T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

3200 MHZ RADYO-FREKANS ALANLARIN RATLARDA BEYİN DOKUSUNA ETKİLERİ

NURHAN ÖZDEMİR

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2026


GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

3200 MHz RADYO-FREKANS ALANLARIN RATLARDA BEYİN DOKUSUNA ETKİLERİ

Nurhan ÖZDEMİR

DOKTORA TEZİ
BİYOFİZİK ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAZİRAN 2026

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Nurhan ÖZDEMİR

12/06/ 2026

3200 MHz RADYO-FREKANS ALANLARIN RATLARDA BEYİN DOKUSUNA ETKİLERİ

(Doktora Tezi)

Nurhan ÖZDEMİR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran, 2026

ÖZET

Radyofrekans alanlar (RF), elektromanyetik spektrumun iyonlaştırıcı olmayan bölümünde yer almakta olup cep telefonları, baz istasyonları, Wi-Fi cihazları ve diğer birçok kablosuz iletişim teknolojisi nedeniyle günlük yaşamda giderek artan düzeylerde maruz kalınan çevresel faktörler arasında bulunmaktadır. RF alanların iyonlaştırıcı enerjiye sahip olmamasına rağmen biyolojik sistemler üzerindeki olası etkileri uzun yıllardır araştırılmakta, ancak elde edilen bulgular deneysel modeller, maruziyet süreleri, frekans aralıkları ve uygulanan doz farklılıkları nedeniyle birbirleriyle tam olarak örtüşmemektedir. Özellikle cep telefonu kullanımının artması ve yeni nesil 5G teknolojilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, RF alanların merkezi sinir sistemi ve kan-beyin bariyeri (KBB) üzerindeki olası etkilerinin ortaya konulması büyük önem kazanmıştır. Bu çalışmada, 3200 MHz frekanslı RF alan maruziyetinin deneysel hayvan modelinde beyin dokusu ve KBB üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, Wistar erkek sıçanlar hafta sonu günleri dahil 15 gün boyunca günde 15 dakika (dak) veya bir saat süreyle RF alana maruz bırakılmıştır. Maruziyet sonrası beyin dokusunda oksidatif stres parametreleri Total Oksidan Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI), tight junction proteinleri (ZO-1 ve Claudin-5) ve immünohistokimyasal belirteçler (BCL-2 ve ZO-1) analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, 3200 MHz RF maruziyetinin oksidatif stres parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını, buna karşın özellikle kısa süreli maruziyet sonrasında Claudin-5 düzeylerinde azalma ve apoptotik belirteçlerde değişiklikler meydana geldiğini göstermiştir. Ayrıca, endotenyal bütünlük belirteci olan SMI-71 düzeylerinde azalma gözlenmiş olup, bu durum KBB bütünlüğünün etkilenebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, 3200 MHz RF alan maruziyetinin beyin dokusu ve KBB üzerinde etkiler oluşturabildiği, ancak bu etkilerin oksidatif stres mekanizmalarından bağımsız olarak gelişebileceği belirlenmiştir. Bu bulgular, RF alanların biyolojik etkilerinin yalnızca oksidatif stres ile açıklanamayacağını ve alternatif hücresel mekanizmaların da rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Bilim Kodu : 1008

Anahtar Kelimeler : Radyo Frekans, 5G, Beyin, Kan-Beyin Bariyeri

Sayfa Adedi : 124

Danışman : Prof. Dr. Bahriye SIRAV ARAL

EFFECTS OF 3200 MHz RADIO-FREQUENCY FIELDS ON BRAIN TISSUE IN RATS

(Ph. D. Thesis)

Nurhan ÖZDEMİR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2026

ABSTRACT

Radiofrequency (RF) fields are located within the non-ionizing region of the electromagnetic spectrum and have become increasingly prevalent environmental factors in daily life due to the widespread use of mobile phones, base stations, Wi-Fi devices, and various other wireless communication technologies. Although RF fields do not possess ionizing energy, their potential biological effects have been investigated for many years. However, the findings remain inconsistent because of differences in experimental models, exposure durations, frequency ranges, and applied doses. Particularly with the increasing use of mobile phones and the widespread implementation of next-generation 5G technologies, investigating the potential effects of RF fields on the central nervous system and the blood-brain barrier (BBB) has gained considerable importance. The aim of this study was to evaluate the effects of 3200 MHz RF field exposure on brain tissue and the BBB in an experimental animal model. For this purpose, male Wistar rats were exposed to RF fields for 15 days, including weekends, for either 15 minutes or one hour per day. Following exposure, oxidative stress parameters including Total Oxidant Status (TOS), Total Antioxidant Status (TAS), and Oxidative Stress Index (OSI), tight junction proteins (ZO-1 and Claudin-5), and immunohistochemical markers (BCL-2 and SMI-71) were analyzed in brain tissue. The findings demonstrated that 3200 MHz RF exposure did not induce significant alterations in oxidative stress parameters. However, particularly following short-term exposure, a reduction in Claudin-5 levels and alterations in apoptotic markers were observed. Additionally, a decrease in SMI-71 levels, an indicator of endothelial integrity, was detected, suggesting that BBB integrity may be affected. In conclusion, exposure to 3200 MHz RF fields may induce alterations in brain tissue and the BBB, and these effects may occur independently of oxidative stress mechanisms. These findings suggest that the biological effects of RF fields cannot be explained solely by oxidative stress and that alternative cellular mechanisms may also contribute to these responses.

Science Code : 1008

Key Words : Radio Frequency, 5G, Brain, Blood-Brain Barrier

Page Number : 124

Supervisor : Prof. Dr. Bahriye SIRAV ARAL

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması sürecinde sabrı, anlayışı ve her daim yapıcı yaklaşımıyla yanımda olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bahriye SIRAV ARAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilimsel donanımı, titizliği ve çalışkanlığıyla bana her zaman örnek olmuş; engin bilgi birikimini büyük bir özveriyle benimle paylaşmıştır. Bu zorlu süreçte beni hiç yalnız bırakmamış, her aşamada motive ederek yolumu aydınlatmıştır. Kendisinin rehberliği, bu çalışmanın ortaya çıkmasında en önemli katkılardan biri olmuştur. Doktora eğitim sürecim boyunca akademik destek ve katkılarından dolayı Anabilim dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Göknur GÜLER ÖZTÜRK'e teşekkür ederim

Çalışmamın histolojik değerlendirme aşamasında katkı sağlayan Sayın Prof. Dr. Cemile Merve SEYMEN'e teşekkür ederim. Süreç boyunca desteğini esirgememesi, içten yaklaşımı ve çalışma disiplininin bu çalışmaya sağladığı katkılar benim için çok kıymetlidir.

Fizyolojik analizler sürecindeki destekleri için Sayın Öğr. Gör. Dr. Burak KAYABAŞI'na teşekkür ederim.

Bu çalışma 10062 kodlu bilimsel araştırma projesince desteklenmiştir. Projeyi destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, deneysel çalışmaların yürütülmesinde sağladıkları imkân ve katkılarından dolayı GİRKUM'a ve GÜDAM'a, ayrıca GÜDAM'da değerli desteklerini esirgemeyen Sayın Vet. Hek. Dr. Burcu EKİM'e teşekkür ederim.

Çalışmanın önemli aşamalarından biri olan SAR hesaplamalarındaki katkıları için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kayhan ATEŞ'e ve Nazife CEYLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel süreç boyunca birlikte çalıştığım ve desteklerini her zaman hissettiğim ekip arkadaşlarım Gül Bayramiye ÖZMEN, Sevilay GÜNAY ve Enis Taha ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Bu uzun ve zorlu süreçte sabrı, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Sedat ÖZDEMİR'e; bana güç veren, motivasyon kaynağım olan ve her şeyin en anlamlı sebebi olan kızlarım Begüm Nisa ÖZDEMİR ve Bengü Sena ÖZDEMİR'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ xi

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xii

RESİMLERİN LİSTESİ xiii

SİMGELER VE KISALTMALAR xiv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Elektromanyetik Alanlar 5

2.1.1. Elektromanyetik spektrum 8

2.2. RF Alanlar 12

2.2.1. RF alanların tarihçesi 12

2.2.2. IARC ve kanser monografisi 13

2.2.3. RF alanların fiziksel özellikleri 15

2.2.4. RF alan kaynakları 18

2.2.5. Elektromanyetik spektrumda biyolojik etki değerlendirme parametreleri: akım yoğunluğu, SAR ve güç yoğunluğu 23

2.3. RF Alanların Biyolojik Yapılarla Etkileşimi 26

2.3.1. Fiziksel parametreler 27

2.3.2. Biyolojik parametreler 28

2.3.3. Çevresel faktörler 29

2.3.4. RF alanların biyolojik etkileri ve etki mekanizmaları 30

2.4. RF Alanlar için Oluşturulmuş Standartlar 33

Sayfa

2.4.1. Uluslararası standartlar 33
2.4.2. Türkiye RF standardı 34
2.5. Radyofrekans Alanların Biyolojik Etkileri 35
2.5.1. Karsinojenik etkiler 36
2.5.2. Genetik etkiler 37
2.5.3. Nörolojik etkiler 38
2.5.4. Kan-beyin bariyerine etkileri 39
2.6. Beyin 42
2.7. Kan-Beyin Bariyeri 44
2.7.1. Kan-beyin bariyeri proteinleri: Claudin-5 ve ZO-1 47
2.7.2. Kan-beyin bariyerinin önemi 49
2.7.3. Kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlar 50
2.7.4. İlaçlar ve kan-beyin bariyeri 51
2.8. Serbest Radikaller ve Oksidanlar 52
2.8.1. Serbest radikaller ve oksidanların oluşumu 53
2.8.2. Serbest oksijen türleri 54
2.8.3. Serbest nitrojen türleri 55
2.8.4. Serbest radikallerin etkileri 55
2.9. Oksidatif Stresin Hücre Üzerindeki Etkileri 56
2.9.1. Oksidatif stres ve yaşlanma 56
2.10. Antioksidan Savunma Sistemi 57
2.11. Apoptoz 58
3. GEREÇ VE YÖNTEM 61
3.1. Deney Hayvanları 61
3.2. Deney Grupları 61
3.3. Radyofrekans Alan Uygulaması 61

Sayfa

3.4. Fizyolojik Çalışmalar 63
3.4.1. Doku hazırlığı 63
3.4.2. Doku homojenizasyon protokolü 64
3.4.3. TAS ve TOS ölçüm prensibi 65
3.4.4. Oksidatif Stres İndeks hesaplanması 66
3.4.5. Kan-beyin bariyerinde bulunan sıkı bağlantı proteinleri 66
3.4.6. Total RNA ekstraksiyonu 66
3.4.7. cDNA protokolü 67
3.4.8. Realtime PCR protokolü 67
3.5. Histolojik Yöntem 68
3.5.1. Beyin dokusunun hazırlanması 68
3.5.2. Hematoksilen – eozin boyama yöntemi 68
3.5.3. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi 68
3.6. İstatistiksel Analiz 69
4. BULGULAR 71
4.1. Deney Hayvanları Ağırlıkları 71
4.2. Radyofrekans Alan Ölçümleri ve SAR Hesaplamaları 72
4.3. Oksidatif Analizler 74
4.4. qPCR Yöntemi Bulguları 77
4.4.1. Kan-beyin bariyerinde bulunan sıkı bağlantı proteinleri: Zonula Occludens-1 77
4.4.2. Kan-beyin bariyerinde bulunan sıkı bağlantı proteinleri: Claudin-5 78
4.5. Histolojik Bulgular 79
4.5.1. Hematoksilen – eozin boyama bulguları 79
4.5.2. İmmünohistokimyasal boyama bulguları 83

Sayfa

5. TARTIŞMA 86

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 97

KAYNAKLAR 99

EKLER 121

EK-1 Etik Kurul Onayı 122

ÖZGEÇMİŞ 124

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. IARC kanser sınıflandırması 15

Çizelge 2.2. Rayleigh kriterine göre uzak alan mesafeleri 17

Çizelge 2.3. 100 kHz-300 GHz frekans aralığında elektrik alan maruziyeti için temel kısıtlamalar 34

Çizelge 2.4. Dünyada limit standartları belirleyen kuruluşlar ve limit değerleri..... 34

Çizelge 2.5. Ülkemizdeki maruziyet limitleri..... 35

Çizelge 3.1. Deney grupları 61

Çizelge 3.2. β-actin 67

Çizelge 4.1. Deney gruplarına ait vücut ağırlıkları 71

Çizelge 4.2. Radyofrekans alan ölçümleri 72

Çizelge 4.3. 3200 MHz'de dokulara ait 1 gr ve 10 gr SAR değerleri 73

Çizelge 4.4. Deney gruplarında TAS düzeyleri..... 74

Çizelge 4.5. Deney gruplarında TOS düzeyleri 75

Çizelge 4.6. Deney gruplarında OSI sonuçları 76

Çizelge 4.7. Deney gruplarında ZO-1 düzeyleri..... 77

Çizelge 4.8. Deney gruplarında Claudin-5 düzeyleri..... 78

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Pozitif ve negatif yükler için elektrik alan vektörü 6

Şekil 2.2. Bir iletkenden geçen akımın yarattığı manyetik alan 7

Şekil 2.3. Elektromanyetik spektrum 10

Şekil 2.4. Elektrik (E) ve Manyetik (B) Elektromanyetik dalgalar 15

Şekil 2.5. Örnek bir antenden RF alan yayılımı..... 18

Şekil 2.6. Elektriksel alan şiddeti ve güç akısının baz istasyonlarına bağlı değişimi..... 20

Şekil 2.7. Baz istasyonu anteninden ileriye ve yanlara doğru gidildikçe elektriksel gücün değişimi 20

Şekil 2.8. Mobil iletişim zinciri 22

Şekil 2.9. EMA'lara maruz kalmanın olası biyolojik etkileri..... 36

Şekil 2.10. MSS'de RF-EMA maruziyetinin olası etki mekanizmalarının şematik özeti 38

Şekil 2.11. Kan beyin bariyerini meydana getiren önemli bileşenler..... 46

Şekil 2.12. Beyin mikrovasküler endotel hücreleri arası sıkı bağlantı proteinlerinin organizasyonu..... 46

Şekil 4.1. Gruplarda çalışmanın 1. ve 15. günleri vücut ağırlığı ortalamaları..... 71

Şekil 4.2. 3200 MHz'de 1 gr ortalama doku için SAR dağılımı..... 73

Şekil 4.3. 3200 MHz'de 10 gr ortalama doku için SAR dağılımı..... 74

Şekil 4.4. TAS düzeyleri görseli. TAS düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir..... 75

Şekil 4.5. TOS düzeyleri görseli. TOS düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir..... 76

Şekil 4.6. Gruplara ait OSI düzeyleri görseli. OSI sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir..... 77

Şekil 4.7. ZO-1 mRNA ekspresyonu düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır..... 78

Şekil 4.8. Claudin-5 mRNA ekspresyonu düzeyi *sham 15 dak kıyasla RF 15 dak anlamlı farklılık mevcuttur..... 79

Şekil 4.9. Beyin korteks dokusu Bcl-2 ve SMI-71 immün boyamaları H-Skor verilerine ait tüm gruplar arasında karşılaştırmalı istatistiksel grafik..... 86

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 2.1. Sıçan, kedi, maymun ve insan beyninin makroskobik görünümleri..... 44

Resim 3.1. RF- Mikrodalga vektör sinyal üreteci..... 62

Resim 3.2. RF alan uygulaması 62

Resim 3.3. Elektrik alan ölçümleri 63

Resim 3.4. Doku homojenizasyonunda kullanılan boncuklu homojenizatör cihazı..... 64

Resim 3.5. Biyokimya oto analizörü..... 65

Resim 4.1. Kontrol grubu beyin korteks kesitleri..... 80

Resim 4.2. 15 dak Sham Kontrol grubu beyin korteks kesitleri 80

Resim 4.3. 1 saat Sham kontrol grubu beyin korteks kesitleri..... 81

Resim 4.4. 15 dak RF alan grubu beyin korteks kesitleri 82

Resim 4.5. 1 saat RF alan grubu beyin korteks kesitleri 83

Resim 4.6. Beyin korteks kesitleri..... 84

Resim 4.7. Beyin korteks kesitleri 85

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
c	Işık Hızı
D	Antenin Maksimum Uzaklığı
eV	Elektrovolt
f	Frekans
h	Planck Sabiti
$\mathbf{I_{sc}}$	Vücut-Yer Arasında Oluşan Toplam Kısa Devre Akımı
J	Akım Yoğunluğu
$\mathbf{k_B}$	Boltzmann Sabiti
kg	Kilogram
m	Metre
$\mathbf{m^2}$	Metrekare
mm	Milimetre
n	Ortamın Empedansı
Q	Test Yükü
S	Güç Yoğunluğu
T	Mutlak Sıcaklık
V	Volt
W	Watt
ε	Dielektrik Sabiti
λ	Dalga Boyu
μ	Manyetik Geçirgenlik
ρ	Doku Yoğunluğu
σ	Elektriksel İletkenlik

Kısaltmalar	Açıklamalar
AB	Avrupa Birliği
ANSI	Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü
ATP	Adenozin Trifosfat
BP-RF	Patlama Geçirgenliği RF Etkisi
BTK	Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik AMP
Cl	Klor
CW	Sürekli Dalga
Da	Dalton
EEG	Elektroensefalografi
EMA	Elektromanyetik Alan
FCC	Federal Comminications Commission (Federal İletişim Komisyonu)
FITC	Floresan İzotiyosiyanat
GABA	Gamma-Aminobütirik Asit
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
HNO_2	Nitröz Asit
HOCl	Hipokloröz Asit
HRP	Horseradish Peroksidaz
HUVEC	İnsan Göbek Kordonu Endotel Hücreleri
IARC	International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (Uluslararası İyonize Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu)
IEEE	Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü
IoT	Nesnelerin İnterneti
Isc	Kısa Devre Akımı
K	Potasyum
KBB	Kan-Beyin Bariyeri
KRB	Kan-Retina Bariyeri
LOO	Lipid Peroksil
LTE	Uzun Dönem Evrim Teknolojisi
mmWave	Milimetre Dalga
MPBS	Mobil Telefon Baz İstasyonları

Kısaltmalar	Açıklamalar
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N_2O_3	Dinitrojen Trioksit
Na	Sodyum
NO	Nitrik Oksit
NO_2	Nitrojen Dioksit
O_2^-	Süperoksit
O_3	Ozon
OH	Hidroksil
$ONOO^-$	Peroksinitrit
PW	Pulslu Alan
QoS	Quality of Service **(**Hizmet Kalitesi)
RF	Radyofrekans
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROO	Peroksil
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SPION	Süperparamagnetik Demir Oksit Nanopartikülleri
T98G	İnsan Glioblastoma Hücre Hattı
TEER	Transendotelyal Elektrik Direnci
TJ	Tight Junction
Wi-Fi	Kablosuz İnternet Bağlantısı
ZO	Zonula Okludin
1G	Birinci Nesil
$^1O_2$	Singlet (Moleküler) Oksijen
5G	Beşinci Nesil

1. GİRİŞ

Elektromanyetik spektrum, frekans ve dalga boyları dolayısıyla enerjilerine göre 0'dan artarak sıralanan tüm elektromanyetik dalgaları kapsamaktadır. Bu spektrum temel olarak iyonlaştırıcı olmayan ve iyonlaştırıcı radyasyon olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon, dokularda iyonlaşmaya yol açacak düzeyde enerji taşımamakla birlikte, uzun süreli ve düşük düzeyli maruziyetin biyolojik sistemler üzerindeki etkileri halen bilimsel tartışma konusudur. Radyofrekans (RF) alanlar, elektromanyetik spektrumun iyonlaştırıcı olmayan bölgesinde yer almakta olup kimyasal bağları kıracak enerji düzeyine sahip değildir. Bu nedenle, RF alanın biyolojik etkileri, iyonlaştırıcı radyasyondan farklı fiziksel mekanizmalar üzerinden ortaya çıkmaktadır [1].

