. Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, Di Scipio F, Tos P, Czaja K, Fornaro M (2009). Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol* 87: 27-46.
43. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C (2000). Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 61: 267-304.
44. Gartner LP, Hiatt JL (2007). *Color Textbook of Histology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 204-206.
45. Shenaq SM, Kim JYS (2006). Repair and grafting of peripheral nerve. Mathes SJ, editor. *Plastic surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 1: 719-743.
46. Terzis JK, Smith KL (1990). Repair and grafting of the peripheral nerve. In McCarthy JG, May JW, Litter WJ, editors. *Plastic surgery*. Philadelphia; WB Saunders 1: 630-697.
47. Matsuoka I, Nakane A, Kurihara K (1997). Induction of LIF-mrna by TGF-beta 1 in Schwann cells. *Brain Res* 776: 170-180.
48. Dahlin LB (2004). The biology of nerve injury and repair. *J Am Soc Surg Hand* 4: 143-155.
49. Vleggeert-Lankamp CL (2007). The role of evaluation methods in the assessment of peripheral nerve regeneration through synthetic conduits: a systematic review. *J Neurosurg* 107: 1168-1189.
50. Geuna S, Varejao AS (2008). Evaluation methods in the assessment of peripheral nerve regeneration. *J Neurosurg* 109: 360-362.

51. Raimondo S, Fornaro M, Di Scipio F, Ronchi G, Giacobini-Robecchi MG, Geuna S (2009). Methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research. Part II. Morphological techniques. *Int Rev Neurobiol* 87: 79-101.
52. Stoll G, Müller HW (1999). Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol* 9: 313-325.
53. Melcangi RC, Cavarretta IT, Ballabio M, Leonelli E, Scheone A, Azcoitia I, Magnaghi V (2005). Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Res* 48: 328-338.
54. Altıntaş A, Benbir G (2005). Miyelinizasyon, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon mekanizmaları. *Türk Nöroloji Dergisi* 12: 32-39.
55. Burnstock G, Milner P (1995). *Nervous System*. 38th Baskı. Newyork, Churchill Livingstone, 902-1327.
56. Johnson P, Brendel K, Meezan E (1981). Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. *Lab Invest* 44: 265-270.
57. Fawcett J, Keynes R (1990). Peripheral nerve regeneration. *Annu Rev Neurosci* 13: 43-60.
58. Ballenger J, Snow J (2000). *Otorinolarenngoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. 15. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1153-1165.
59. Thomas P, Berthold C, Ochoa J (1993). *Peripheral Neuropathy*. 3rd Baskı. Philadelphia, WB Saunders 685-686.
60. Sunderland S, Bradley K (1949). The cross-sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibers. *Brain* 72: 428-449.
61. Lundborg G, Dahlin L (1991a). *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. 6. Baskı. Philadelphia, Joshua Ballinger Lippincott Company, 11-12.
62. Winograd J, Mackinnon S (2006). *Peripheral nerve injuries: Repair and reconstruction*. 2nd ed Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier 47-514.
63. Brach C (1950) . *Text-Book of Anatomy*. 9th Baskı. London, Oxford University Press, 1104-1105.

64. Lundborg G, Dahlin L (1991b). Structure and function of peripheral nerve. 6. Baskı. Philadelphia, Joshua Ballinger Lippincott Company, 3-15.
65. Lander HM (1997). An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB* 11: 118-124.
66. Reiter RJ (1997). Aging and oxygen toxicity: relation to changes in melatonin. *Age* 20: 201- 213.
67. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J* 17(10): 1195-214.
68. Evans MD, Cooke MS (2004). Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays* 26: 533-542.
69. Schöneich C (1999). Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Gerontol* 34: 19-34.
70. Halliwell B, Gutteridge JMC (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York. Oxford Science Publications.
71. Tamer L, Polat G, Eskandari G (2000). Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1: 52- 58.
72. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 4: 118-126.
73. Shoji H, Koletzko B (2007). Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10: 324-328.
74. Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk I (2004). Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Progress in Lipid Research* 43: 200-227.
75. Hoff HF, O'Neil J (1993). Structural and functional changes in LDL after modification with both 4-hydroxynonenal and malondialdehyde. *J Lipid Res* 34: 1209-1217.
76. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT (2004). Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta* 339: 1-9.