RF teknolojisi, günümüzde iletişim sistemlerinin temelini oluşturmaktadır. Cep telefonları, ilişkili baz istasyonları, kablosuz internet sistemleri (Wi-Fi), Bluetooth, uydu iletişimi, radar sistemleri ve çeşitli endüstriyel uygulamalar RF spektrumunu aktif olarak kullanmaktadır [2].

RF teknolojisinin güvenli ve standartlara uygun şekilde kullanılabilmesi amacıyla belirli teknik düzenlemeler ve protokoller geliştirilmiştir. Bu düzenlemeler ve protokoller bütünü "Kablosuz İletişim Standartları" olarak tanımlanmıştır. Birinci nesil mobil telekomünikasyon sistemi "1G" olarak adlandırılmıştır. Bilimsel gelişmeler doğrultusunda, 1G standardında yapılan kapsamlı değişiklikler sonucunda ikinci nesil sistem "2G" olarak adlandırılmıştır. Benzer şekilde 2G'nin yerini 3G, 3G'nin yerini ise 4G almıştır. Her yeni nesil, veri iletim hızı, kapasite ve bağlantı güvenilirliği açısından önemli ilerlemeler sağlamıştır [3]. 4G teknolojisinin ardından geliştirilen "5G" olarak tanımlanan beşinci nesil kablosuz sistem günümüzde devreye alınmış olup küresel ölçekte yaygınlaşma sürecindedir [4]. Uluslararası yönergeler, kişisel EMA maruziyeti için nicel EMA sınır değerlerini tanımlamaktadır. Bu sınır değerlere uyulması, bireyleri RF alan maruziyetinin kanıtlanmış zararlı etkilerinden korumayı amaçlamaktadır [5].

5G standardında taşıyıcı frekansları FR1 ve FR2 olmak üzere iki farklı bantta tanımlanmaktadır [6]. Geleneksel hücresel iletişim trafiğini taşıyan FR1 bandından farklı olarak FR2 bandı, kısa mesafeli yüksek veri hızlı iletişime odaklanmaktadır. Çalışmamızda

deneysel incelemeye tabi tutulan 3200 MHz RF alanda, FR1 frekans aralığında yer almaktadır [7].

5G mobil iletişim teknolojisinin yaygınlaşması, RF spektrumunda daha geniş frekans bantlarının kullanımını gerektirmekte; bu durum iletişim altyapısında kullanılan RF kaynaklarının artmasına yol açmaktadır. Bu teknolojik gelişmeler, özellikle milimetre dalga (mmWave) olarak tanımlanan yüksek frekans bantlarında RF alanların biyolojik etkilerine yönelik araştırmaların artmasına neden olmaktadır.

RF alanlarının biyolojik etkilerine yönelik bilimsel çalışmalar, 20. yüzyılın başlarından itibaren özellikle elektromanyetik radyasyonun teknolojik gelişmelerle birlikte yaygınlaşması sonucunda önem kazanmıştır. İlk araştırmalar, RF'nin dokular tarafından soğurulması sonucu ortaya çıkan termal etkilerine odaklanırken, zamanla düşük düzeyli maruziyetlerin olası ısısal olmayan etkileri de bilimsel araştırmaların konusu haline gelmiştir. Bu kapsamda, RF alanların hücresel düzeyde oksidatif stres, DNA hasarı, hücre zarı geçirgenliğinde değişiklikler ve enflamatuvar yanıtlar gibi biyolojik süreçleri tetikleyebileceği bildirilmiştir [8]. 1980'li yıllardan itibaren cep telefonu kullanımının yaygınlaşması, RF'nin insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerine yönelik endişeleri artırmıştır [9]. Bu dönemde RF alanların beyin tümörleri, özellikle glioma ve akustik nöroma gibi kanser türleriyle ilişkisini inceleyen geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar yürütülmüştür. 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bünyesindeki *Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC),* RF alanları "muhtemel kanserojen" *(Grup 2B)* olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma, IARC'nin RF alanların insan sağlığı üzerindeki potansiyel risklerinin daha ayrıntılı araştırılması gerekliliğine işaret etmektedir [10].

Yıllar içerisinde, RF'nin nörolojik etkileri (bilişsel fonksiyonlar, uyku kalitesi ve hafıza üzerindeki etkileri), üreme sağlığı (sperm kalitesi ve hormonal dengesizlikler) ile bağışıklık sistemi üzerindeki potansiyel etkilerine yönelik çalışmalar artmıştır [11]. Ancak RF alanların biyolojik etkileri konusunda bilim camiasında tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar RF'nin sağlık riskleri oluşturabileceğini bildirirken, diğerleri bu risklerin düşük düzeyde olduğunu veya mevcut maruziyet sınırları içinde güvenli kabul edilebileceğini savunmaktadır. Örneğin bir çalışmada, 2650 MHz RF alana maruziyetin mekansal hafıza üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı ve depresyon benzeri davranışlara yol açmadığı bildirilmiştir; ancak farelerde anksiyete benzeri davranışların indüklendiği bildirilmiştir

[10]. Buna karşılık başka bir çalışmada, uzun süreli mikrodalga maruziyetinin (2856 ve 9375 MHz) farklı derecelerde mekansal öğrenme ve hafıza bozukluğuna yol açabileceği öne sürülmüştür [12]. Bir diğer çalışmada, larva zebra balığı embriyolarının 4 saat boyunca 3500 MHz frekansına erken dönemde maruz bırakılmasının kaygı benzeri davranışların artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [13]. Buna karşın 3500 MHz RF alana 72 saat süreyle kısa süreli RF alan maruziyetinin kobaylarda kaygı benzeri davranışlara neden olmadığı gösterilmiştir [14].

Mevcut çalışmalar dikkate alındığında, özellikle uzun süreli ve düşük düzeyli maruziyetlerin etkilerinin ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara, deneysel laboratuvar çalışmalarına ve altta yatan mekanizmaları aydınlatmaya yönelik temel bilim çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. RF alanların güvenliğine ilişkin net sonuçlara ulaşılması hem halk sağlığı hem de teknolojik gelişmeler açısından önem arz etmektedir.

Beyin, oksijen tüketiminin en yüksek olduğu organlardan biridir ve bu durum reaktif oksijen türlerinin üretimini artırmaktadır. Yüksek lipit içeriği ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin yapısı nedeniyle beyin dokusu bu radikallere karşı daha savunmasızdır. Ayrıca beynin enzimatik antioksidan savunma kapasitesinin sınırlı olması, oksidatif hasar yatkınlığını artırmaktadır. Bu nedenle beyin, reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla tetiklenen EMA kaynaklı oksidatif hasara karşı daha hassas bir yapı olarak değerlendirilmektedir.

Memeli beyni, dolaşımdaki potansiyel olarak zararlı bileşiklere karşı kan beyin bariyeri (KBB) tarafından korunmaktadır [15, 16]. KBB, merkezi sinir sistemine (MSS) geçişine izin verilen molekülleri sıkı bir şekilde düzenleyen, yüksek derecede organize ve seçici bir yapıdır [17]. Ayrıca beyin, hücre içi ortamın sıvı dengesini stabilize eden ve optimize eden düzenleyici mekanizmalara sahiptir [15, 16].

Bu çalışmanın amacı; 5. nesil (5G) mobil iletişim teknoloji frekanslarından biri olarak değerlendirilen 3200 MHz frekanslı RF alana 15 gün süreyle, farklı gruplarda günde 15 dakika ve 1 saat olmak üzere tüm vücut maruziyeti uygulanan erkek sıçanlarda, KBB bütünlüğü, oksidatif stres parametreleri ve beyin dokusundaki histolojik değişiklikleri değerlendirmektir.

Mevcut literatür incelendiğinde, 5G FR1 bant aralığında yer alan 3200 MHz frekanslı RF maruziyetinin KBB bütünlüğü üzerindeki etkilerini deneysel modelde inceleyen çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu yönüyle çalışma, 3200 MHz frekanslı RF alan uygulamasının KBB bütünlüğüne ilişkin deneysel veri üretmesi bakımından literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Elektromanyetik Alanlar

Elektromanyetik alanlar (EMA) hem boşlukta hem de madde ortamında yayılma özelliğine sahip enine dalgalardır. Bu dalgalar, birbirine dik doğrultuda salınım yapan elektrik ve manyetik alan bileşenlerinden oluşmaktadır. Zamanla değişen manyetik alan bir elektrik alan indüklerken, zamanla değişen elektrik alan ve iletim akımı birlikte manyetik alan üretmektedir. Bu karşılıklı etkileşim, elektromanyetik dalganın temelini oluşturmaktadır. Elektromanyetik dalga, enerjisini uzayda taşıyarak iletişim, tıp, endüstri ve bilim gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu özellikleri, modern teknolojinin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır [18].

Elektrik alan, uzayda bulunan bir elektrik yükünün çevresinde oluşturduğu ve diğer yüklü parçacıklar üzerinde kuvvet etkisi oluşturan vektörel bir büyüklüktür. Bu alan, yükler arasındaki etkileşimi tanımlayan ve Coulomb yasası ile ifade edilen itme veya çekme kuvvetleri oluşturmaktadır. Her elektrik yüklü parçacık, kendi çevresinde bir elektrik alan oluşturmakta ve bu alan, yükün büyüklüğüne ve uzaysal konumuna bağlı olarak değişmektedir. Elektrik alan şiddeti, birim pozitif yüke etki eden kuvvet olarak tanımlanmakta ve Uluslararası Birim Sisteminde (SI) metre başına volt (V/m) cinsinden ifade edilmektedir [19].

Elektrik alan,

$$E=\frac{k.Q}{r^2} \tag{2.1}$$

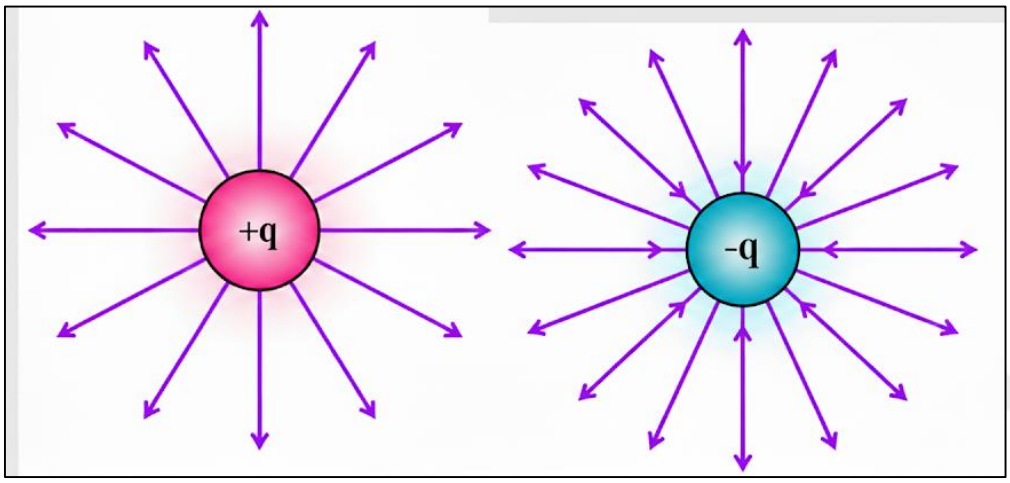
eşitliği (E: Elektrik alan, k: Coulomb sabiti, Q: Birim yük, r: Yükler arası uzaklık) ile ifade edilmektedir.

Bir elektrik alanın uzayın herhangi bir noktasındaki değeri, o noktada tanımlanan elektrik alan vektörü ile gösterilmektedir. Bu noktaya yerleştirilen küçük bir test yükü (q) üzerine etki eden elektrostatik kuvvet (F), elektrik alan vektörü ile yükün çarpımına eşittir;

$$F=q.E \tag{2.2}$$

Bu ilişki ile Elektrik alanın yük üzerindeki etkisini niceliksel olarak tanımlamaktadır. Elektrik alanlar, özellikle hareketsiz (statik) yüklerin çevresinde oluşmakta ve bu yüklerin uzayda oluşturduğu etkiyi temsil etmektedir.

Elektrik alanın yönü, kaynak yükün işaretine bağlı olarak belirlenmektedir. Pozitif yükler için elektrik alan vektörü, yük merkezinden radyal olarak dışa yönelmektedir. Bu durum, pozitif bir test yükü üzerine itici bir kuvvet oluştuğunu göstermektedir. Negatif yükler için ise elektrik alan vektörü yükün merkezine doğru yönelmekte; bu da negatif yükün çevresine yerleştirilen pozitif test yükü üzerinde çekici bir kuvvet oluştuğunu ifade etmektedir [20].



Şekil 2.1. Pozitif ve negatif yükler için elektrik alan vektörü

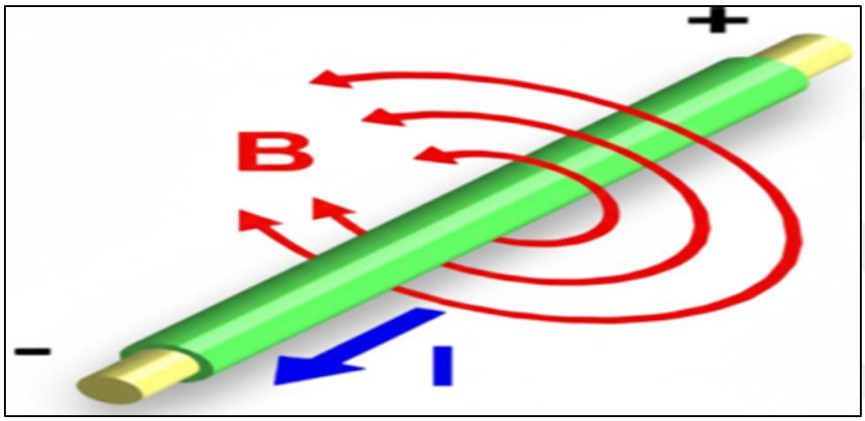
Uluslararası İyonize Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICNIRP – International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection), genel halkın 50 Hz frekansındaki elektrik alana maruz kalma durumu için üst sınır değerini 5 kiloVolt/metre (kV/m) olarak belirlemiştir. Bu sınır değer, insan sağlığının korunmasına yönelik önlemler çerçevesinde önerilmiştir. Bu tür elektrik alanlara uzun süreli maruziyet biyolojik sistemler üzerinde potansiyel olarak olumsuz etkilere sebep olabilmektedir [21].

Manyetik alan (B), hareketli elektrik yükleri (elektrik akımları) veya manyetik dipol momente sahip mıknatıs gibi malzemeler tarafından oluşturulan ve uzayda manyetik kuvvetlerin etki ettiği bölgeyi tanımlayan vektörel bir fiziksel büyüklüktür. Manyetik alanın birimi, SI birim sisteminde Tesla (T) olarak ifade edilmektedir [22]. Gauss da ayrıca birim olarak kullanılabilmektedir ve 1 T = 10^4 G (Gauss)'tur.

Bir iletken boyunca belirli bir yönde akan elektrik akımı (I), iletken etrafında bir manyetik alan oluşturmaktadır. Bu manyetik alanın yönü, sağ el kuralı adı verilen bir yöntem ile belirlenmektedir. Sağ el kuralı hem mıknatıslar hem de akım taşıyan iletkenler için akımın, manyetik alanın ve manyetik kuvvetin yönünü belirlemede kullanılan temel bir yöntemdir.

Ampère'in döngüsel yasasına göre, bir iletkenden geçen akım tarafından üretilen manyetik alanın büyüklüğü şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$B = \frac{\mu_0 I}{2\pi r} \tag{2.3}$$



Şekil 2.2. Bir iletkenden geçen akımın yarattığı manyetik alan

Bu formülde;

B: Manyetik alanın büyüklüğü (Tesla, T)
μ_0: Vakumun manyetik geçirgenliği
I: İletken üzerinden geçen elektrik akımı (Amper, A)
r: İletkenin merkezinden ölçülen mesafe (metre, m) şeklindedir [23].
EMA'ların temel özellikleri aşağıdaki gibidir:

Dalga Davranışları: EMA'lar, dalga denklemlerine göre uygun biçimde davranmakta ve boşlukta ışık hızı ($c \approx 3\times10^8$ m/s) ile yayılmaktadır. Bu dalgalar hem elektrik alan hem de manyetik alan bileşenlerinin birbirine dik salınımı ile karakterize edilmektedir.

Enerji ve Momentum Taşınımı: Elektromanyetik dalga, enerji (Poynting vektörü ile ifade edilir) ve momentum taşımaktadır. Bu özellik, örneğin güneş ışınımının Dünya'ya enerji aktarması veya fotonların momentum transferi gibi olgularla açıklanmaktadır.

Elektromanyetik Spektrum: Elektromanyetik dalga, frekans (f) ve dalga boyu (λ) temelinde sınıflandırılmaktadır. Spektrum, statik alanlardan düşük enerjili radyo dalgalarına, yüksek enerjili gama ışınlarına kadar uzanmaktadır.

2.1.1. Elektromanyetik spektrum

Elektromanyetik spektrumun tarihsel gelişimi, 19. yüzyılda gerçekleştirilen deneysel keşiflerle başlamış ve Maxwell'in teorik çalışmaları ile fiziksel temelleri ortaya koymuştur [24].

Işık dışındaki elektromanyetik dalgaların keşfi 1800 yılında William Herschel'in kızılötesi radyasyonu keşfetmesiyle başlamıştır. Herschel, bir prizma yardımıyla ışığı bileşenlerine ayırarak farklı dalga boylarının sıcaklık etkilerini incelemiş ve en yüksek sıcaklığın görünür kırmızı ışığın ötesinde olduğunu gözlemlemiştir. Bu gözlem, görünmeyen bir ışınım türü olan ve daha sonra kızılötesi radyasyon olarak adlandırılan "Kalorifik Işınlar'ın" varlığını ortaya koymuştur. Bir yıl sonra, Johann Ritter, spektrumun mor ötesi bölgesinde benzer bir keşif yapmış ve bu bölgede kimyasal reaksiyonları tetikleyen görünmez ışınımlar olduğunu fark ederek bunlara "Kimyasal Işınlar" adını vermiştir. Bu ışınlar daha sonra ultraviyole radyasyon olarak tanımlanmıştır [25].

Elektromanyetik dalgaların teorik temelleri, James Clerk Maxwell tarafından 1862 yılında atılmıştır. Maxwell, elektrik ve manyetik alanlar arasındaki ilişkisini açıklayan ve günümüzde Maxwell denklemleri olarak bilinen bir dizi kısmi diferansiyel denklem geliştirmiştir. Bu denklemler, elektromanyetik dalgaların yansıması, kırılması ve girişimi gibi makroskobik olguları açıklamaktadır. Ancak Maxwell'in teorisi elektromanyetik enerjinin atomik ve moleküler düzeyde maddeyle etkileşimini açıklamakta yetersiz kalmıştır.

1900 yılında Max Planck, siyah cisim radyasyonu problemini açıklamak amacıyla kuantum kuramının temellerini atmıştır. Planck, enerjinin sürekli değil de kesikli paketler (kuantumlar) halinde yayıldığını öne sürmüştür [26].

Bu paketlerin enerjisi,

$$E=hf \tag{2.3}$$

formülü ile ifade edildi. Burada;

h: Planck sabiti (6.6252×10^{-34} J.s)
f: Dalganın frekansıdır.

Günümüzde elektromanyetik enerjinin doğasını anlamak için hem Maxwell'in elektromanyetik dalga teorisi hem de kuantum teorisi birlikte kullanılmaktadır. Maxwell'in teorisi, elektromanyetik dalgaların makroskobik özelliklerini ve yayılma davranışlarını açıklarken, kuantum teorisi, radyasyonun atomik ve moleküler düzeyde emilimi ve emisyonu gibi mikroskobik süreçleri açıklamaktadır [27].

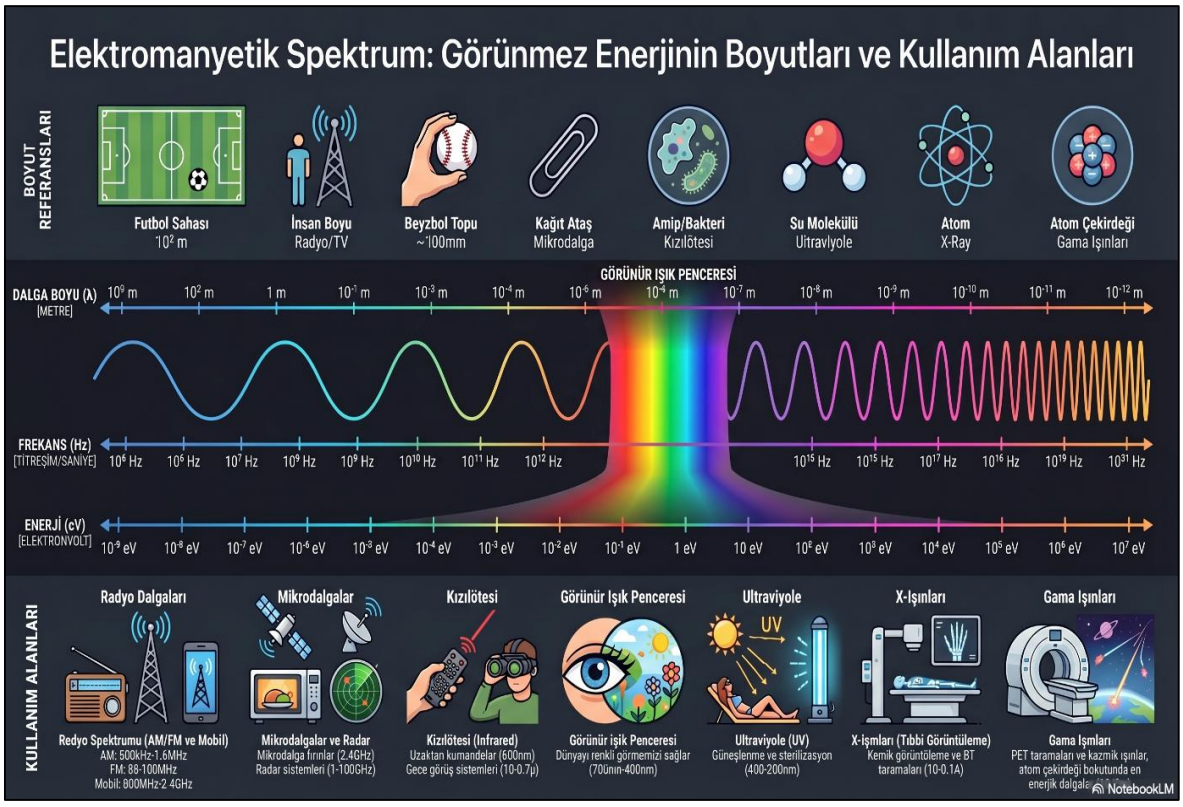
- (i) $\nabla . \boldsymbol{E} = \frac{\rho}{\varepsilon_0}$ (Gauss yasası)
- (ii) $\nabla . \boldsymbol{B} = 0$
- (iii) $\nabla \times \boldsymbol{E} = -\frac{\partial B}{\partial t}$ (Faraday Yasası)
- (iv) $\nabla \times \boldsymbol{B} = \mu 0 \boldsymbol{J} + \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial E}{\partial t}$ (Maxwell düzeltmeli Ampere Yasası)
- Kuvvet yasası $\boldsymbol{F} = q(\boldsymbol{E} + \boldsymbol{\vartheta} \times \boldsymbol{B})$

Elektromanyetik enerjinin bu çift doğası, frekans ve dalga boyuna bağlı olarak farklı fiziksel ve biyolojik etkileşimler göstermesine neden olmaktadır. Bu farklılıklar doğrultusunda elektromanyetik dalgalar frekans aralıklarına göre sınıflandırılmakta ve elektromanyetik spektrum olarak adlandırılan geniş bir dağılım içerisinde değerlendirilmektedir.

Elektromanyetik spektrum, sırasıyla statik alanlar, oldukça Düşük Frekans (ELF), Düşük Frekans (LF), Radyofrekans (RF), Mikrodalga (Microwave-MW), Kızılötesi (Infrared-IR), Morötesi (Ultraviolet-UV), X Işınları, Gama Işını (γ) ve Kozmik Işınlar gibi bölümlere ayrılmaktadır. Bu bileşenlerin her biri, spektrumun bir parçası olmakla birlikte, maddeler ve

biyolojik sistemlerle etkileşimleri birbirinden farklı olmaktadır. Bu farklılık dalga boylarının, dolayısıyla frekans ve enerjilerinin değişken olmasından kaynaklanmaktadır.

Bununla birlikte enerjileri foton adı verilen kesikli enerji paketleri şeklinde taşınmaktadır. Fotonun enerjisi, dalga boyu ile ters orantılıdır. Bu nedenle kısa dalga boylu fotonlar daha yüksek enerjiye sahip olmaktadır. EM spektrumun bileşenlerinin aralığı 1.2×10^{-11} eV ile 1.2×10^{6} eV arasında değişerek oldukça geniş bir yelpaze oluşturmaktadır [9].



Şekil 2.3. Elektromanyetik spektrum [9]

ELF (3-300 Hz) aralığında bulunan elektromanyetik dalgalar, Dünya'nın manyetosferi (manyetik alanı) ile iyonosferi (atmosferin üst katmanı) arasındaki etkileşimleri ve meteorolojik süreçlerle bağlantılı çeşitli olaylarla ilişkilendirilmektedir. ELF bandında yapılan gözlemler, yıldırım aktiviteleri sonucunda ortaya çıkan Schumann rezonansları, sferikler (kısa süreli radyo sinyalleri) ve Sprite'lar (göz kırpan atmosferik ışıklar) gibi atmosferik olayları kapsamaktadır [28].

LF (300 Hz-100 kHz) zamanla değişen küçük frekanslı elektrik ve manyetik alanları ifade etmektedir. LF alanlarına maruziyet durumunda vücut dokularında elektrik alanları ve

akımlar indüklenmektedir. Düşük seviyelerdeki bu etkileşimler, genellikle fark edilmemekte ve sağlık açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır [21].

Radyo dalgaları (3 kHz-300 GHz) elektromanyetik spektrumun uzun dalga boylarına sahip bölümlerinde yer almaktadır. Bu dalgalar, bir gölette oluşan dalgalara benzer şekilde, periyodik olarak tekrarlanan tepe (maksimum) ve çukur (minimum) noktalarından meydana gelmektedir. Bir radyo dalgasının kendisini tamamen tekrarladığı birim örüntüye "döngü" adı verilmektedir. Dalga boyu ise bir dalganın bir tam döngüyü tamamlaması için kat ettiği mesafe olarak tanımlanmaktadır. Radyo dalgaları, çeşitli iletişim ve yayın teknolojilerinde kullanılmaktadır [29].

Mikrodalgalar (300 MHz-300 GHz); dalga boyları 1mm ile 1m arasında değişen bu dalgalar, elektromanyetik spektrumda radyo dalgalarının yüksek frekanslı bölümünü oluşturur. Ultra Yüksek Frekans (UHF / Ultra High Frequency) ve Aşırı Yüksek Frekansın (EHF / Extremely High Frequency) her ikisi de bu sınır içinde yer almaktadır. Ancak bu sınırlar bazı kaynaklara göre değişiklik gösterebilmektedir. Radarlarda, mikrodalga fırınlarda, cep telefonlarında, kablosuz internet erişimlerinde, bluetooth kulaklıklarda ve mağaza güvenlik sistemlerinde mikrodalga frekansları kullanılmaktadır [30].

Kızılötesi radyasyon (300 GHz-400 THz), termal radyasyon olarak da bilinmektedir. Elektromanyetik spektrumun 780 nm ile 1 mm aralığındaki dalga boylarını kapsamaktadır. İ

nsan gözünün kornea, iris, mercek ve retina gibi yapıları, kızılötesi radyasyona bağlı olarak değişen derecelerde termal hasara karşı oldukça hassas yapıdadır [31, 32].

Görünür ışık, insan gözünün görebildiği elektromanyetik spektrumun bölümüdür. Tipik olarak insan gözü, 380-780 nm arasındaki dalga boylarını algılayabilmektedir [33].

Ultraviyole (UV) radyasyon, dalga boyu 10-400 nm arasında değişen elektromanyetik radyasyon olarak tanımlanmaktadır. UV radyasyonu bilimsel ve endüstriyel alanlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Sterilizasyon için özellikle yaklaşık 260 nm dalga boyundaki UV ışığı tercih edilmektedir. Çünkü bu dalga boyu, DNA moleküllerinde en yüksek hasara neden olmaktadır [34].

X-ışınları (3×10^{16} Hz - 3×10^{19} Hz), 0.01-10 nm aralığında dalga boyuna sahip olup, ultraviyole (UV) ışınlarına kıyasla daha kısa dalga boylarına sahipken, gama ışınlarına göre daha uzun dalga boyuna sahiptir. Gama ışınları gibi fotonlardan oluşan X-ışınları, malzemelerle etkileşime girme özellikleri nedeni ile yüksek penetrasyon (nüfuz etme) yeteneğine sahip olmaktadır [35].

Gama radyasyon, elektromanyetik spektrumun en kısa dalga boyuna sahip, yüksek enerjili bir radyasyon türü olarak tanımlanmaktadır. Gama radyasyonu, foton adı verilen küçük enerji paketleri (kuantalar) halinde yayılmakta, emilmekte ve taşınmaktadır. Bu enerji paketleri, atom çekirdeklerinin alfa veya beta bozunumu gibi nükleer süreçler sırasında uyarılmış durumdan temel duruma geçerken açığa çıkmaktadır [36].

2.2. RF Alanlar

EMA'lar, çeşitli doğal ve yapay kaynaklar tarafından üretilmektedir. Elektromanyetik spektrumun radyofrekans (RF) olarak adlandırılan bölümü, özellikle iletişim amaçları doğrultusunda cep telefonları, baz istasyonları, Wi-Fi, 5G, radyo ve televizyon yayınları ile güvenlik cihazlarında kullanılmaktadır [37].

2.2.1. RF alanların tarihçesi

1864 yılında İngiliz fizikçi James Clerk Maxwell (1831-79), elektromanyetizmanın temel denklemlerini ilk kez formüle etmiş ve bu denklemler, elektromanyetik teori üzerine yazılan birçok kitap ve makalenin temelini oluşturmuştur. Maxwell'in teorik çalışmalarını Alman fizikçi Heinrich Hertz (1857-94) tarafından gerçekleştirilen ve elektromanyetik dalgaların varlığını deneysel olarak kanıtlayan çalışmalar takip etmiştir [37]. Ancak pratik uygulamalar, 19. yüzyılın sonlarına kadar başlamamıştır. Guglielmo Marconi, Maxwell'in teorilerini hayata geçirerek Atlantik okyanusu üzerinden ilk başarılı uzun mesafeli kablosuz telgraf iletimini gerçekleştirmiştir. Bu gelişme, insanların uzak mesafelerden kablosuz olarak iletişim kurmasına olanak tanıyarak yeni bir iletişim çağının başlangıcı olarak kabul edilmektedir [38].

Televizyon, radyo, GPS ve cep telefonları gibi teknolojiler, modern küreselleşmiş dünyanın oluşumunda kritik rol oynamış ve günlük yaşamda vazgeçilmez hale gelmiştir. Radyo, tüm

zamanların en büyük patentli buluşlarından biri olarak kabul edilmiş ve hem gökyüzünü keşfetmek için teleskopların kullanılmasında hem de yeryüzünün derinliklerini araştırmak için jeofizik çalışmalarının yapılmasına olanak sağlamıştır. Marconi'nin deneysel iletimi, modern bilgi teknolojisinin başlangıcı olarak görülmüş ve elektromanyetik radyasyonun keşfedilmemiş evrenine ilk öncü adım olarak değerlendirilmiştir.

Telgraf, yayın, telefon ve noktadan noktaya radyo gibi farklı iletişim biçimleri, II. Dünya Savaşı'nın başlamasından önce kullanılmaktaydı. Bu teknolojiler savaş sırasında ve sonrasında geliştirilerek daha uzun mesafelerde iletişimi sağlamak amacıyla röle sistemleri devreye alınmıştır. 1959 yılında J.R. Pierce ve R. Kompfner tarafından ortaya konulan uydu iletişimi fikri, küresel iletişimde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. İlk entegre devre (IC), Jack Kilby tarafından 1958'de icat edilmiş olsa da radyo frekansı bütünleşmiş devreler (RFIC) yarı iletken pazarında ancak yaklaşık 40 yıl sonra yaygın kullanım alanı bulmuştur. 2001 yılı başlarında araştırmacılar, çoğunlukla 1-5 GHz aralığındaki RF spektrumunda çalışmalarını sürdürmüştür. Aynı dönemde bazı araştırmacılar 24 GHz'e kadar uzanan daha yüksek frekanslı bantları da incelemiştir. Günümüzde ise araştırmacılar, milimetre dalgalarını (30 GHz ile 300 GHz aralığı) kapsayan son derece yüksek frekanslar üzerinde yoğunlaşarak, bu alanda önemli çalışmalar yürütmektedir [39].

Her geçen gün RF teknolojilerinin yaygınlaşması, artan maruziyet düzeyleri nedeniyle sağlık etkilerine yönelik bilimsel değerlendirmelerin önemini artırmaktadır.

2.2.2. IARC ve kanser monografisi

Bir maddenin kanserojen olup olmadığına ilişkin değerlendirmeler, Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı bir kuruluş olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (The International Agency for Research on Cancer – IARC) tarafından yapılmaktadır. IARC, insan kanserlerinin nedenlerini ortaya çıkarmaya yönelik araştırmaları desteklemekte ve koordine etmektedir. Bunun yanı sıra, karsinojenez mekanizmalarını incelemekte ve kanserin önlenmesine yönelik bilimsel stratejiler geliştirmektedir. Bu çalışmalar, kanserle mücadelede küresel ölçekte önemli bir rol oynamaktadır [9].

Cep telefonu kullanımı, 1980'lerin başlarında piyasaya sunulmuş ve kısa sürede dünya genelinde yaygınlaşmıştır. Bu teknolojinin benimsenmesi, beraberinde sağlık ve güvenlikle

ilgili endişeleri de beraberinde getirmiştir. 1990'lı yılların sonlarında çeşitli uzman grupları, cep telefonlarından yayılan RF alanların düşük seviyeli maruziyetinin potansiyel sağlık etkilerini eleştirel bir şekilde değerlendirmiş ve bu konuda daha kapsamlı araştırma yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Bu doğrultuda, IARC, 1998 ve 1999 yıllarında gerçekleştirilen fizibilite çalışmaları, cep telefonu kullanımı ile beyin tümörü riski arasındaki olası ilişkinin uluslararası düzeyde incelenmesinin hem uygulanabilir hem de bilimsel açıdan anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Interphone çalışması kapsamında gerçekleştirilen çok merkezli uluslararası olgu-kontrol araştırmalarında, cep telefonu kullanımının beyin tümörleri (glioma ve meningioma) ve akustik nörinom gelişim riski üzerindeki etkileri kapsamlı bir biçimde değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular genel olarak, cep telefonu kullanımı ile söz konusu tümörler arasında anlamlı bir risk artışı olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, en yüksek kümülatif kullanım düzeyine sahip bireylerde özellikle glioma ve akustik nörinom için sınırlı düzeyde artmış risk oranları bildirilmiştir. Ayrıca bazı analizlerde tümör yerleşimi ile telefon kullanım tarafı arasındaki ilişkiler gözlemlenmiştir. Ancak bu bulguların hatırlama yanlılığı ve seçim yanlılığı ve maruziyetin kişilerin bildirimine dayalı olması gibi ölçüm hataları içeren metadolojik kısıtlılıklardan etkilenebileceği ve bu nedenle nedensel bir ilişkiyi kesin olarak ortaya koyamadığı değerlendirilmektedir. Ayrıca, akustik nörinom gibi yavaş büyüyen tümörlerde maruziyet ve hastalık gelişimi arasındaki sürenin yeterince uzun olmaması, uzun dönem etkilerin saptanmasını güçleştirmektedir. Bu bağlamda özellikle uzun süreli ve yoğun cep telefonu kullanımının olası etkilerinin daha ileri, uzun dönemli ve metadolojik açıdan güçlü çalışmalarla araştırılması gerekliliği vurgulanmaktadır [40, 41].

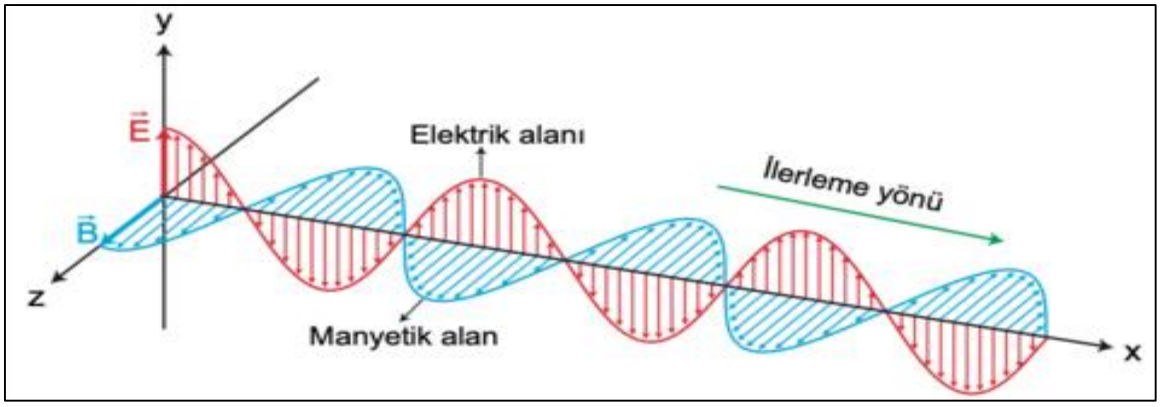
2011 yılında, IARC Interphone projesi belirsizliklerini ve tartışmalarını dikkate alarak RF alanını "muhtemelen kanserojen" *(Grup 2B)* olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma, RF alanın insan sağlığı üzerindeki potansiyel risklerinin daha ayrıntılı biçimde araştırılması gerekliliğine işaret etmektedir [10]. IARC tarafından kullanılan sınıflandırma sistemi, ajanları kanıt düzeyine göre farklı gruplar altında toplamaktadır. Bu sistematik yaklaşım Çizelge 2.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1. IARC kanser sınıflandırması [10]

IARC Grubu	Tanım	Örnekler	Kanıt Düzeyi Açıklaması
Grup 1	İnsanlar için karsinojeniktir	Radon, UV radyasyonu, tütün, işlenmiş et tüketimi, formaldehit, dizel motor egzozu, kaynak dumanları	İnsanlarda karsinojenite için yeterli kanıt bulunmaktadır.
Grup 2A	Muhtemelen insanlar için karsinojeniktir	Kırmızı et	İnsanlarda sınırlı kanıt, deney hayvanlarında yeterli kanıt bulunmaktadır.
Grup 2B	Olası insanlar için karsinojeniktir	RF elektromanyetik alanlar, ELF manyetik alanlar, Aloe vera whole leaf extract, benzinli motor egzozu	İnsanlarda sınırlı kanıt, deney hayvanlarında yetersiz veya sınırlı kanıt bulunmaktadır.
Grup 3	İnsanlarda karsinojenite açısından sınıflandırılamaz	Kahve	İnsanlarda ve/veya deney hayvanlarında yetersiz kanıt bulunmaktadır.
Grup 4	Muhtemelen insanlar için karsinojenik değildir	-	İnsanlarda ve deney hayvanlarında karsinojenik olmadığına dair kanıt bulunmaktadır (çok az ajan bu gruptadır).