77. Aust AE, Eveleigh JF (1999). Mechanisms of DNA oxidation. *PSEBM* 222: 246-252.
78. Thomas MJ (1995). The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Crit Rev Food Sci Nutr* 35: 21-39.
79. Gutteridge JM, Halliwell B (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 899: 136-47.
80. Matés JM (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 153(1-3): 83-104.
81. Urso ML, Clarkson PM (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 189: 41-54.
82. Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, Scoullos M (2006). Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. *Ecotoxicol Environ Saf* 64: 178-189.
83. Vatassery GT (1998). Vit E and other endogenous antioxidants in the CNS. *Geriatrics* 53: 525-527.
84. Sastre J, Pallardo FV, Vina J (1996). Glutathione, oxidative stress and aging. *Age* 19: 129- 139.
85. Pajovic SB, Saicic ZS, Spasic MB (1999). Effects of progesterone and estradiol benzoate on glutathione dependent antioxidant enzyme activities in the female rats. *Gen Physiol Biophys* 18: 35-44.
86. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J (2000). Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem* 267: 4904-4911.
87. Held P (2012). An introduction to reactive oxygen species, measurement of ROS in cells. *Bio Tek Application Guide*, Vermont, USA 1-14.
88. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26(4): 239-257.
89. Oztürk F (2002). Apoptozis. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 9:143-148.

90. Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, Peter ME, Vaux D, Vandenabeele P, Zhivotovsky B, Blagosklonny MV, Malorni W, Knight RA, Piacentini M, Nagata S, Melino G, Nomenclature Committee on Cell Death (2005). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ* 12: 1463-1467.
91. Mountz JD, Zhou T (2001). Apoptosis and Autoimmunity. Editör, Koopman WJ. *Textbook of Rheumatology: Arthritis and Allied Conditions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2683: 53.
92. Roshal M, Zhu Y, Planelles V (2001). Apoptosis in AIDS. *Apoptosis* 6: 103-116.
93. Gobé G, Zhang XJ, Cuttle L, Pat B, Willgoss D, Hancock J, Barnard R, Endre RB (1999). Bcl-2 genes and growth factors in the pathology of ischemic acute renal failure. *Immunol Cell Biol* 77: 279-286.
94. Rodenburg RJT, Raats JMH, Pruijn GJM, van Venrooij WJ (2000). Cell death: a trigger of autoimmunity? *BioEssays* 22: 627- 636.
95. Ferri KF, Kroemer G (2001). Mitochondria-the suicide organelles. *BioEssays* 23: 111- 115.
96. Hatton J (2001). Pharmacological treatment of traumatic brain injury: A review of agents in Development. *CNS Drugs* 15: 553- 581.
97. Choi D, Hwang S, Lee E, Yoon S, Bae D (2004). Expression of mitochondria-dependent apoptosis genes (p53, bax, and bcl-2) in rat granulosa cells during follicular development. *J Soc Gynecol Investig* 11: 311-317.
98. Sheikh MS, Fornace AJ Jr (2000). Role of p53 family members in apoptosis. *J Cell Physiol* 182: 171-181.
99. Durney CH, Massoudi H, Iskander MF (2002). Radiofrequency Radiation Dosimetry. *Handbook*. Fourth Edition, Brooks AFB 11-55.
100. Alihemmati A (2006). Gebelik Döneminde Elektromanyetik Alana Maruz Bırakılan Ratlarda ve Yavrularda Melatonin'in Tiroid bezi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, İzmir.