2.2.3. RF alanların fiziksel özellikleri

RF alan, elektromanyetik dalgalar formunda yayılan ve elektrik ve manyetik alan bileşenlerinin birbirine dik düzlemlerde salınım yaptığı bir enerji türüdür (Şekil 2.3) [42]. Bu dalgalar boşlukta veya atmosferik ortamda, elektromanyetik spektrumun temel yayılma hızı olan ışık hızı ($c=3\times10^8$ m/s) ile yayılmaktadır.



Şekil 2.4. Elektrik (E) ve Manyetik (B) Elektromanyetik dalgalar [43]

RF alanlarının dalga boyu aralığı yaklaşık 1 mm ile 100 km arasında değişmektedir. Dalga boyu (λ) ve frekans (f) arasındaki ilişki,

$$\lambda=\frac{c}{f} \tag{2.4}$$

eşitliği ile ifade edilmektedir. Burada λ dalga boyunu (m), c ışık hızını (3×10^8 m/s) ve f ise frekansı (Hz) göstermektedir.

RF elektromanyetik spektrumda 3 kHz ile 300 GHz aralığındaki frekans bölgesini kapsamaktadır. Bu aralık, ELF alanların üzerinde ve kızılötesi bölgenin altında yer almaktadır. RF dalgaları enerjilerini fotonlar aracılığıyla taşımaktadır. Ancak bu fotonların enerjisi, iyonlaştırıcı radyasyon ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. RF foton enerjisi, tipik olarak mikro-elektronvolt (μeV) mertebesindedir. Örneğin 1 GHz frekansındaki bir elektromanyetik dalganın foton enerjisi yaklaşık 4×10^{-6} eV düzeyindedir. Bu değer, atom veya moleküllerde iyonizasyon oluşturmak için gerekli olan yaklaşık 1 eV'luk enerji seviyesinden yaklaşık 2×10^5 kat daha küçüktür. Bu nedenle, RF alanları iyonlaştırıcı olmayan radyasyon sınıfına girmektedir [5].

RF dalgalarının yayılma özellikleri, ortamın fiziksel özelliklerinden önemli ölçüde etkilenmektedir. RF dalgalarının yayılma hızı, ortamın dielektrik sabiti (ϵ) ve manyetik geçirgenliği (μ) ile ters orantılıdır; yoğun ortamlarda (yüksek dielektrik sabitine sahip ortamlar), RF dalgalarının yayılma hızı azalmakta, bu da dalga boyunun kısalmasına ve empedans değişimine neden olmaktadır [44].

RF dalgalarının bir ortamdaki yayılma hızı (v), ortamın dielektrik sabiti (ε) ve manyetik geçirgenliği (μ) ile ortamın empedansı (n= $\sqrt{\mu\varepsilon}$) ile ilişkilidir ve aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir:

$$v= \frac{c}{\sqrt{\mu\varepsilon}} = c/n \qquad (2.5)$$

Dielektrik sabiti (ε) veya manyetik geçirgenlik (μ) arttıkça yayılma hızı (v) azalmaktadır. Bu da RF dalgalarının yoğun ortamlarda daha yavaş yayıldığını göstermektedir [45].

Atmosferik yoğunluk, RF dalgalarının yayılma özelliklerini önemli ölçüde etkilemekte; düşük yoğunluklu ortamlarda, soğurulma azalırken yüksek yoğunluklu ortamlardaki nem ve yağmur gibi faktörler RF dalgalarının soğurulmasına ve zayıflamasına neden olmaktadır [46].

Biyolojik dokularda elektromanyetik enerjinin soğurulmasını etkileyen temel parametrelerden biri, elektrik alan vektörünün uzaydaki yayılımı olmaktadır. Elektromanyetik dalgalar doğrusal (lineer), eliptik veya rastgele polarizasyona sahip olabilmektedir. Doğrusal polarizasyona sahip dalgalarda, elektrik alan vektörü belirli bir yönde sabit kalmakta ve yalnızca genliği zamanla değişmektedir. Polarizasyon tipi, elektromanyetik dalgaların biyolojik dokular ile etkileşimlerini doğrudan etkileyerek, enerji transferi ve soğurulma süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır [47].

RF alanları, kaynaktan uzaklaştıkça düzlem dalga (plane wave) özellikleri göstermektedir. Bu durum, uzak alan (far field) bölgesinde geçerli olmakta ve elektromanyetik dalgaların yayılma özelliklerini belirlemektedir.

Uzak alan bölgesinin sınırı Rayleigh mesafesi kriterine göre

$$R > 2D^2_{max} / \lambda \quad (2.6)$$

eşitsizliği ile tanımlanmaktadır. Bu bölgede açısal alan dağılımı, antene olan mesafeden bağımsız hale gelmektedir [48]. Eşitlikte, R uzak alanın başlangıç mesafesini, D antenin maksimum uzunluğu ve λ ise dalga boyunu ifade etmektedir [48].

Çizelge 2.2. Rayleigh kriterine göre uzak alan mesafeleri [49]

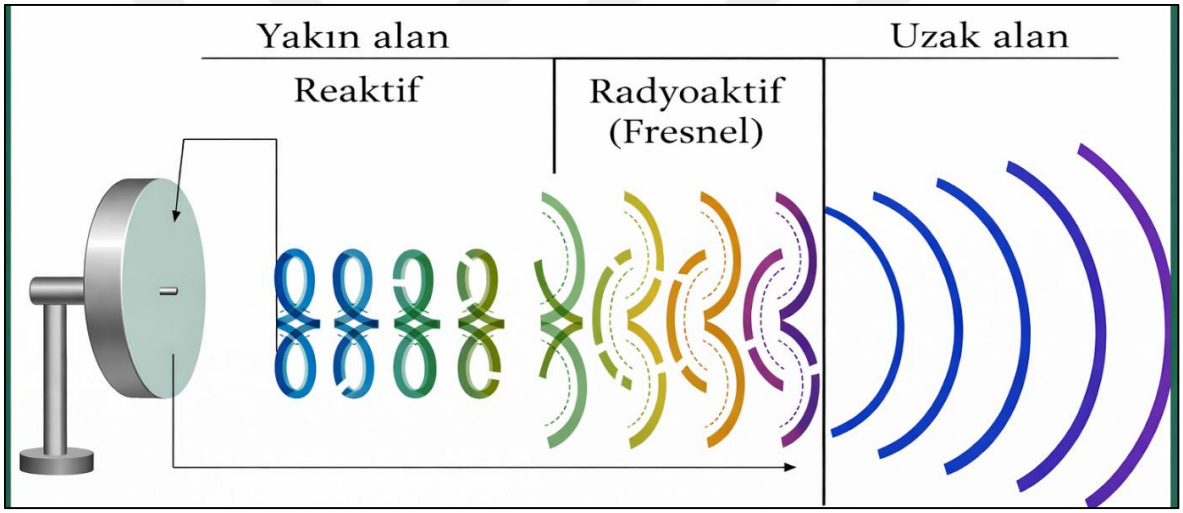
Frekans (MHz)	Uzak Alan Başlangıç Uzaklığı (m)		
	R (m)–Dmax =0,5 m	R (m)–Dmax =1 m	R (m)–Dmax =1,5 m
800	1,3	5,3	12
900	1,5	6	13,5
1800	3	12	27
2100	3,5	14	31,5
2600	4,3	17,3	39

Yakın Alan Bölgesi antenin hemen yanında, uzak alana kadar olan bölgeyi ifade etmektedir. Yakın alan şartları, EMA ölçümlerinin doğruluğunu uzak alana kıyasla daha fazla etkileyerek bozulmalara neden olmaktadır. Bu durum, yakın alanda elektrik ve manyetik alanların birbirine bağımlı ve karmaşık bir yapı sergilemesinden kaynaklanmaktadır. Yakın alanda, alan bileşenleri arasındaki faz farkları ve reaktif enerji etkileşimleri daha belirgin olmaktadır. Bu da ölçüm sonuçlarının tutarlılığını azaltmaktadır [50].

Yakın alan bölgesi < $2D^2_{max} / \lambda$

Yakın alan bölgesi, reaktif alan ve fresnel (radyoaktif) alan olarak ikiye ayrılmaktadır. Reaktif alan bölgesinde, antene en yakın bölge olup alan bileşenleri uzaklığın küpü ile ters orantılı olarak hızlı biçimde azalmaktadır.

Fresnel (radyoaktif) alanlar, antenden uzaklaştıkça güçlerini daha yavaş kaybeder; bu azalma, uzaklığın karesi ile ters orantılı olarak gerçekleşmektedir. EMA'ların dalga boylarına kıyasla daha büyük boyutlara sahip antenlerin ışınımlı alanları, reaktif alanlardan daha geniş bir mesafeye yayılmaktadır. Bu bölgenin ötesinde ise uzak alan bölgesi başlamaktadır [51].



Şekil 2.5. Örnek bir antenden RF alan yayılımı

2.2.4. RF alan kaynakları

Yaklaşık yüz yıl önce ilk kez radyo yayını için kullanılan RF sinyalleri başta iletişim ve yayıncılık amacıyla insan yapımı kaynaklardan yayılan EMA'lardır [52]. RF alan kaynakları, kökenlerine göre doğal ve yapay olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Doğal başlıca RF kaynakları arasında Güneş aktiviteleri, pulsarlar ve kuasarlar gibi kozmik nesneler ve Büyük Patlama'nın kalıntısı olan kozmik mikrodalga arka plan radyasyonu yer almaktadır [53].

Dünya yüzeyinde ölçülen doğal RF alanların düşük güç seviyelerinde olması iki temel mekanizma ile açıklanmaktadır:

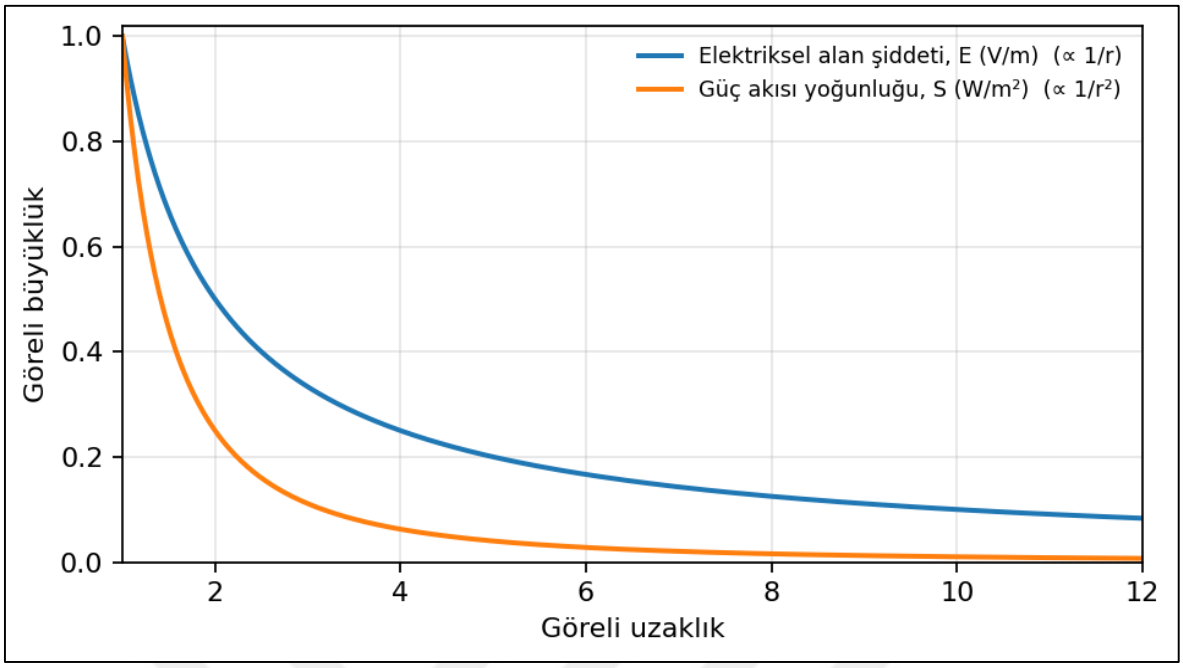
1. Atmosferin iyonosfer ve troposfer tabakalarının uzay kaynaklı radyasyonu absorbe etme ve filtreleme özelliği
2. Kozmik kaynaklı elektromanyetik sinyallerin düşük enerji yoğunluğuna sahip olması

Karşılaştırmalı analizler, doğal RF alan şiddetinin insan yapımı RF kaynaklarının oluşturduğu alan şiddetinden 10^3-10^6 kat daha düşük olduğunu göstermektedir [54]. Doğal RF ortamı, insan yapımı RF sistemlerinin performansı için bir referans seviyesi oluşturmaktadır.

EMA'ların yaygın yapay kaynakları arasında elektrik üretimi, iletimi ve kullanımı amacıyla tasarlanan tüm sistemler bulunmaktadır. Bu kapsamda yüksek gerilim hatları, trafo merkezleri, elektrik motorları, jeneratörler, endüstriyel ekipmanlar, ev tipi elektrikli cihazlar ve bina elektrik tesisatları önemli kaynaklar olarak sayılmaktadır.

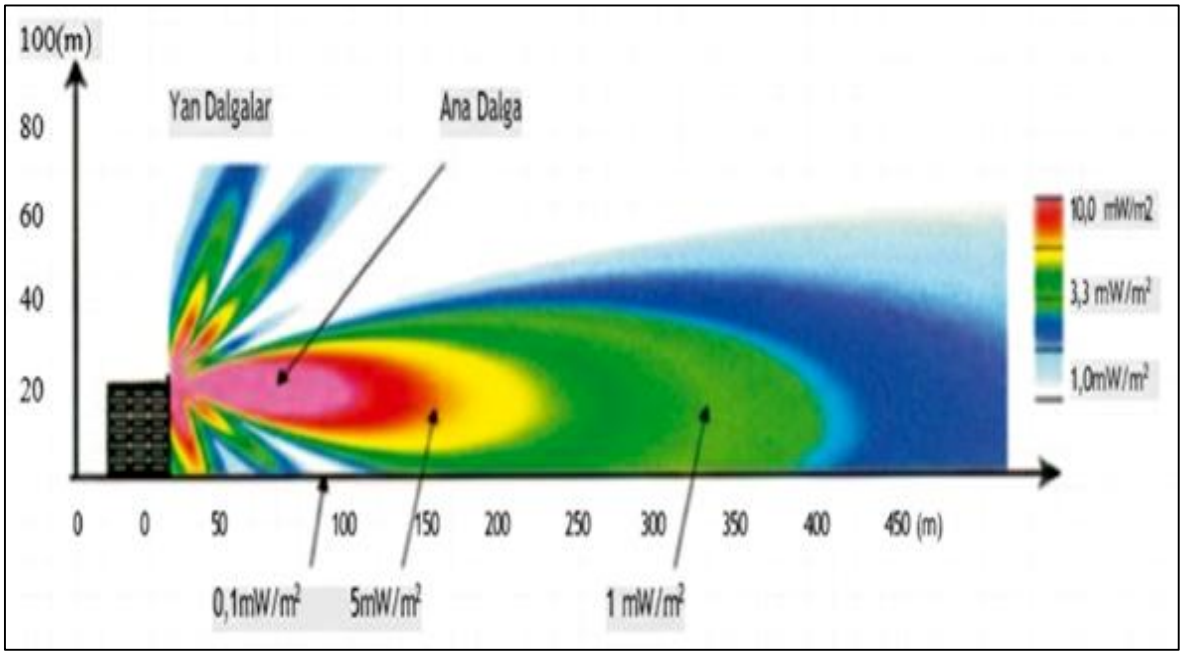
RF alanların önemli yapay kaynaklarından bir diğerini telekomünikasyon altyapıları oluşturmaktadır. Radyo ve televizyon yayın sistemleri, kablosuz internet bağlantıları ve Wi-Fi ağları bu gruba girmektedir. Ayrıca tıp alanında teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan MRI cihazları, diatermi ekipmanları ve benzeri tıbbi teknolojiler de RF alan kaynakları arasında yer almaktadır. Bu kaynakların her biri farklı frekans aralıklarında ve değişen şiddetlerde EMA oluşturmaktadır [55].

Baz istasyonları, belirli doğrultularda elektromanyetik enerji yayacak şekilde tasarlanmaktadır. Yayın yapılan ana doğrultuda ise iki temel fiziksel parametre gözlemlenmektedir: Anten mesafesi arttıkça elektrik alan şiddeti (volt/metre cinsinden) mesafeye ters orantılı olarak azalmaktadır. Bunun yanında biyolojik etkiler açısından daha kritik olan elektriksel güç akışı (Watt/metrekare cinsinden) ise mesafenin karesiyle ters orantılı şekilde düşüş göstermektedir. Bu durum baz istasyonu antenlerinin radyasyon karakteristiklerini anlamak ve maruziyet değerlendirmeleri yapmak için temel fiziksel prensipleri ortaya koymaktadır [56].



Şekil 2.6. Elektriksel alan şiddeti ve güç akısının baz istasyonlarına bağlı değişimi [56]

Bu nedenle elektromanyetik dalgaların yayılma doğrultusuna dik konumda bulunan bir yüzeye veya insan vücuduna etkisi; hem antenden uzaklaştıkça hem de yayın demetinin ekseninden yanlara doğru uzaklaştıkça büyük oranda azalmaktadır.



Şekil 2.7. Baz istasyonu anteninden ileriye ve yanlara doğru gidildikçe elektriksel gücün değişimi [56]

Baz istasyonu çevresindeki elektriksel güç akısı yoğunluğu birçok parametreye bağlı olarak değişmektedir. Bu parametreler şunlardır:

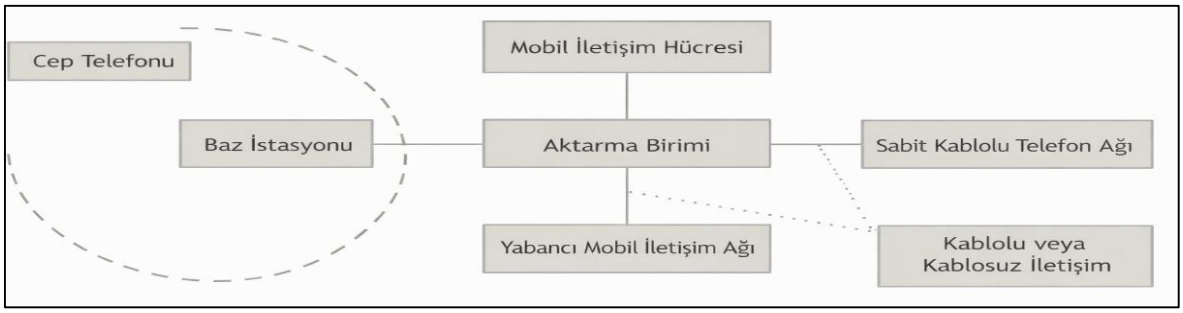
1. Antenin yayın gücü (Watt)
2. Elektromanyetik demetin dar veya geniş olması
3. Anten ile ölçüm noktası arasındaki mesafe
4. Antenin monte edildiği yükseklik
5. Anten ile alıcı arasında bulunan binalar, bitki örtüsü ve topografik engeller
6. Ölçüm anındaki meteorolojik koşullar
7. Gün içinde kullanım yoğunluğuna bağlı trafik miktarı

Bu faktörlerin her biri EMA dağılımını etkilemekte ve güç akısı değerlerini belirlemektedir. Kentsel ortamlarda bina yansımaları ve gölgeleme etkileri nedeniyle alan şiddetinde bölgesel farklılıklar gözlemlenebilmektedir [57].

Cep telefonlarını ve diğer kablosuz iletişim araçlarının kullanımı sırasında bireyler elektromanyetik radyasyona maruz kalmaktadır [58].

Mobil telefon baz istasyonları (MPBS), modern telekomünikasyon altyapısının temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu istasyonlar, 900 MHz ile 1.9 GHz frekans bandında RF kullanılarak kablosuz sinyal iletimi gerçekleştirmektedir. Video akışı gibi yüksek bant genişliği gerektiren uygulamaların yaygınlaşması mobil iletişim talebini arttırmaktadır. Bu artışı karşılamak amacıyla MPBS sayısında belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Kentsel alanlarda hücre boyutlarının küçültülmesi ve frekansın daha yoğun kullanımı bu artışın başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır [59].

Kablosuz kişisel iletişim araçlarının (mobil ve kablosuz telefonlar, Wi-Fi ve Bluetooth özellikli cihazlar) kullanımındaki artış ve bu cihazları destekleyen altyapının yaygınlaşması, 1 GHz frekans bandındaki RF alan maruziyet seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Bu durum özellikle kentsel alanlarda ve kapalı mekanlarda daha belirgin şekilde gözlemlenmektedir [60].



Şekil 2.8. Mobil iletişim zinciri [57]

Günümüz kablosuz iletişim sistemleri, karmaşık kanal ortamlarında veri iletim performansını iyileştirmek amacıyla "Uzamsal Çoklama" yöntemini kullanmaktadır. Bu teknik, aynı anda birden fazla veri akışının iletilmesini mümkün kılmaktadır. Alıcı tarafında ise her bir veri akışları birbirinden ayrılarak yeniden yapılandırılmaktadır.

Mobil iletişim teknolojilerindeki gelişmeler, bilgi paylaşım yöntemlerinde değişimlere yol açmıştır. "Generation" (nesil) kavramı, kablosuz iletişimdeki evreleri tanımlamak için kullanılmaktadır. 1G'den 5G'ye kadar her nesil; kullanılan frekans bantları, iletim teknikleri ve veri kapasitesi açısından farklılık göstermektedir.

1G sistemleri analog yapıları ile temel ses iletimi sağlamış; 2G ile dijitalleşme ve kısa mesajlaşma gibi yeni özellikler sunmuştur. 3G mobil geniş bant erişimi ile veri hızını artırmış; 4G ise Long Term Evolution (LTE) teknolojisi sayesinde yüksek çözünürlüklü video akışı gibi hizmetleri mümkün kılmıştır.

Küresel ölçekte artan bağlantılı cihaz sayısı ve veri talebi, mevcut mobil iletişim sistemlerinin kapasite sınırlarını zorlamaktadır. Kullanıcıların daha yüksek veri hızı, daha düşük gecikme süresi ve daha güvenilir bağlantı beklentileri, 5G kablosuz teknolojisinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. 5G teknolojisi, yalnızca geleneksel iletişim gereksinimlerini karşılamakla sınırlı kalmamakta; nesnelerin interneti (IoT), artırılmış gerçeklik ve kritik görev uygulamaları gibi yeni kullanım senaryolarına da olanak sağlamaktadır. Bu yeni nesil sistem, gelişmiş hizmet kalitesi (QoS) mekanizmaları sayesinde farklı uygulama gereksinimlerine uygun, esnek ve ölçeklenebilir çözümler sunmaktadır [61].

5G kablosuz sistemlerin temel özelliklerinden biri, milimetre dalga spektrumunda sunduğu geniş bant genişliğidir. Bununla birlikte, yüksek frekans aralığında karşılaşılan sinyal

zayıflama problemleri, büyük ölçekli anten dizilerinin kullanımı ile giderilmekte ve böylece sistem performansı korunurken veri iletim verimliliği artırılmaktadır.

5G teknolojisinde kullanılan frekans bantları temel olarak FR1 ve FR2 olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. FR1 bandı (0.41 GHz- 7.125 GHz), mevcut hücresel altyapı ile uyumlu olması ve geniş kapsama alanı sağlaması nedeniyle temel mobil iletişim hizmetlerinin büyük bölümünü üstlenmektedir. FR2 bandı (24.25 GHz- 52.6 GHz) ise milimetre dalga teknolojisinin sunduğu yüksek veri hızı kapasitesiyle öne çıkmakta olup, özellikle kısa mesafeli iletişimlerde ve yüksek kapasite gerektiren uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu iki frekans bandının birbirini tamamlayıcı özellikleri, 5G'nin farklı kullanım senaryolarına uyum sağlayabilmesinin temelini oluşturmaktır [7].

RF alanların fiziksel özelliklerinin anlaşılması, biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan dozimetrik parametrelerin yorumlanması açısından temel oluşturmaktadır.

2.2.5. Elektromanyetik spektrumda (300Hz- 300 GHz) biyolojik etki değerlendirme parametreleri: akım yoğunluğu, SAR ve güç yoğunluğu

Akım yoğunluğu

Akım yoğunluğu (J), iletken bir yüzeyin birim alanından geçen elektrik akımını nicel olarak ifade eden temel bir fiziksel parametredir. Bu büyüklük amper/metrekare (A / m^2) birimi ile ifade edilmektedir. Elektromanyetik spektrumun 300 Hz ile 10 MHz aralığındaki frekans bölgesinde, EMA'ların biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde akım yoğunluğu parametresi temel ölçüt olarak kullanılmaktadır.

Biyoelektromanyetik çalışmalarda, dokularda indüklenen akımların analizinde ve EMA'ların canlı sistemlerle etkileşimlerinin incelenmesinde akım yoğunluğu kritik bir değişken olarak ele alınmaktadır [5, 62].

Kısa devre akımı ($I_S\ c$), yüksek gerilim hatları gibi kaynakların oluşturduğu elektrik alanların biyolojik etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan temel bir parametredir. Bu akımın hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmaktadır:

$$I_S\, c = 0.09 \times h^2 \times E \times f \text{ (mA)} \quad (2.7)$$

Formül bileşenleri:

$I_S\, c$: Vücut- yer arasında oluşan toplam kısa devre akımı (mA)
h: Maruz kalan kişinin boyu (metre)
E: Ortamdaki elektrik alan şiddeti (kV/m)
f: EMA'nın frekansı (kHz)

Özgül soğurma oranı (SAR)

Özgül Soğurma Oranı (Specific Absorption Rate- SAR), RF alanlarının biyolojik dokular tarafından emilen enerji miktarını nicel olarak ifade eden dozimetrik bir parametredir. SAR, yaklaşık 1 MHz ile 10 GHz arasındaki RF alanları için temel bir nicelik olup, canlı vücudun RF maruziyeti sonucunda dokular tarafından soğurulan enerji miktarını göstermektedir [30; 63].

$$SAR = \frac{\sigma E^2}{\rho} \text{ (W/kg)} \quad (2.8)$$

Formül bileşenleri:

E: Elektrik alan şiddeti (V/m)
σ: Dokunun elektriksel iletkenliği (S/m)
ρ: Doku yoğunluğu (kg/m^3)

Bu ilişki, dokuda indüklenen elektrik alanın biyolojik etki üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymaktadır.

RF alanlarına maruz kalma durumunda, elektromanyetik enerjinin dokular tarafından soğurulması termal etkiler oluşturmaktadır. Bu etkileşim sonucunda dokularda sıcaklık artışı meydana gelmektedir. SAR değerinin artması, dokularda daha belirgin ısıl değişimlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [64].

SAR değerleri iki şekilde ifade edilmektedir. Birincisi, tüm vücut kütlesi üzerinden hesaplanan ortalama SAR değeridir. İkincisi ise belirli doku kütleleri (1 gram veya 10 gram) üzerinden hesaplanan lokal SAR değerleridir. Tüm vücut ortalama SAR, organizmanın tüm vücut kütlesi üzerinden hesaplanan uzamsal ortalama enerji emilim değerini ifade etmektedir. Yerel SAR ise belirli bir doku bölgesinde meydana gelen enerji emilimini tanımlamaktadır. Bu değer, dokuların EMA'lara verdiği lokal tepkilerin analiz edilmesinde önem taşımaktadır [65, 66].

Uluslararası standartları belirleyen kuruluşlar, ortalama bir insan vücudunda 1 ^{o}C'lik sıcaklık artışına neden olan elektromanyetik enerji soğurulmasını termal eşik olarak kabul etmekte ve bu temele dayanarak 4 W/kg'lık bir sınır değer belirlemektedir. 4 W/kg'ın 50'de 1'i genel halk için, 10'da 1'i de çalışanlar için standart olarak ICNIRP tarafından kabul edilmiştir. Bu eşik değerden hareketle, Avrupa'da halk için baş bölgesinde uygulanan SAR limiti 2 W/kg (10 g doku ortalaması üzerinden), Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 1,6 W/kg (1 g doku ortalaması üzerinden) olarak belirlenmiştir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde normal çalışma koşullarında 6 dak.'lık süre için tüm vücut ortalamasında izin verilen maksimum SAR değeri 4 W/kg olarak belirlenmiştir. Baş veya gövde bölgesindeki lokal maruziyetler için ise 10 dak.'lık sürede ölçülen maksimum SAR değeri 8 W/kg'ı geçmemektedir [67].

Maksimum SAR sınırları, ülkenin yetkili kuruluşları tarafından belirlenmektedir. WHO bünyesindeki elektrik alan Projesi, cep telefonları için 0,1 W/kg SAR değerini tavsiye etmektedir.

100 kHz-10 GHz frekans aralığında biyolojik etkilerin değerlendirilmesinde SAR kullanılmaktadır. 100 kHz-10 MHz frekans aralığında ise SAR, akım yoğunluğu parametresi ile birlikte ele alınmaktadır [68].

Güç yoğunluğu

Elektromanyetik dalgaların güç yoğunluğu (S), birim alandan birim zamanda geçen enerji miktarı olarak tanımlanmakta ve W/m^2 birimi ile gösterilmektedir [9, 63]. Elektromanyetik dalganın herhangi bir noktadaki güç yoğunluğu, elektrik alan şiddeti (E) ile manyetik alan şiddeti (H) vektörlerinin vektörel çarpımı olan Poynting ile tanımlanmaktadır:

S=E × H [9, 63]

Elektromanyetik dalgalar boşlukta yayılırken, kaynaktan bir dalga boyu uzaklıktan itibaren geçerli olan uzak alan bölgesinde E ve H vektörleri birbirine dik ve eş fazlı salınım yapmaktadır [9, 63]. Bu durumda vektörel çarpımın büyüklüğü, vektörlerin büyüklüklerinin çarpımına eşit olur:

|S| = |E| · |H| [9, 63]

Uzak alanda E/H oranı, serbest uzayın karakteristik empedansı olan 377 ohm değerine eşittir (E = 377H) [9, 63]. Bu ilişkiden hareketle güç yoğunluğu;

$$S = \frac{E^2}{377} = H^2.377 \quad (2.9)$$

formülü ile ifade edilmektedir [9].

Güç yoğunluğu (S), kaynaktan uzaklık (r) ile $1/r^2$ oranında değişmekte; manyetik alan şiddeti (H) ise 1/r oranında azalmaktadır [9]. Özellikle 6 GHz üzerindeki yüksek frekanslarda RF enerjisinin dokularda yüzeysel soğurumu söz konusu olduğundan, maruziyet limitlerinin güç yoğunluğu parametresi üzerinden belirlenmesi daha uygun görülmektedir [5].

2.3. RF Alanların Biyolojik Yapılarla Etkileşimi

RF alanların biyolojik yapılarla etkileşimini başlıca fiziksel faktörler belirlemektedir; uygulanan frekans değeri, elektromanyetik dalganın polarizasyon tipi (yatay/düşey), kullanılan modülasyon biçimi (AM, FM, pulse veya sürekli dalga), güç yoğunluğunun tepe ve ortalama değerleri, alan dağılımının yakın veya uzak alan özellikleri göstermesi, alan homojenliği, radyasyon kaynağının tipi, deney ortamının malzeme özellikleri veya deney kabının boyutları vb. [69].

RF enerjisinin dokular tarafından soğurulma miktarı; ayrıca dokuların dielektrik sabiti ve elektriksel iletkenlik değerleri, doku geometrisi ve boyutları, doku yoğunluğu, organizmanın EMA'ya göre konumu ve yönelimi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bunun yanı

sıra, ortam sıcaklığı ve nem oranı gibi çevresel koşullar ile deney alanında bulunan metalik nesnelerin varlığı da RF enerjisinin soğurulma karakteristiğini etkileyebilmektedir [70].

2.3.1. Fiziksel parametreler

EMA'ların biyolojik etkileri, çeşitli fiziksel parametrelere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu parametreler arasında verici cihazın özellikleri, alan frekansı, polarizasyon türü (doğrusal, eliptik veya dairesel), modülasyon formatı (genlik modülasyonu, frekans modülasyonu, darbe modülasyonu veya sürekli dalga), güç yoğunluğu, alan yapısı (yakın alan veya uzak alan) ve alanın homojenlik derecesi yer almaktadır [71].

Biyolojik sistemlerin elektromanyetik enerjiyi absorbe etme özellikleri rezonans olayı ile açıklanmaktadır. Her biyolojik yapının, maksimum enerji soğurulmasının gerçekleştiği karakteristik bir rezonans frekansı bulunmaktadır. Bu rezonans frekansı, organizmanın boyutlarına ve maruz kaldığı RF alanın polarizasyon özelliklerine bağlı olarak değişim göstermektedir [72].

RF alanların biyolojik sistemlerle etkileşimi üç temel polarizasyon durumuna çerçevesinde incelenmektedir:

1. Elektrik alan (E) polarizasyonu: Elektrik alan vektörünün organizmanın uzun eksenine paralel yönelim göstermesi durumudur.
2. Manyetik alan (H) polarizasyonu: Manyetik alan vektörünün organizmanın uzun eksenine paralel olarak yönelmesi durumunu ifade etmektedir.
3. Yayılım vektörü (K) polarizasyonu: Elektromanyetik dalganın yayılım vektörünün organizmanın uzun ekseniyle paralel olması durumudur.

Bu polarizasyon türleri ile organizma boyutları, RF alanların biyolojik sistemlerle kurduğu etkileşimin niteliğini ve şiddetini belirleyen temel faktörlerdir. EMA'ların canlı dokular üzerindeki etkilerinin doğru biçimde değerlendirilmesi için bu parametrelerin birlikte ele alınması gerekmektedir [9].

2.3.2. Biyolojik parametreler

Biyolojik materyallerin RF alanları ile etkileşiminde dikkate alınması gereken parametreler; dokuların yapısal özellikleri (dielektrik sabiti, iletkenlik gibi), geometri, boyut ve EMA'nın polarizasyonuna göre konumu bulunmaktadır.

Bir ortamın dielektrik sabiti, o ortamın elektrik yükünü depolama kapasitesini belirleyen temel bir parametredir. Yüksek dielektrik sabitine sahip malzemeler elektrik yükünü daha uzun süre muhafaza edebilmektedir. Bu nedenle dielektrik sabiti arttıkça biyolojik dokuların iletkenliği azalmakta, dielektrik sabiti azaldıkça iletkenlik artışı göstermektedir.

Biyolojik dokular, kimyasal yapılarına bağlı olarak özgün dielektrik sabit değerlerine sahiptir. Bununla birlikte iletkenlik özellikleri, uygulanan EMA'nın frekansından önemli ölçüde etkilenmektedir. Frekans arttıkça dielektrik sabiti azalmakta, iletkenlik değeri ise yükselmektedir. Özellikle düşük frekans bölgelerinde biyolojik dokular, homojen katı ve sıvılara kıyasla çok daha yüksek dielektrik sabiti değerleri sergilemektedir. Bu durum, dokuların kompleks yapısından ve makromoleküller, hücreler ile zar yapıları gibi farklı bileşenler içermesinden kaynaklanmaktadır [73].

Dokuların dielektrik özellikleri frekans aralıklarına bağlı olarak karakteristik değişimler göstermektedir. Schwan tarafından tanımlanan dört temel dağılım bölgesi (α, β, δ, γ), bu frekans bağımlı davranışı sistematik biçimde açıklamaktadır [74, 75].

1 Hz-10 kHz (α bölgesi) ve 10 kHz-100 MHZ (β bölgesi) aralıklarında gözlenen dielektrik değişimler, temel olarak hücre zarının elektriksel polarizasyon-depolarizasyon süreçleriyle ilişkilendirilmektedir. 100 MHz-1 GHz (δ bölgesi) ve özellikle 10 GHz üzeri (γ bölgesi) frekanslarda ise dokuların dielektrik davranışı büyük ölçüde protein-su etkileşimleri ve dokunun aköz içeriği tarafından belirlenmektedir. Frekans arttıkça dokuların iletkenlik özelliklerinde artış gözlemlenmekte olup, bu artış özellikle su moleküllerinin doğal rezonans frekansı olan 20-25 GHz civarında belirginleşmektedir [71]. Dielektrik sabitindeki bu frekans bağımlı azalma, dokuların EMA'lara verdiği yanıtın temelini oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalarda sıcaklık artışıyla birlikte elektriksel iletkenliğin arttığı gösterilmiştir. Fu ve arkadaşları, 36 ^{o}C-60 ^{o}C sıcaklık aralığında ve 42,58-468 MHz frekans aralığında

domuz uterus, karaciğer, mesane, iskelet kası ve yağ dokusunun dielektrik özelliklerini incelemiş, 36 ºC-50 ºC arasında tüm dokularda iletkenlik artışı gözlemlenirken, 50 ºC-60 ºC aralığında bazı dokularda iletkenlik azalması saptanmıştır. Ayrıca frekans arttıkça dokuların dielektrik sabitinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir [76].

Dışarıdan RF alan maruziyeti uygulandığında en yüksek SAR değerlerinin genellikle cisim yüzey bölgelerinde oluştuğu bilinmektedir. Özellikle kıvrımlı yüzeylere sahip yapılarda farklı bölgelerde lokal SAR artışları gözlemlenebilmektedir [65].

Çocukların kafa yapısı yetişkinlere kıyasla boyut ve şekil açısından farklılık göstermektedir. İnsan kafa modelleriyle yapılan analizlerde, çocuklarda daha küçük kafa yapısı ve doku özellikleri nedeniyle RF enerjisinin daha derin dokulara nüfus edebildiği ve bazı bölgelerde daha yüksek yerel SAR değerlerinin oluşabileceğini göstermektedir [77]. Bununla birlikte bazı çalışmalarda kafa geometrisinin maksimum SAR seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı, ölçüm sonuçlarının bireysel anatomik varyasyonlara bağlı olarak değişebileceği ifade edilmektedir. Çocuklarda kafatasının daha ince olması ve baş dokularının dielektrik özelliklerindeki farklılıklar, RF alanların daha fazla penetrasyon göstermesine neden olabilmektedir. Anatomik oranlardaki bu farklılıkların, çocuk beyin dokusunda yetişkinlere kıyasla daha yüksek maruziyet düzeylerine yol açabileceği bildirilmektedir.[78] Benzer şekilde başka bir araştırmada da çocukların baş bölgesinde cep telefonu radyasyon soğurumunun yetişkinlere göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur [79].

2.3.3. Çevresel faktörler

Ortamın sıcaklığı, nem oranı, zeminin veya çevrenin elektriksel iletkenliği, ortamdaki metal ya da metal olmayan objeler, ferromanyetik materyallerin varlığı ve metal implantlar gibi çevresel faktörler, RF alanın biyolojik yapılar üzerindeki etkisini değiştirebilmektedir.