101. Stewart W (2000). Mobile Phones and Health. Independent Expert Group on Mobile Phones. National Radiological Protection Board, Chilton, Oxon.
102. Kitchen R (2001). RF and Microwave Radiation Handbook. Newnes, Oxford.
103. Seybold JS (2005). Introduction to RF Propagation, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
104. Vorst AV, Rosen A, Kotsuka Y (2006). Rf/Microwave Interaction With Biological Tissues. Wiley-Interscience, New Jersey 63-150.
105. Hayt H (1981). Engineering Electromagnetics, Mc-Graw Hill, Newyork.
106. Tekintanaç Y (2006). Cep Telefonları Tarafından Oluşturulan Elektromanyetik Alanın Kobay EKG'si Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı, Van.
107. Ermol C (2008). 900 ve 1800 MHz Mobil Telefonların Oluşturduğu Elektromanyetik Alanın Tendon İyileşmesine Etkisi: Ratlarda Deneysel alışma. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Isparta.
108. Cleveland RF, Ulcek JL (1999). Questions and Answers about Biological Effects and Potential Hazards of Radiofrequency Electromagnetic Field. Federal Communications Commission Office of Engineering & Technology, OET Bulletin 56, Fourth Edition. Washington.
109. Kato M (2006). Electromagnetics in Biology. Springer, Japan, 31-60.
110. Federal Communications Commission Office of Engineering & Technology (1999). Questions and Answers About Biological Effects and Potential Hazards of Radiofrequency Electromagnetic Fields. Oet Bulletin 56. Fourth Edition 5-38.
111. Aral BS (2008). 900 MHz ve 1800 MHz Radyo Frekans Radyasyonun Kan Beyin Bariyerine Etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara.
112. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Guidelines for Limiting Exposure to Time Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields (1998). Health Physics 74: 494-522.

113. Kavet R, Stuchly MA, Bailey WH, Bracke TD (2001). Evaluation Of Biological Effects, Dosimetric Models, And Exposure Assessment Related To Elf Electric- And Magnetic-Field Guidelines. *Appl Occup Environ Hyg* 16: 1118-1138.
114. Yurekli AI, Ozkan M, Kalkan T, Saybasili H, Tuncel H, Atukeren P, Gumustas K, Seker S (2006). GSM base station electromagnetic radiation and oxidative stress in rats. *Electromagn Biol Med* 25: 177-188.
115. Kibati M (1999). *Wireless Local Loop In Developing Countries: Is It Too Soon For Data? The Case Of Kenya*. Massachusetts Institute Of Technology. Technology And Policy Program, Massachusetts.
116. Harte L, Levine R, Livingston G (1999). *GSM Superphones*. McGraw-Hill, New York.
117. Korhonen J (2003). *Introduction to 3G Mobile Communications*. Artech House, Londra.
118. Hillebrand F, Trosby F, Holley K, Harris I (2010). *Short Message Service (SMS): The Creation of Personal Global Text Messaging*. John Wiley & Sons 45-127.
119. Olivier JC (2007). Frequency offset estimation for GSM and EDGE. *Digital Signal Processing* 17: 311-318.
120. Frattasi S, Fathi H, Fitzek FHP, Katz M, Prasad R (2006). Defining 4G technology from the user perspective. *IEEE Network Magazine*, 20: 1.
121. Sandström M (1998). *Subjective Symptoms Among Mobile Phone Users in Sweden and Norway, A Swedish–Norwegian Epidemiological Study*. Bioelectromagnetic Society. Tampa
122. Svedenstal BM, Johanson KJ (1995). Fetal Loss In Mice Exposed To Magnetic Fields During Early Pregnancy. *Bioelectromagnetics* 16: 284-289.
123. Mann K, Roschke J (1996). Effects of pulsed high–frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiology* 33: 41-47.
124. Borbély AA, Huber R, Graf T, Fuchs B, Gallmann E, Achermann P (1999). Pulsed high-frequency electromagnetic field affects human sleep and sleep electroencephalogram. *Neurosci Lett* 275: 207-210.

125. Krause CM, Sillanmäki L, Koivisto M, Häggqvist A, Saarela C, Revonsuo A, Laine M, Hämäläinen H (2000). Effects of electromagnetic field emitted by cellular telephones on the EEG during a memory task. *NeuroReport* 11: 761-764.
126. Goldsmith JR (1995). Epidemiological Evidence of Radio Frequency (Microwave) Effects on Health in Military, Broadcasting and Occupational Studies. *Int J Occup Environ Health* 1: 47-57.
127. Tenorio BM, Jimenez GC, Morais RN, Torres SM, Albuquerque NR, Silva Junior VA (2011). Testicular development evaluation in rats exposed to 60 Hz and 1 mT electromagnetic field. *J Appl Toxicol* 31: 223-230.
128. Bernabò N, Tettamanti E, Russo V, Martelli A, Turriani M, Mattoli M, Barboni B (2010). Extremely low frequency electromagnetic field exposure affects fertilization outcome in swine animal model. *Theriogenology* 73: 1293-1305.
129. Odacı E, Ünal D, Mercantepe T, Topal Z, Hancı H, Türedi S, Erol HS, Mungan S, Kaya H, Çolakoğlu S (2015). Pathological effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the 21-day-old male rat kidney. *Biotech Histochem* 90: 93-101.
130. Jiang ML, Han TZ, Pang W, Li L (2004). Gender- and age-specific impairment of rat performance in the Morris water maze following prenatal exposure to an MRI magnetic field. *Brain Res* 995: 140-4.
131. Mausset AL, de Seze R, Montpeyroux F, Privat A (2001). Effects of radiofrequency exposure on the GABAergic system in the rat cerebellum: clues from semi-quantitative immunohistochemistry. *Brain Res* 912: 33-46.
132. Dubreuil D, Jay T, Edeline JM (2002). Does head-only exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks? *Behav Brain Res* 129: 203-210.
133. Dubreuil D, Jay T, Edeline JM (2003). Head-only exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields does not alter rat's memory in spatial and non-spatial tasks. *Behav Brain Res* 145: 51-61.

134. Koyu A, Cesur G, Ozguner F, Akdogan M, Mollaoglu H, Ozen S (2005). Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats. *Toxicol Lett* 157: 257-262.
135. Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD Jr, Fragniere A, Tyers P, Jessberger S, Saksida LM, Barker RA, Gage FH, Bussey TJ (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science* 325: 210-213.
136. Odacı E, Bas O, Kaplan S (2008). Effects of prenatal exposure to a 800 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. *Brain Res* 1238: 224-229.
137. Baş O, Sönmez F.O, Aslan A, İkinci A, Hancı H, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Odacı E (2013). Pyramidal cell loss in the cornu ammonis of 32-day-old female rats following exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field during prenatal days. *Neuroquantology* 4: 591-599.
138. Odacı E, İkinci A, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, Sönmez OF, Aslan A, Okuyan Mukadder, Baş O (2013). The effects of 900 megahertz electromagnetic field applied in the prenatal period on spinal cord morphology and motor behavior in female rat pups. *NeuroQuantology* 11: 573-581.
139. Ammari M, Jeljeli M, Maaroufi K, Roy V, Sakly M, Abdelmelek H (2008). Static magnetic field exposure affects behavior and learning in rats. *Electromagn Biol Med* 27: 185-196.
140. Mausset-Bonnefont AL, Hirbec H, Bonnefont X, Privat A, Vignon J, de Sèze R (2004). Acute exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields induces glial reactivity and biochemical modifications in the rat brain. *Environ Biol Dis* 17: 445-454.
141. Júnior LC, Guimarães Eda S, Musso CM, Stabler CT, Garcia RM, Mourão-Júnior CA, Andreazzi AE (2014). Behavior and memory evaluation of Wistar rats exposed to 1.8 GHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Neurol Res* 36: 800-803.