Çevrede bulunan maddelerin RF sinyalleri yansıtması, RF alanın saçılması ve kırılması; dolayısıyla maruz kalınan alan şiddetinde değişimlere neden olabilmektedir. Özellikle yansıtıcı malzemelerin bulunduğu ortamlarda canlıların maruz kaldığı RF alan düzeyi artabilmektedir. Bunun yanı sıra ortam sıcaklığı ve nem oranının yüksek olması, RF alanın biyolojik etkilerini artırıcı ya da hızlandırıcı bir rol oynayabilmektedir.

Ferromanyetik maddelerin varlığı, EMA şiddetinde azalmaya yol açabilmekte; buna karşılık biyolojik yapılarda bulunan metal protezler, konumlarına göre RF alan artışına ya da azalışına neden olabilmektedir. Tüm bu çevresel faktörler, EMA'ların canlı sistemler üzerindeki etkisini doğrudan etkilemektedir [71].

2.3.4. RF alanların biyolojik etkileri ve etki mekanizmaları

Günümüzde farklı EMA kaynaklarının yaygınlaşması, bu alanın halk sağlığı perspektifinden daha yakından incelenmesine neden olmuştur. Bu artışa paralel olarak bilimsel literatürde çeşitli sağlık göstergelerine ilişkin epidemiyolojik veriler araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Özellikle bazı kanser türleri, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer ve Parkinson gibi) ile Multiple Skleroz (MS) gibi otoimmün hastalıklar bu kapsamda değerlendirilmektedir.

Bu gelişmeler doğrultusunda WHO, 1996 yılında "EMA Projesi"ni (EMF Project) hayata geçirmiştir. Bu girişimin amacı, EMA'ların insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini sistematik biçimde değerlendirmektir. Proje kapsamında;

1. Uluslararası düzeyde yürütülen bilimsel araştırmalar metodolojik açıdan değerlendirilmiş,
2. EMA maruziyetinin halk sağlığı üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalar desteklenmiştir,
3. Maruziyet sınırı değerleri tartışılmış, belirlenmesi ve standardizasyon çalışmalarına bilimsel katkı sağlanmıştır.

Bu çalışmalar, EMA'ların güvenli kullanımına yönelik politikaların uygulanmasına temel oluşturmaktadır. WHO'nun bu girişimi, teknolojik gelişmelerin hız kazandığı günümüzde, halk sağlığının korunması açısından önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir [80].

IARC'nin RF alanı "Grup 2B" olarak sınıflandırması, bu alandaki belirsizliklerin tam olarak giderilemediğini göstermektedir. Bu nedenle özellikle uzun süreli maruziyetin olası etkilerinin anlaşılabilmesi için epidemiyolojik çalışmaların sürdürülmesi önem taşımaktadır [81].

Yapılan araştırmalar cep telefonu kullanımı sırasında vücudun, maruz kaldığı radyasyonun %80'inden fazlasını absorbe ettiğini göstermektedir. Bu durum, özellikle telefonun baş bölgesine yakın tutulması nedeni ile daha kritik bir hal almaktadır [78].

ICNIRP, 100 kHz ile 6 GHz frekans aralığındaki EMA'lar için güvenlik standartları belirlemiştir. Bu standartlar kapsamında tüm vücut için ortalama SAR değeri, 0.08 W/kg değerini aşmamalı; baş ve gövde bölgelerinde lokal SAR 2 W/kg, uzuvlar için ise 4 W/kg sınırını geçmemelidir. Bu sınır değerleri insan sağlığını korumak amacıyla tanımlanmıştır [79].

Bilimsel literatürde RF alanların biyolojik etkileri iki temel mekanizma altında incelenmektedir: Termal etkiler ve ısısal olmayan etkiler.

Termal etkiler

RF alanın dokular üzerindeki ısıtıcı etkisi, başlıca su moleküllerinin dipol özelliği ile açıklanmaktadır. EMA'ya maruz kalan su molekülleri yüksek frekanslı rotasyonel hareketler gerçekleştirmektedir. Bu moleküler hareketlilik, dokularda kinetik enerji artışına ve dolayısıyla lokal sıcaklık yükselmesine yol açmaktadır.

Termal etkinin şiddeti, RF alan yoğunluğu ve frekans, maruz kalan dokunun kalınlığı ve su içeriğine bağlıdır. Yüksek su içeriğine sahip dokuların RF alandan daha fazla etkilendiği bilinmektedir [30, 81].

Bilimsel araştırmalar, belirli sıcaklık eşiklerinin biyolojik hasarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Beyin dokusunda 0,11 ^{o}C'yi aşan sıcaklık artışlarının nöral fonksiyonları bozabileceği; göz lensinde 3–5 ^{o}C'lik artışların katarakt oluşumunu tetikleyebileceği; cilt dokusunda ise termal hasar için yaklaşık 10 ^{o}C'lik artış gerektiği bildirilmektedir [5,82].

Isıl olmayan etkiler

RF foton enerjisinin büyüklüğü incelendiğinde, 1 GHz frekanslı elektromanyetik dalganın foton enerjisinin moleküler iyonizasyon için gerekli enerjiden daha küçük olduğu görülmektedir. Bu durum, olası biyolojik etkilerin doğrudan iyonizasyon mekanizması ile açıklanamayacağını göstermektedir.

Moleküler titreşimlerin uyarılması sürecinde enerji ve momentumun korunumu prensipleri geçerlidir. RF alanları ile moleküler sistemler arasındaki etkileşim, frekans uyumu koşuluna bağlıdır.

Hücre membranı boyunca oluşan potansiyel farkları, düşük frekanslarda (<1 MHz) belirgin hale gelmektedir. Membranın yüksek elektriksel direnci nedeniyle lokal alan şiddetleri dokudaki ortalama alan değerlerinden çok daha yüksek olabilmektedir. Yüksek frekanslarda ise membran kapasitif özellik göstererek alternatif akım için iletim yolu oluşturmaktadır.

Biyolojik sistemlerde mevcut olan Brownian (termal) hareket, hücresel düzeyde sürekli bir enerji dalgalanması oluşturmaktadır. Bu nedenle RF alanların oluşturabileceği etkiler değerlendirilirken; alan kaynaklı enerji birikiminin doğal termal gürültü düzeyi ile karşılaştırılması gerekmektedir.

Termal enerjinin ortalama değeri (E);

$E = k_b T$ şeklindedir. (2.10)

Eşitlikte;

K_b= Boltzmann sabiti ($1.38.10^{-23}$ J/K)
T= mutlak sıcaklık (Kelvin)

Vücut sıcaklığında (37^{o}C) termal enerji düzeyinin 26 meV düzeyinde olduğu bilinmektedir. Bu termal gürültü düzeyi, RF alanların biyolojik etkilerinin yorumlanmasında dikkate alınması gereken bir faktör olmaktadır [83].

RF alanların biyolojik yapılarla etkileşimine ilişkin fiziksel ve biyofiziksel mekanizmaların anlaşılması, maruziyetin nicel olarak değerlendirilmesini ve güvenli sınır değerlerinin belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Bu kapsamda, deneysel ve epidemiyolojik bulgular doğrultusunda uluslararası ve ulusal düzeyde çeşitli maruziyet standartları geliştirilmiştir.

2.4. RF Alanlar için Oluşturulmuş Standartlar

En yaygın limit değerler, WHO tarafından da tanınan ICNIRP tarafından belirlenmektedir. ICNIRP sınır değerleri, genellikle 24 saatlik sürekli maruziyet esas alınarak tanımlanmakta ve frekans aralığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu sınırlar, Avrupa Birliği ülkeleri de dahil olmak üzere birçok ülkede referans alınmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise EMA limitleri Federal İletişim Komisyonu (FCC) tarafından belirlenmektedir. FCC, bu sınır değerleri oluştururken Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü (IEEE) ile Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI) tarafından belirlenen standartları esas almıştır. Her iki sistemde de limit değerler, ilgili frekans aralıklarına göre farklılık göstermektedir.

Türkiye'de EMA limitlerinin belirlenmesinden Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu (BTK) sorumludur. BTK, ICNIRP referans değerlerini esas almakta ve hem ortam geneli (tam limit) hem de bireysel cihazlar için (1/4 limit) ayrı limitler uygulamaktadır.

2.4.1. Uluslararası standartlar

Uluslararası düzeyde ICNIRP, IEEE ve FCC tarafından RF alan maruziyeti için güvenlik yönergeleri geliştirilmiştir. Bu kuruluşlar; güç yoğunluğu, elektrik alan şiddeti ve SAR için hem genel halk hem de mesleki maruziyet düzeylerinde maksimum sınır değerleri belirlemektedir (Çizelge 2.3) [84].

ICNIRP (1998) ve IEEE (2005) kılavuzlarında tüm vücut ortalama SAR için 0,08 W/kg, baş ve gövde bölgesi için lokalize SAR sınır değeri olarak 2,0 W/kg, ekstremiteler için de 4,00 W/kg referans seviyeleri önerilmektedir [63]. ICNIRP'nin 2020 yılı kılavuz güncellemesine göre, 100 kHz-300 GHz frekans aralığında mesleki maruziyet için tüm vücut ortalama SAR sınır değeri 0,4 W/kg (30 dakika ortalaması), genel halk için de 0,08 W/kg olarak belirlenmiştir. Lokal SAR sınırları (10 g doku ortalaması üzerinden) mesleki maruziyet için 10 W/kg (6 dakika ortalaması), genel halk için ise 2 W/kg olarak tanımlanmaktadır.

Çizelge 2.3. 100 kHz-300 GHz frekans aralığında elektrik alan maruziyeti için temel kısıtlamalar [5]

Maruziyet Türü	Frekans Aralığı	Tüm vücut ortalama SAR (W/kg)	Lokal Baş/Gövde SAR (W/kg)	Lokal Ekstremite SAR (W/kg)	Lokal Güç Yoğunluğu (W/m^2)
Mesleksel Maruziyet	100 kHz-6 GHZ	0,4	10	20	-
Mesleksel Maruziyet	6-300 GHz	0,4	-	-	100
Genel Halk Maruziyeti	100 kHz- 6 GHz	0,08	2	4	-
Genel Halk Maruziyeti	6- 300 GHz	0,08	-	-	20

Mesleki maruziyet grubunun, riskler konusunda bilgili kişilerden oluştuğu ve gerekli koruyucu önlemlerin alındığı varsayılmaktadır. Genel halk maruziyeti ise tüm toplumu kapsamakta, bu gruptaki bireyler maruziyetin farkında olmadığından limiti değerleri daha düşük tutulmaktadır [85].

Birçok gelişmiş ülke, bu uluslararası referans limitleri temel almakta veya farklı ulusal RF alan maruziyet yönergelerini uygulamaktadır (Çizelge 2.4) [84].

Çizelge 2.4. Dünyada limit standartları belirleyen kuruluşlar ve limit değerleri [86]

ÜLKELER/KURULUŞLAR	FREKANS (MHZ)	ELEKTRİK alan ŞİDDETİ (V/m)	GÜÇ YOĞUNLUĞU (W/m^2)
NRBP (UK, 1993)	900	46	33
	1800	61	100
FCC OET 65 ANSI/IEEE	900	47	6
	1900	61	10
CANADA (SC6)	900	41	6
	1900	61	10
ICNIRP (1998), CENELEC(EU)	900	41	4,5
	1800	58	9

ICNIRP, termal olmayan RF alan maruziyetinin önemli biyolojik etkilere yol açmadığını belirtmekte ve limitleri belirlerken yalnızca termal etkileri dikkate almaktadır [5]. Ancak bazı deneysel çalışmalarda termal olmayan maruziyet düzeylerinde biyolojik değişiklikler bildirildiği görülmektedir. Bu nedenle, maruziyet sınırlarının belirlenmesinde biyolojik etki mekanizmalarına ilişkin araştırmaların sürdürülmesi önem taşımaktadır.

2.4.2. Türkiye RF standardı

Türkiye'de RF alanlara ilişkin maruziyet sınır değerleri, ICNIRP referans alınarak belirlenmektedir. Bu kapsamda Avrupa Birliği'nin 1999/519/EC sayılı Direktifi'ne [87] uygun olarak oluşturulan ulusal mevzuat, ilk olarak 12.07.2001 tarih ve 24460 sayılı Resmi

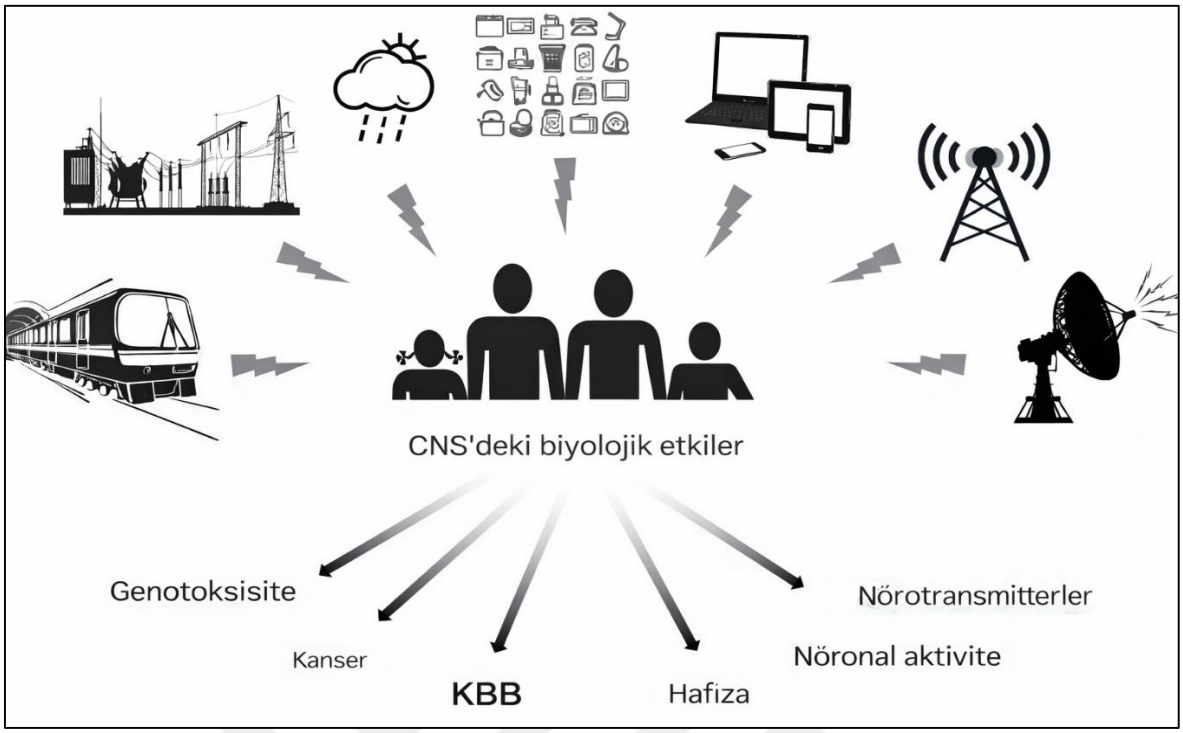
Gazete'de yayımlanan düzenleme ile yürürlüğe girmiştir [88]. Mevzuat, 16.04.2009 tarih ve 27230 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Elektronik Haberleşme Cihazlarına Güvenlik Sertifikası Düzenlenmesine İlişkin Yönetmelik" ile güncellenmiş [89]; ardından 21.04.2011 tarihli yönetmelik ile yeniden düzenlenmiş [90] ve 12.02.2015 tarihli değişiklik ile güncel haline getirilmiştir [91]. Güncel mevzuat kapsamında, 10 kHz- 60 GHz frekans aralığında çalışan EMA kaynaklarına yönelik ölçüm, kontrol ve denetim faaliyetleri yürütülmektedir.

Çizelge 2.5. Ülkemizdeki maruziyet limitleri [47]

Frekans Bandı	E Alan Şiddeti (V/m)		H Alan Şiddeti (A/m)		B Akı Yoğunluğu (μT)		Eşdeğer Düzlem Dalga Güç Yoğunluğu (W/m^2)	
	Tek Cihaz	Ortam	Tek Cihaz	Ortam	Tek Cihaz	Ortam	Tek Cihaz	Ortam
0.01-0.15	22	87	1.3	5	1.5	6.25	-	-
0.15-1	22	87	0.18/f	0.73/f	0.23/f	0.92/f	-	-
1-10	$22/f^{1/2}$	$87/f^{1/2}$	0.18/f	0.73/f	0.23/f	0.92/f	-	-
10-400	7	28	0.02	0.073	0.023	0.092	0.125	2
400-2000	$0.341\ f^{1/2}$	$0.375\ f^{1/2}$	$0.0009\ f^{1/2}$	$0.0037\ f^{1/2}$	$0.0037\ f^{1/2}$	$0.0046\ f^{1/2}$	f/3200	f/200
2000-60000	15	61	0.04	0.16	0.05	0.2	0.625	10

2.5. Radyofrekans Alanların Biyolojik Etkileri

Günümüzde elektromanyetik radyasyon, artan radyo ve TV yayınları, cep telefonları ve baz istasyonları gibi kaynakların yaygınlaşması nedeniyle çevresel bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Radyo, bilgisayar, enerji iletim hatları ve antenler gibi kaynaklardan elektromanyetik dalgalar yayılmakta; özellikle baz istasyonlarının oluşturduğu alanlar kentsel alanlarda (okul, hastane, iş merkezi vb.) yoğunlaşarak potansiyel risk oluşturmaktadır. Bu durumun yönetilmesi, sivil toplum kuruluşlarının ve kamu kuruluşlarının iş birliğini gerektirmektedir.



Şekil 2.9. EMA'lara maruz kalmanın olası biyolojik etkileri [92]

RF alanın, hücreler ve organizmalar üzerinde iyonik konsantrasyon değişiklikleri oluşturabileceği, biyomolekül sentez oranlarını etkileyebileceği ve hayvanların üreme kapasitelerinde değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir [93].

Kablosuz haberleşme teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte, mobil telefon kullanımı dünya genelinde hızla artmış ve mobil telefonlar günlük yaşamda en önemli RF maruziyet kaynaklarından biri haline gelmiştir. Biyolojik etkilerine ilişkin dolaşım ve sinir sistemi bozukluklarına, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve kanser riski artışına katkıda bulunabileceği yönünde değerlendirmeler mevcuttur.

2.5.1. Karsinojenik etkiler

RF alanın karsinojenik etkisi konusunda bilimsel kanıtlar sınırlıdır. IARC tarafından RF alanının Grup 2B olarak sınıflandırılması, özellikle glioma ve akustik nöroma ile ilgili epidemiyolojik verilere ve mekanistik verilere dayanmaktadır [10]. Ancak bu sınıflandırmanın ardından yayımlanan meta-analizler ve uzman panel değerlendirmeleri, RF alanın kanser riskini artırdığına dair kesin bir kanıt ortaya koyamamıştır [5, 94].

Deneysel çalışmalar, RF alanın DNA hasarı veya doğrudan karsinojenik mekanizmalar aracılığıyla kansere yol açtığını destekleyen tutarlı bulgular sunamamıştır [95]. Meta-analizler, doz-yanıt ilişkisinin olmaması ve yüksek kaliteli çalışmalarda daha küçük etki büyüklükleri gözlemlenmesi nedeniyle RF alanın kanser riski üzerindeki etkisinin zayıf olduğunu göstermektedir [96]. Epidemiyolojik verilerdeki heterojenlik ve metodolojik sınırlamalar, RF alan ile kanser arasında nedensel ve açık bir ilişki kurulmasını güçleştirmektedir [97]. Bu nedenle, RF alanın insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri konusunda kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. IARC'nin, RF alanları 2025-2029 döneminde yeniden değerlendirmesi planlanmaktadır [97]. Güncel bilimsel görüş, uluslararası güvenlik standartlarının (ICNIRP, IEEE) altında kalan maruziyet düzeylerinde RF alanın kanser riskini arttırdığına dair ikna edici kanıt bulunmadığı yönündedir. Bununla birlikte, uzun süreli ve yüksek düzeyli maruziyetlerde ihtiyatlılık ilkesinin gözetilmesi ve epidemiyolojik ile mekanistik çalışmaların sürdürülmesi önerilmektedir.