142. Repacholi MH (1998). Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics* 19: 1-19.
143. Marinelli F, La Sala D, Ciccotti G, Cattini L, Trimarchi C, Putti S, Zamparelli A, Giuliani L, Tomassetti G, Cinti C (2004). Exposure to 900 MHz electromagnetic field induces an unbalance between pro-apoptotic and pro-survival signals in T-lymphoblastoid leukemia CCRF-CEM cells. *J Cell Physiol* 198: 324-332.
144. Zhao TY, Zou SP, Knapp PE (2007). Exposure to cell phone radiation up-regulates apoptosis genes in primary cultures of neurons and astrocytes. *Neurosci Lett* 412: 34-38.
145. Phelan AM, Lange DG, Kues HA, Luty GA (1992). Modification of membrane fluidity in melatonin-containing cell by low-level microwave radiation. *Bioelectromagnetic* 13: 131-146.
146. Lai H, Singh NP (1997). Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 18: 446-454.
147. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44-84.
148. Heynick LN, Merritt JH (2003). Radiofrequency fields and teratogenesis. *Bioelectromagnetics* 24: 174-186.
149. Hardell L, Mild KH, Carlberg M (2002). Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumors. *Int J Radiat Biol* 78: 931-936.
150. Hardell L, Mild KH, Johansson B (2003). Cellular and cordless telephones and basal cell carcinoma: A case report. *Arch Environ Health* 58: 380-382.
151. Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Seyhan N (2010). The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns. *Gen Physiol Biophys* 29: 59-66.



152. Maes AM (1993). In Vitro Cytogenetic Effects of 2450 MHz Wave on Human Periferal Blood Lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14: 495-501.
153. Vijayalaxmi LBZ, Szilagyi M, Prihoda TJ, Meltz ML (2000). Primary DNA damage in Human Blood Lymphocytes Exposed in Vitro to 2450 MHz Radiofrequency Radiation. *Radiat Res* 153: 479-486.
154. Blank M, Goodman R (1997). Do electromagnetic fields interact directly with DNA? *Bioelectromagnetics* 18: 111-115.
155. Penafiel LM, Litovitz T, Krause D, Desta A, Mullins JM (1997). Role of modulation on the effect of microwaves on ornithine decarboxylase activity in L 929 cells. *Bioelectromagnetics* 18: 132-141.
156. Zmyslony M, Jajte JM (1998). The role of free radicals in mechanisms of biological function exposed to weak, constant and net magnetic fields. *Med Pr* 49: 177-186.
157. Robison JG, Pendieton AR, Monson KO, Murray BK, O'neill KL (2002). Decreased DNA repair rates and protection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 23: 106-112.
158. Artacho-Cordon F, Salinas-Asensio Mdel M, Calvente I, Rios-Arrabal S, Leon J, Roman-Marinetto E, Olea N, Nunez MI (2013). Could Radiotherapy Effectiveness be Enhanced by Electromagnetic Field Treatment? *Int J Mol Sci* 14: 14974-14995
159. Hsiao YT, Yi PL, Li CL, Chang FC (2012). Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Neuropharmacology* 62: 373-84.
160. Rozas G, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL (1997). An automated rotarod method for quantitative drug-free evaluation of overall motor deficits in rat models of parkinsonism. *Brain Res Protoc* 2: 75-84.
161. Franke H, Kittner H (2001). Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazole-kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav* 70: 291-303.