2.5.2. Genetik etkiler

Mobil iletişim teknolojilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte bireylerin RF alanlara düzenli olarak maruz kaldığı bilinmektedir. Bu durum, EMA'ların insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin özellikle genetik düzeyde araştırılmasını gerekli kılmaktadır [98].

Hücre DNA'sında meydana gelebilecek yapısal değişiklikleri analiz etmek, bu maruziyetin uzun vadeli sonuçlarını anlamak açısından önem taşımaktadır. Somatik hücrelerdeki genetik bozulmaların hücre ölümüne ve kanser gelişimine neden olabileceği bilinmektedir [99]. Kök hücrelerinde meydana gelen genetik hasarın ise sonraki nesillere aktarılabilir olması, RF alan maruziyetinin kalıtsal etkilerinin araştırılmasını ayrıca önemli kılmaktadır [100].

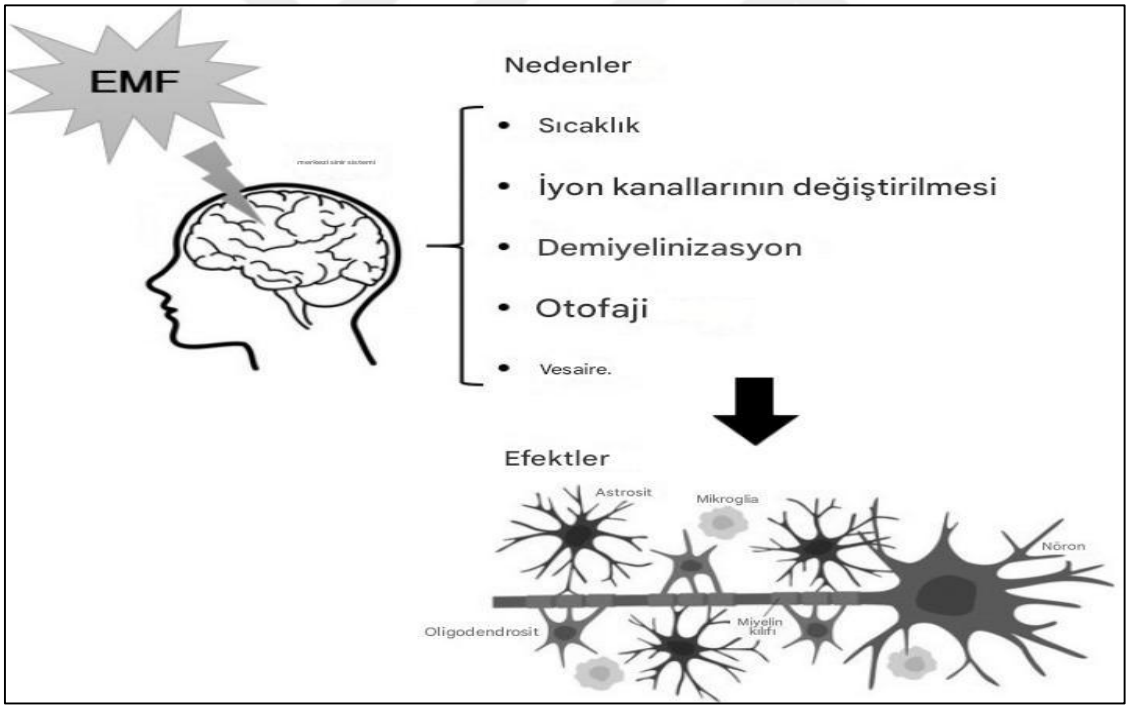
RF alanın genetik etkileri, hem in vitro ortamda hücre kültürü modellerinde hem de in vivo deneysel hayvan çalışmalarında araştırılmaktadır. Yapılan araştırmalarda DNA zincir kırıklarını, kromozomal aberasyonları, mikronükleus oluşumunu ve gen mutasyonlarını gözlemlemek, genetik hasarı değerlendirmek için başvurulan temel yöntemler arasında yer almaktadır [98-101].

Çalışmaların büyük bölümünde RF alan maruziyeti ile doğrudan genotoksik bir etkinin gösterilemediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, genotoksik olmayan bazı ajanların eş-karsinojenik etki gösterebilmesi, RF alanın diğer çevresel faktörlerle birlikte gerekliliğini

ortaya koymaktadır [102]. Maruziyet şiddeti, süre ve uygulama biçimi gibi değişkenlerin çeşitliliği, sonuçların standardizasyonunu güçleştirmektedir. Özellikle kök hücreleri üzerindeki etkilerin anlaşılması, kalıtsal bozuklukların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle RF alanların genetik materyal üzerindeki potansiyel etkilerinin netleştirilmesi için kapsamlı ve kontrollü araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.5.3. Nörolojik etkiler

RF alanlar, insan vücudundan geçebilen fiziksel ajanlardır ve özellikle mobil telefonlar gibi cihazlarla günlük yaşamda sıkça karşılaşılmaktadır. Bu alanların MSS üzerindeki etkileri; hücresel ve moleküler düzeyde termal ve termal olmayan mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabilmektedir. RF alan maruziyeti, baş ağrısı, uyku bozuklukları, dikkat eksikliği, bellek zayıflığı ve ruh hali farklılıkları gibi nörolojik belirtilerle ilişkilendirilmiştir [103-105].



Şekil 2.10. MSS'de RF-EMA maruziyetinin olası etki mekanizmalarının şematik özeti [92]

Hayvan deneylerinde RF alana maruz kalan sıçanlarda monoamin nörotransmitter düzeylerinde değişiklikler, hipokampüs piramidal hücre sayısında azalma ve kortikal bölgelerde oksidatif stres artışı bildirilmiştir [106, 107]. Dopamin taşıyıcıları ve Gamma-Aminobütrik Asit (GABA) reseptörlerinde nörokimyasal düzeylerindeki değişiklikler ile glial yanıt artışları da rapor edilmiştir

[108]. Elektroensefalografi (EEG) çalışmalarında RF maruziyeti sonrası beyin dalgalarında 1-4 Hz bandında azalma ve 8-12 Hz bandında artış gibi değişimler kaydedilmiştir [109].

Prenatal ve postnatal dönemde mobil telefonlara maruz kalan çocuklarda dikkat bozuklukları ve hiperaktivite benzeri davranışsal değişiklikler bildirilmiştir [110]. Ayrıca uzun süreli RF alan maruziyetinin glioma ve akustik nöroma riskini arttırabileceğine dair bulgular mevcuttur [111]. Ancak bazı epidemiyolojik çalışmalar, RF maruziyeti ile beyin tümörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir [112].

Bilişsel işlevler üzerindeki etkiler incelendiğinde, RF alan maruziyetinin öğrenme ve hafıza üzerinde hem olumsuz hem de bazı deneysel koşullarda olumlu etkiler olabileceği belirtilmiştir. Örneğin Alzheimer modeli olan transgenik farelerde bilişsel performans artışı rapor edilmiştir [113]. Bununla birlikte, bu etkilerin maruziyet süresi, frekans ve SAR değerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir [114, 115]. Tüm bu bulgular, RF alan maruziyetinin nörolojik etkilerinin doz, süre ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak karmaşık bir yapı sergilediğini göstermektedir. Sonuç olarak, uzun süreli ve yüksek düzeyli RF maruziyetinin sinir sistemi üzerinde potansiyel olumsuz etkiler oluşturabileceği; ancak bazı deneysel koşullarda farklı sonuçların da elde edilebildiği bildirilmektedir.

2.5.4. Kan-beyin bariyerine etkileri

EMA maruziyetinin nörovasküler sistem üzerindeki etkilerine ilişkin deneysel çalışmalar, özellikle RF ve mikrodalga uygulamalarının serebral hemodinamik parametrelerde modifikasyonlara neden olabileceğini ve bu durumun KBB seçici geçirgenliğinde potansiyel değişiklikler oluşturabileceğini göstermektedir. KBB fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik araştırmalarda; immunohistokimyasal boyama teknikleri, optik ve elektron mikroskopik görüntüleme yöntemleri ile radyoizotop bazlı kantitatif analizler gibi multidisipliner metodolojik yaklaşımlar kullanılmaktadır.

Almanya'da yürütülen bir klinik araştırmada, 300 kHz frekansındaki ultrases uygulamalarının KBB geçirgenliği üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve düşük frekanslı ultrason dalgalarının biyolojik dokularda bariyer geçirgenliğini değiştirebileceği gösterilmiştir [116].

900 MHz frekansında ve 0.3 - 7.5 W/kg SAR aralığındaki EMA'ların Wistar sıçanlarında KBB üzerindeki etkileri immunohistokimyasal olarak incelenmiş, özellikle 7.5 W/kg SAR değerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır [117]. Aynı frekansta, insan endotel hücre hattına 2 W/kg SAR değerinde 1 saat süreyle alan uygulanmış ve ısıl olmayan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla sıcaklık kontrolü sağlanmıştır. İmmunohistokimyasal analizler sonucunda, hsp27'nin KBB geçirgenliğinin düzenlenmesinde fonksiyonel role sahip olduğu bildirilmiştir [118]. Sıçanlarda 900 MHz frekansında 0.12-2 W/kg SAR değerlerinde ve 20 dakika ile 2 saat arasında değişen sürelerde gerçekleştirilen maruziyet çalışmalarında, ısıl olmayan düzeydeki RF alanların beyin dokusunda protein ekstravazasyonuna yol açabildiği kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir [119]. 900 MHz frekansındaki EMA'ya maruz bırakılan toplam 108 erkek Sprague - Dawley sıçanda, 14 ve 28 gün süreyle günde 3 saat boyunca 1 mW/cm^2 yoğunluğunda, (tüm vücut için 0,016 E/kg, baş bölgesi için lokal 2 W/kg SAR) uygulanan maruziyetin, 28 günlük süreç sonunda mkp-/ ERK sinyal yolunu aktive ederek mekansal bellek bozulmasına ve KBB geçirgenliğinde artışa yol açabileceği bildirilmiştir [120].

1800 MHz frekansında, 217 Hz modülasyonlu ve 0.577 ms puls genişlikli EMA'ya maruz bırakılan in-vitro hücre modelinde, [14C] - sükroz geçişinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir [121]. Buna karşılık, 0.3 E/kg SAR değerinin 1-5 gün süreyle uygulandığı hücre kültürlerinde sükroz geçişinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

2016 yılında yapılan bir çalışmada, 900 MHz ve 1800 MHz alanların Wistar Albino sıçanlarda KBB geçirgenliği üzerindeki etkileri Evans mavisi boyası yöntemi ile kantitatif olarak değerlendirilmiş ve erkek sıçanlarda kontrol grubunda 0.08 ± 0.01 mg olarak ölçülen tüm beyin Evans mavisi içeriği, 900 MHz maruziyetinde 0.13 ± 0.03 mg'a, 1800 MHz maruziyetinde 0.26 ± 0.05 mg'a yükselmiştir ($p < 0.01$). Elde edilen veriler, erkek sıçanlarda 900 MHz RF maruziyeti tüm beyin Evans mavisi içeriğini kontrol grubundaki 0.08 ± 0.01 mg değerinden 0.13 ± 0.03 mg'a ($p < 0.01$), 1800 MHz maruziyeti ise 0.26 ± 0.05 mg'a yükseltilmiştir. Dişi sıçanlarda ise 900 MHz maruziyeti Evans mavisi içeriğini 0.14 ± 0.01 mg'dan 0.24 ± 0.03 mg'a arttırırken ($p < 0.01$), 1800 MHz maruziyetinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (0.14 ± 0.02 mg, $p > 0.01$) [122].

1200 MHz frekansında sürekli dalga (CW) formunda ve 2.4 mW/cm^2 güç yoğunluğunda 30 dak süreyle uygulanan RF alanların KBB geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir. Pulslu alanların (PW), CW uygulamalarına kıyasla belirgin etki gösterdiği belirtilmiştir [123].

2450 MHz frekansında ve 0.5-2600 mW/cm^2 güç yoğunluğundaki mikrodalgaların, normalde geçirgen olan bölgeler dışında anlamlı etki oluşturmadığı, ancak 300 mW/cm^2 düzeyinde beyin sıcaklığının 43 ^{o}C'ye ulaşmasıyla birlikte korteks, hipokampüs ve orta beyin bölgelerinde Evans Blue sızıntısının gözlendiği bildirilmiştir [124].

2450 MHz frekansında ve 10 mW/cm^2 şiddetindeki pulslu alanların 30-120 dakika uygulanması sonucunda, Rhodamine-Ferritin kompleksinin serebral korteks kapiller endotel hücrelerinden geçişinin arttığı gösterilmiştir [125]. 2800 MHz frekansında CW formunda ve 15 mW/cm^2 güç yoğunluğunda 2 saat süreyle uygulanan EMA maruziyetinin, Chinese Hamster'lara enjekte edilen horseradish peroksidazın (HRP) beyin dokusuna geçişine yol açtığı, bu artışın maruziyet sonrası 1. saatte azaldığı ve 2. saatte normale döndüğü bildirilmiştir [126]. Aynı frekansta (2800 MHz) 5-6 Watt çıkış gücü ile gerçekleştirilen ve Sprague Dawley sıçanlarda uygulanan kraniyotomi sonrası direkt kortikal maruziyet modelinin kullanıldığı çalışmada, HRP dağılımındaki artışın tamamen termal mekanizmalara bağlı olduğunu gösterilmiştir. Termometrik ölçümler, 60 dak.'lık maruziyette 42.5±0.5 ^{o}C, 30 dak.'lık maruziyette ise 44.3±0.7 ^{o}C kortikal sıcaklık artışı kaydedilmiş; soğutma protokolü uygulanan grupta HRP ekstravazasyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p < 0.05$) saptanmıştır [127].

RF alanların ve manyetik nanopartüküllerin in vitro KBB modeli üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, insan göbek kordonu endotel hücreleri (HUVEC) ve insan glioblastoma hücre hattı (T98G) kullanılarak oluşturulan modelde, transendotelyal elektrik direnci (TEER) 120 Ω·cm^2 düzeyine ulaştığında bariyer bütünlüğü doğrulanmış ve floresan izotiyosiyanat (FITC)-dekstran geçirgenlik testleri uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, 13.56 MHz frekansında ve 80 W güçle 10 dakika süreyle RF alanına maruz bırakılan modelde, FITC-dekstran geçirgenliğinin kontrol grubuna göre yaklaşık 10 kat arttığı bildirilmiştir. Bu etki literatürde "patlama geçirgenliği RF etkisi" (BP-RF) olarak tanımlanmıştır. Manyetik nanopartiküllerin varlığında, süperparamagnetik demir oksit nanopartikülleri (m-PNP) ile yapılan çalışmalarda, RF maruziyeti sonrasında her iki nanopartikül tipinin de bazolateral bölgeye geçişinde artış saptanmıştır. Sentürk ve arkadaşları (2022) tarafından gerçekleştirilen bu çalışma, RF maruziyetinin KBB geçirgenliği üzerindeki etkilerini ortaya koymakta ve manyetik nanopartiküllerin bu etkiyi artırabileceğini göstermektedir [128].

Çeşitli çalışmalarda, farklı frekans ve şiddetlerdeki EMA maruziyetlerinin KBB üzerinde hem termal hem de ısısal olmayan mekanizmalar aracılığıyla etkili olabileceği; molekül

ağırlığına bağlı seçici geçirgenlik değişimleri gösterebileceği ve maruziyet süresi ile doz düzeyine bağlı olarak farklı sonuçlar ortaya koyabileceği bildirilmektedir.

2.6. Beyin

İnsan sinir sistemi yapısal olarak MSS ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. MSS; kafatası boşluğu içinde yer alan beyin ile vertabral kanal içerisinde bulunan omurilikten meydana gelmektedir [129].

Beyin, yaklaşık 1400 g ağırlığında olup insan vücudunun en önemli organlardan biridir ve dört ana bölümde incelenmektedir: Serebrum (beyin yarım küreleri), diensefalon (arabeyin), truncus cerebri (beyin sapı) ve serebellum (beyincik).

Serebrum, MSS'nin en büyük bölümünü oluşturmakta olup; hafıza, konuşma, bilinç, motor ve duyusal fonksiyonların yönetim merkezidir. Serebrum; korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Korteks, beynin en dış katmanını oluşturan ve kalınlığı 1,3-4,5 mm arasında değişen gri cevher yapısıdır. Yüksek düzey analiz ve sentez işlevleri bu bölgede gerçekleşleşmektedir.

Diensefalon, serebrum ile beyin sapı arasında konumlanmış olup talamus, subtalamus, hipotalamus ve epitalamus olmak üzere dört ana yapıdan oluşmaktadır. Talamus, serebral kortekse iletilen duyusal yolların geçiş noktası olup bazal gangliyonlar, beyincik, beyin sapı, omurilik ve serebral korteks arasındaki bağlantılarda önemli rol oynamaktadır.

Hipotalamus, sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki entegrasyonu sağlayan kritik bir merkezdir. Açlık, susuzluk, vücut ısısı ve dolaşım gibi hayati fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır [129].

Subtalamus, talamus ve hipotalamus arasındaki bağlantıları sağlayan yapıdır.

Epitalamus, diensefalonun arka bölümünde yer almakta olup, pineal cisim, komissura epithalamica ve habenuladan oluşmaktadır. Uyku-uyanıklık döngüsü, üreme fonksiyonları ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Melatonin hormonunun salgılanması bu bölgede gerçekleşmektedir [130].

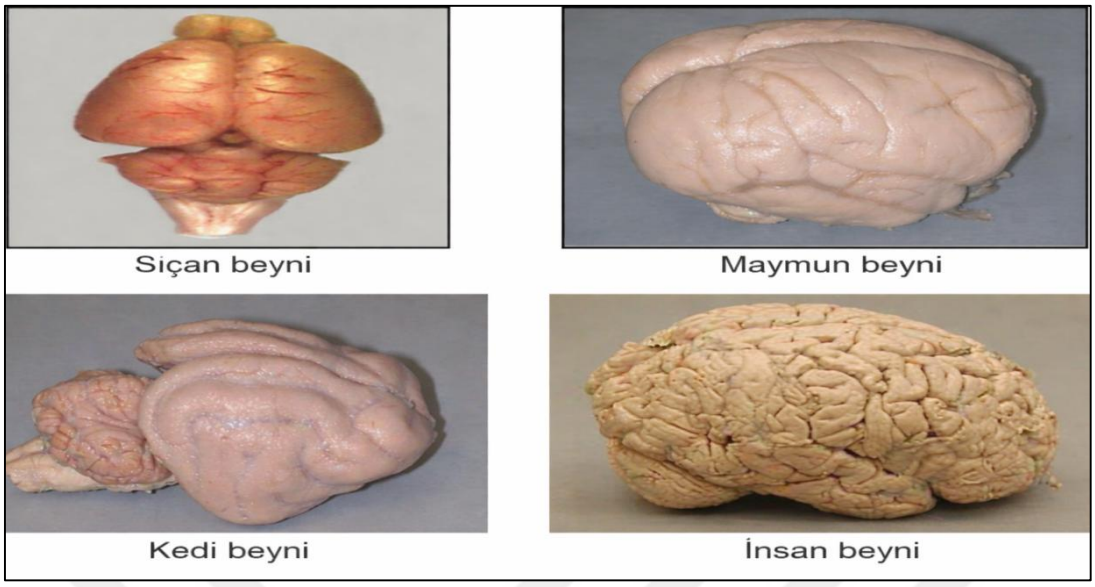
Truncus cerebri (beyin sapı), mezensefalon (orta beyin), pons (köprü) ve medulla oblongata (omurilik soğanı) bölümlerinden oluşmaktadır.