162. Abbas T, Faivre E, Hölscher C (2009). Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 205: 265-271.
163. Gulec G, Isbil-Buyukcoskun N, Kahveci N (2010). Effects of centrally-injected glucagon-like peptide-1 on pilocarpine-induced seizures, anxiety and locomotor and exploratory activity in rat. *Neuropeptides* 44: 285-291.
164. Tuğ Kılıkış B, Er K, Taşdemir T, Yildirim M, Taskesen F, Tümkaya L, Kalkan Y, Serper A (2015). Neurotoxicity of various root canal sealers on rat sciatic nerve: an electrophysiologic and histopathologic study. *Clin Oral Investig* 19: 2091-2100.
165. Alkan A, Inal S, Yildirim M, Baş B, Agar E (2007). The effects of hemostatic agents on peripheral nerve function: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 630-634.
166. Demir A, Simsek T, Acar M, Aktaş A, Vlamings R, Ayyıldız M, Yildirim M, Temel Y, Kaplan S (2014). Comparison between Flexible Collagen and Vein Conduits Used for Size-Discrepant Nerve Repair: An Experimental Study in Rats. *J Reconstr Microsurg* 30: 329-334.
167. Potten CS (1996). What is an apoptotic index measuring? A commentary. *Br J Cancer* 74: 1743-1748.
168. Mihara M, Uchiyama M (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 86: 271-278.
169. Yagi K (1984). Assay of blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 109: 328-331.
170. Pourslis AF (2009). Reproductive and developmental effects of EMF in vertebrate animal models. *Pathophysiology* 16: 179-189.
171. Irmak MK, Fadıllıoğlu E, Güleç M, Erdogan H, Yağmurca M, Akyol Ö (2002). Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochem Funct* 20: 279-283.
172. Challis LJ (2005). Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics* 7: 98-106.

173. Poullietier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Athane A, Ait-Aissa S, Masuda H, Percherancier Y, Ruffié G, Billaudel B, Dufour P, Veyret B, Lagroye I (2012). Effect of in utero wi-fi exposure on the pre- and postnatal development of rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 95: 130-136.
174. Hancı H, Odacı E, Kaya H, Aliyazıcıoğlu Y, Turan I, Demir S, Colakoğlu S (2013). The effect of prenatal exposure to 900-MHz electromagnetic field on the 21-old-day rat testicle. *Reprod Toxicol* 42C: 203-209.
175. Türedi S, Hancı H, Topal Z, Unal D, Mercantepe T, Bozkurt I, Kaya H, Odacı E (2015). The effects of prenatal exposure to a 900-MHz electromagnetic field on the 21-day-old male rat heart. *Electromagn Biol Med* 34: 390-397.
176. Hancı H, Türedi S, Topal Z, Mercantepe T, Bozkurt I, Kaya H, Ersöz Ş, Ünal B, Odacı E (2015). Can prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field affect the morphology of the spleen and thymus, and alter biomarkers of oxidative damage in 21-day-old male rats? *Biotech Histochem* 19: 1-9.
177. Furtado-Filho OV, Borba JB, Dallegrave A, Pizzolato TM, Henriques JA, Moreira JC, Saffi J (2014). Effect of 950 MHz UHF electromagnetic radiation on biomarkers of oxidative damage, metabolism of UFA and antioxidants in the livers of young rats of different ages. *Int J Radiat Biol* 90: 159-168.
178. Kerimoğlu G, Güney C, Ersöz Ş, Odacı E (2018). A histopathological and biochemical evaluation of oxidative injury in the sciatic nerves of male rats exposed to a continuous 900-megahertz electromagnetic field throughout all periods of adolescence. *J Chem Neuroanat* 91: 1-7.
179. Choi S, Choi HJ, Cheong Y, Lim YJ, Park HK (2013). Internal-specific morphological analysis of sciatic nerve fibers in a radiofrequency-induced animal neuropathic pain model. *PLoS One*. 8: e73913.
180. Thompson CB (1999). Apoptosis. Editör, Paul WE. *Fundamental Immunology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 55-89.
181. Erdoğan BB (2003). Apoptozis mekanizmaları: tümör gelişiminde fas-faslı bağımlı apoptozis, *Akciğer Arşivi* 4: 165-174.

182. Öktem S, Özhan MH, Özol D (2001). Apoptozisin önemi, *Toraks Dergisi* 2: 91-95.
183. Friedlander MR (2003). Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 348: 1365-1375.
184. Tao W, Kurschner C, Morgan JI (1997). Modulation of cell death in yeast by the Bcl-2 family of proteins. *J Biol Chem* 272: 15547-15552.
185. D'Amelio M, Cavallucci V, Cecconi F (2010). Neuronal caspase-3 signaling: not only cell death. *Cell Death Differ* 17: 1104-1114.
186. Ashok BT, Ali R (1999). The aging paradox: free radical theory of aging. *Exp Gerontol* 34: 293-303.
187. Wickens AP (2001). Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 128: 379-391.
188. Dröge W (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82: 47-95.
189. Kaur C, Kapoor HC (2001). Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health. *Int J Food Sci Tech* 36: 703-725.
190. Jacob RA, Burri BJ (1996). Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 63: 985S-990S.
191. Herken H, Tiftik AM, Kaya N, Haliloğlu S, Dağlar C, Gederet Y (1999). Bilişsel Değişiklikler ile Serbest Radikal ve Oksidatif Savunma Mekanizmaları Arasındaki İlişki. *Düşünen Adam*. 12: 16-22.
192. Stahl W, Sies H (2002). Introduction: Reactive oxygen species. *Research Monographs* 1-2.
193. Ischiropoulos H, Al-Mehdi AB (1995). Peroxynitrite-mediated oxidative protein modification. *FEBS Lett*: 364: 279-282.
194. Aguayo AJ, Charron L, Bray GM (1976a). Potential of Schwann cells from unmyelinated nerves to produce myelin: A quantitative ultrastructural and radiographic study. *J Neurocytol* 5: 565-573.

195. Weinberg HJ, Spencer PS (1976). Studies on the control of myelinogenesis. II. Evidence for neuronal regulation of myelin production. *Brain Res* 113: 363-378.
196. Kerimoğlu G, Aslan A, Baş O, Çolakoğlu S, Odacı E (2016). Adverse effects in lumbar spinal cord morphology and tissue biochemistry in Sprague Dawley male rats following exposure to a continuous 1-h a day 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence. *J Chem Neuroanat* 78: 125-130.
197. Meral I, Mert H, Mert N, Deger Y, Yoruk I, Yetkin A, Keskin S (2007). Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs. *Brain Res* 12: 120-124.
198. Bilgici B, Akar A, Avcı B, Tuncel OK (2013). Effect of 900 MHz radiofrequency radiation on oxidative stress in rat brain and serum. *Electromagn Biol Med* 32: 20-29.
199. Odacı E, Hancı H, Yuluğ E, Türedi S, Aliyazıcıoğlu Y, Kaya H, Çolakoğlu S (2016b). Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on 60-day-old rat testis and epididymal sperm quality. *Biotech Histochem* 91: 9-19.
200. Çakatay U, Kayalı R (2004). Protein oksidasyonun klinik önemi. *Cerrahpaşa J Med* 35: 140-149.
201. Ter Steege JCA, Koster-Kamphuis L, Van Straaten EA, Forget PP, Buurman WA (1998). NitrotyROTine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich elisa. *Free Radic Biol Med* 25: 953-963.
202. Yaman H, Ünlü A, Karabıçak U, Çimen B, Balabanlı B, Erbil MK, Torközkan N (2000). Measurement of 3-NitrotyROTine by High Performance Liquid Chromatography. *T Klin J Med Res* 18: 26-30.
203. Güler G, Türközer Z, Ozgur E, Tomruk A, Seyhan N, Karasu C (2009). Protein oxidation under extremely low frequency electric field in guinea pigs. Effect of N-acetyl-L-cysteine treatment. *Gen Physiol Biophys* 28: 47-55.
204. Türedi S, Hancı H, Çolakoğlu S, Kaya H, Odacı E (2016). Disruption of the ovarian follicle reservoir of prepubertal rats following prenatal exposure to a continuous 900-MHz electromagnetic field. *Int J Radiat Biol* 92: 329-337.

205. Westerman R, Hocking B (2004). Diseases of modern living: neurological changes associated with mobile phones and radiofrequency radiation in humans. *Neurosci Lett* 361: 13-16.
206. Çam ST, Seyhan N, Kavaklı C, Çelikbıçak Ö (2014). Effects of 900 MHz radiofrequency radiation on skin hydroxyproline contents. *Cell Biochem. Biophys* 70: 643-649.
207. Odacı E, Hancı H, İkinci A, Sönmez OF, Aslan A, Şahin A, Kaya H, Çolakoğlu S, Baş O (2016a). Maternal exposure to a continuous 900-MHz electromagnetic field provokes neuronal loss and pathological changes in cerebellum of 32-day-old female rat offspring. *J Chem Neuroanat* 75(Pt B): 105-110.
208. Aldad TS, Gan G, Gao X, Taylor HS (2012). Fetal radiofrequency radiation exposure from 800–1900 MHz-rated cellular telephones affects neurodevelopment and behavior in mice. *Sci Rep* 2: 312.
209. Haghani M, Shabani M, Moazzami K (2013). Maternal mobile phone exposure adversely affects the electrophysiological properties of Purkinje neurons in rat offspring. *Neuroscience* 250: 588-598.
210. Razavinasab M, Moazzami K, Shabani M (2016). Maternal mobile phone exposure alters intrinsic electrophysiological properties of CA1 pyramidal neurons in rat offspring. *Toxicol Ind Health* 32: 968-979.

## 10. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ  
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ  
YEREL ETİK KURUL  
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ  
TECHNICAL UNIVERSITY  
ANIMAL CARE AND ETHICS  
COMMITTEE

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI  
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ

**Çalışmasının Adı** : “Prenatal Dönemde Uygulanan 900 MHz Elektromanyetik Alanın Sıçan Periferik Sinir Morfolojisi ve Fonksiyonuna Etkisi”  
**Çalışmacılar** : Prof.Dr.Ersan ODACI, Arş.Gör.Hatice HANCI, Prof.Dr.Mehmet YILDIRIM, Y.Doç.Dr.Haydar KAYA  
**Anabilim Dalı** : Histoloji ve Embriyoloji

|  |   |  |                                     |
|--|---|--|-------------------------------------|
| <b>Etik Kurul<br/>Dosya No</b><br>2015/ 29 | <b>Etik Kurul<br/>Toplantı Tarihi</b><br>23/06/2015 | <b>Etik Kurul<br/>Toplantı No</b><br>2015-10 | <b>Etik Kurul<br/>Karar No</b><br>2 |
|--|---|--|-------------------------------------|

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Bilal KUTRUP'un başkanlığında toplanıp; “Prenatal Dönemde Uygulanan 900 MHz Elektromanyetik Alanın Sıçan Periferik Sinir Morfolojisi ve Fonksiyonuna Etkisi” başlığını taşıyan tez çalışmanın, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (23.06.2015)

Prof. Dr. Etem ALHAN  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı



## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : Hancı Hatice  
**Uyruğu** : T.C  
**Doğum tarihi ve yeri** : Vezirköprü / 12.10.1987  
**Medeni hali** : Bekar  
**Telefon** : 04623777738  
**E-Posta** : haticehancii@gmail.com  
**Yazışma adresi** : KTÜ Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

## EĞİTİM BİLGİLERİ

| <b>Derece</b>        | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>                                     | <b>Mezuniyet Yılı</b> |
|----------------------|---|-----------------------|
| <b>Doktora</b>       | : KTÜ SABE Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı                   | 2013-Halen            |
| <b>Yüksek Lisans</b> | : KTÜ SABE Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı                   | 2013                  |
| <b>Lisans</b>        | : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü | 2009                  |
| <b>Lise</b>          | : Vezirköprü Anadolu Lisesi   | 2005                  |

## AKADEMİK/ MESLEKİ DENEYİMİ

| <b>Görevi</b>              | <b>Kurum</b>                                    | <b>Süre (Yıl -Yıl)</b> |
|----------------------------|---|------------------------|
| <b>Araştırma Görevlisi</b> | KTÜ SABE Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı | 2014-Halen             |

## YABANCI DİL

İngilizce