Serebellum (beyincik), MSS'nin ikinci en büyük bölümüdür ve toplam beyin ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Temel işlevi istemli ve istemsiz motor hareketlerin koordinasyonunu sağlamaktır. Motor planlama, zamanlama, postür ve kas tonusunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynamakta; duyu organlarından ve serebrumdan gelen bilgileri entegre ederek kas aktivitesinin ince ayarını gerçekleştirmektedir.

Yapılan çalışmalar, beyin yapısında cinsiyetler arasında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Erkek beyninin hacimsel olarak kadın beyninden yaklaşık %9 oranında daha büyük olduğu bildirilmişti. Bu morfolojik farklılığın, cinsiyetler arasındaki davranışsal farklılıkların bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca beynin yaşlanma paterni açısından da cinsiyete bağlı farklılıklar bildirilmiştir. Kadınlarda hemisferlerin simetrik bir şekilde yaşlandığı, erkeklerde ise sol hemisferde daha belirgin asimetrik bir yaşlanma paterni gözlendiği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda erkek beyninde yaşlanma sürecinin daha hızlı ilerleyebileceği ve bu sürecin mental fonksiyonları kadınlara kıyasla daha fazla etkileyebileceği ifade edilmektedir [131].

Beyin metabolik açıdan oldukça aktif bir organdır. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmasına rağmen dakikada 800 mL kan almakta, vücudun toplam oksijen tüketiminin yaklaşık %20'sini kullanmakta ve dakikada 77 mg glikoz metabolize etmektedir [132]. Glikojen deposunun sınırlı olması nedeniyle hipoglisemiye karşı en hassas organlardan biridir.

Beynin yapısal karmaşıklığı, canlıların gelişmişlik düzeyi ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Daha basit organizmalarda beyin yapısı daha az karmaşıktır. Sıçan, kedi, maymun ve insan beyin dokularının karşılaştırmalı incelemeleri bu farklılığı ortaya koymaktadır. Örneğin sıçan beyni, insan beynine kıyasla daha basit bir yapıya sahip olmakla birlikte, koku alma gibi duyusal işlevlere ilişkin bölgeler oldukça gelişmiştir.



Resim 2.1. Sıçan, kedi, maymun ve insan beyninin makroskobik görünümleri [133]

2.7. Kan-Beyin Bariyeri

KBB kavramı ilk kez 1902 yılında Alman mikrobiyolog Paul Ehrlich tarafından ortaya konmuştur. Ehrlich'in gerçekleştirdiği deneylerde, trypan mavisi adlı boyar maddelerin sistemik dolaşıma enjekte edilmesinin ardından, bu maddenin periferik dokularda dağıldığı, ancak beyin parankimine ulaşmadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, MSS'nin sistemik dolaşımdan belirli ölçüde yalıtıldığını düşündürmüş ve KBB'nin varlığına işaret etmiştir. Daha sonraki yıllarda, özellikle Broman'ın 1940'lı yıllarda yürüttüğü çalışmalar, bariyer mekanizmasının beyin kapiller endotel hücrelerinde bulunan sıkı bağlantılar (tight junctions, TJ) ve bu hücrelerin yapısal özellikleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu doğrultuda KBB'nin, MSS'yi potansiyel zararlı ajanlardan koruyan seçici geçirgenliğe sahip fizyolojik bir bariyer olduğu anlaşılmıştır [134, 135].

KBB gelişimi embriyonik dönemin yaklaşık 10-15. günlerinde başlamaktadır. Bu süreçte, paraselüler madde geçişini engelleyen sürekli bir endotel tabakası oluşmaktadır. Daha sonraki aşamalarda, transselüler akışı sınırlamak amacıyla endotelyal fenestrasyonlar ortadan kalkmakta ve pinositoz aktivitesi baskılanmaktadır. Bunu takiben, periferik dolaşımla beyin arasında yalnızca besin ve metabolit alışverişine izin veren, toksik bileşiklerin geçişini engelleyen seçici taşıma sistemleri devreye girmektedir. Son aşamada ise bariyerin yapısal bütünlüğü bazal mebran ve kapiller endotelyal duvarda yer alan perisitler aracılığıyla desteklenmektedir. KBB'nin tam olarak oluşabilmesi için büyüme faktörleri, kılavuz moleküller, mikroRNA'lar ile hücre içi sinyal ağları ve gen ekspresyon süreçlerinin koordineli biçimde düzenlenmesi gerekmektedir [136].

KBB, MSS ile kan arasındaki madde alışverişini sıkı bir şekilde kontrol eden seçici yarı geçirgen bir yapıdır ve beyin homeostazının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır [137]. Bu bariyerde görev alan başlıca hücreler; endotel hücreleri, perisitler, perivasküler astrosit uzantıları ve nöronlardır. Bu hücresel bileşenler toksik maddelerin beyine girişini sınırlandırmakta, zararlı bileşiklerin sistemik dolaşıma geri taşınmasını sağlamakta ve gerekli besin maddelerinin beyne ulaşmasına aracılık etmektedir.

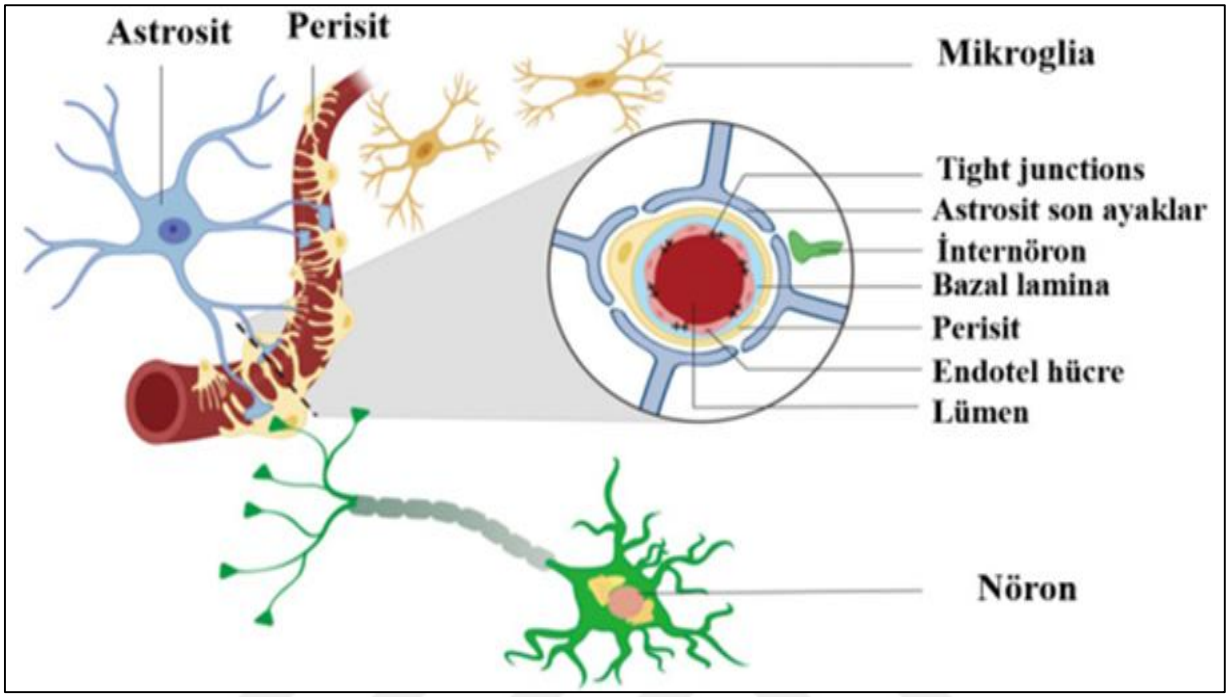
KBB; endotel hücreleri, bazal membran, perisitler ve astrositik uzantılardan oluşan glia limitans tarafından organize edilmektedir. Endotel hücreleri bariyerin temel fiziksel bileşenini oluşturmakta, perisitler damar stabilitesini ve geçirgenliği düzenleyerek endotel fonksiyonlarını desteklemekte; astrositler ise salgıladıkları trofik faktörler aracılığıyla bariyer bütünlüğünü korumaktadır [138]. Bu işlevler hem fiziksel mekanizmalar (sıkı bağlantılar) hem de metabolik mekanizmalar (enzimatik) aracılığıyla sürdürülmektedir [139].

Beyin endotel hücrelerinde pinositik vezikül sayısının oldukça sınırlı olduğu bilinmektedir. Bazal membran içerisinde konumlanan ve endotel hücreleri ile yapısal süreklilik gösteren perisitler çok yönlü işlevsel özelliklere sahiptir. Endotel-perisit etkileşiminin vasküler sistemin olgunlaşması, yeniden yapılanması ve homeostatik dengenin korunmasında rol oynadığı bildirilmektedir. Perisitlerin ayrıca taşıma mekanizmalarının düzenlenmesine ve damar geçirgenliğinin kontrolüne katkı sağladıkları düşünülmektedir. Bu süreçler nöral dokunun toksik maddelerden korunması, metabolik atıkların uzaklaştırılması ve beslenmenin sürdürülebilmesi açısından önem taşımaktadır.

MSS yapılarının morfolojik ve fonksiyonel özgüllüğü nedeniyle periferik dolaşımdan farklı iyonik kompozisyona sahip bir mikroçevre gereksinimi bulunmaktadır. Bu homeostatik gereklilik, KBB'nin sistemik dolaşım ile MSS arasında özelleşmiş bir ara yüzey organize olmasını zorunlu kılmaktadır.

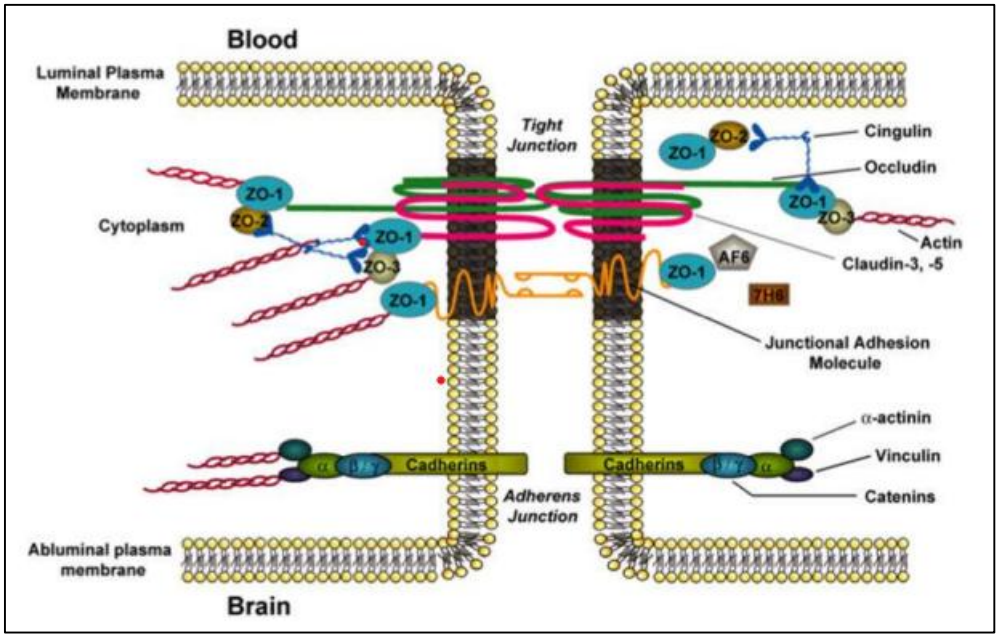
Serebral kapiller endoteller arasında tight junction kompleksleri bulunmakta ve bu hücreler süreklilik gösteren bir bazal membran üzerinde yerleşmektedir. Bu bağlantıların yaklaşık 1500-2000 $\Omega \cdot cm^2$ düzeyinde yüksek elektriksel direnç oluşturduğu, periferik dokulardaki 3-33 $\Omega \cdot cm^2$ değerlerinden belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmektedir [140]. Bu özelliklerin parasellüler permeabilitenin belirgin ölçüde azalmasına yol açmaktadır. Periferik kapillerden farklı olarak,

molekül ağırlığı 10.000'in altında olan maddelerin geçişine izin verecek por yapılarının ve fenestrasyonların bulunmaması KBB'nin seçici geçirgenlik özelliğini açıklamaktadır [141, 142].



Şekil 2.11. Kan beyin bariyerini meydana getiren önemli bileşenler [143]

İntersellüler aralıkların yaklaşık 200 Å genişliğinde olduğu ve çözünmüş bazı maddelerin geçişine izin verdiği bildirilmektedir.



Şekil 2.12. Beyin mikrovasküler endotel hücreleri arası sıkı bağlantı proteinlerinin organizasyonu [144]

TJ'lerin membran bileşenlerinden biri olan okludin (occludin) proteininin yaklaşık 65 kDa moleküler ağırlığına sahip olduğu ve hücreler arası temas bölgelerinde lokalize olduğu belirtilmektedir. Okludin ailesinin çoklu izoformlardan oluştuğu ve tight junction yapısının oluşumunda primer rol oynadığı düşünülmektedir [145, 146]. Zonula okludin proteinleri (ZO-1, ZO-2, ZO-3), okludin ile moleküler etkileşim halinde bulunan sitoplazmik proteinlerdir. Bu proteinlerin tight junction bölgelerinin organizasyonu ve stabilizasyonunda görev aldığı gösterilmiştir [147]. MAGUK protein ailesine üye olan ZO proteinlerinin, sitoskeletal elementler ve çeşitli kinazlarla etkileşime girebilen çoklu bağlanma bölgelerine sahip olduğu bildirilmektedir [148]. JAM molekülü ise immünglobulin süper ailesine ait bir hücre adezyon molekülü olarak TJ komplekslerinde yer almaktadır [149].

KBB'yi oluşturan endotel hücrelerinde sitoplazmik yoğunluğunun homojen olduğu, pinositik vezikül sayısının sınırlı bulunduğu ve fenestrasyonların yer almadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, KBB'yi aşmak isteyen maddelerin kapiller endoteli, internal sitoplazmik alanı ve abluminal membranı geçmesi gerekmektedir. Bu süreçte üç temel transport mekanizması tanımlanmaktadır: veziküler taşıma, füzyon-fisyon süreçleri ve transsitoz [150-152].

Mikroglial hücreler, perisitler, astrositler, endotel hücreleri ile etkileşim halindeki nöronlar birlikte nörovasküler üniteyi oluşturmaktadır. Mikroglia, beyinin yerleşik immün hücreleri olup astrositlerle birlikte MSS'yi enfeksiyon, yaralanma ve hastalık gibi zararlı etkenlere karşı korumaktadır [153].

Periferik kapiller yapılardan farklı olarak KBB, madde geçişini hem fiziksel hem de metabolik mekanizmalarla düzenlemektedir. TJ'ler aracılığıyla oluşturulan fiziksel bariyerin yanı sıra çeşitli enzimatik sistemler metabolik bariyer işlevi görmektedir. Bu seçici geçirgenlik özelliği, terapötik ajanların beyin parankimine ulaşımını kısıtlayabilmektedir. KBB bütünlüğünün bozulmasının MSS patogenez süreçlerinde rol oynadığı bildirilmektedir. KBB fizyolojisi ve patofizyolojisinin disiplinlerarası bir yaklaşımla incelenmesi, nörolojik ve farmakolojik araştırmalar açısından önem taşımaktadır [154].

2.7.1. Kan-beyin bariyeri proteinleri: Claudin-5 ve ZO-1

Tight junctionlar; Claudin ailesi, occludin ve zonula occludens proteinlerinden oluşan kompleks bir yapı sergilemektedir. Bu proteinler birlikte çalışarak endotelyal bariyerin

geçirgenlik özelliklerini belirlemektedir. Claudin-5, bu kompleks içerisinde özellikle beyin endotelyumunda en yüksek düzeyde bulunan transmembran protein olup KBB'nin seçici geçirgenliğinde önemli rol oynamaktadır [155]. Moleküler düzeyde Claudin-5, dört transmembran geçiş bölgesi içeren bir integral membran proteinidir ve endotelyal hücreler arasında TJ iplikçiklerinin oluşumunu sağlar. Bu proteinler karşılıklı etkileşimlerle hücreler arası mesafeyi minimuma indirerek bariyer bütünlüğünü destekler. Aynı zamanda ZO proteinleri ile de etkileşerek aktin hücre iskeletine bağlanarak yapısal stabilite sağlamaktadır [156].

ZO-1 TJ kompleksinin sitoplazmik tarafında yer alan ve transmebran proteinleri hücre iskeletine bağlayan bir adaptör proteini olup Claudin-5 ve diğer TJ bileşenleri ile etkileşerek bağlantısal organizasyonu sağlamaktadır. Ayrıca bariyer bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynamaktadır [157]. ZO-1 eksikliğinde TJ'lerin bozulduğu, aktomiyozin organizasyonunun değiştiği ve hücreler arası bağlantıların zayıfladığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Bu durum endotelyal bariyer fonksiyonunun kaybına ve geçirgenliğin artmasına yol açmaktadır [158].

ZO-1 ve Claudin-5 arasında fonksiyonel bir bağımlılık söz konusu olmaktadır. ZO-1'in azalması durumunda Claudin-5'in hücreler arası bağlantılardaki lokalizasyonunun bozulduğu ve protein düzeyinin azaldığı bildirilmektedir. Bu durum, ZO-1'in ve claudin-5'in TJ'lere yerleşimi ve stabilizasyonu için gerekli olduğunu ortaya koymaktadır [158].

KBB'nin fizyolojik işlevi, bu proteinlerin beraber çalışmasına bağlı bulunmaktadır. Claudin-5 paraselüler geçirgenliği doğrudan belirlerken, ZO-1 bu yapının organizasyonunu ve hücre iskeletinin bağlantısını düzenlemektedir. Bu iki proteinin birlikte çalışması, endotelyal bariyerin hem mekanik dayanıklılığını hem de fonksiyonel seçiciliğini sağlamaktadır [156].

Sonuç olarak, Claudin-5 ve ZO-1 KBB'nin yapısal ve fonsiyonel bütünlüğünü sağlayan temel proteinlerdir. Claudin-5 daha çok geçirgenlik kontrolünde görev alırken, ZO-1 bu yapının organizasyonunu ve stabilitesini sağlamaktadır. Bu proteinlerin bozulması, KBB fonksiyon bozukluğu ile ilişkili birçok nörolojik hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır [156].

2.7.2. Kan-beyin bariyerinin önemi

KBB, serebral dolaşım ile beyin dokusu arasında özelleşmiş bir arayüz oluşturarak ve nöral mikroçevrenin korunmasında kritik bir rol üstlenmektedir. Bu bariyerin; glikoz, çeşitli hormonlar, vitaminler ile insülin, leptin ve demir gibi büyük moleküllerin beyne taşınmasını düzenlediği belirtilmektedir [136]. Diğer endotelyal bariyerlerle karşılaştırıldığında, en yüksek transmembran elektriksel direnç değerlerinin (1500-2000 $\Omega \cdot cm^2$) KBB'de gözlendiği bildirilmektedir. Düşük geçirgenlik özelliği gösteren bu yapı, MSS'yi patojenlerden, inflamatuvar süreçlerden ve çeşitli patolojik durumlardan korumada önemli katkı sağlamaktadır.

KBB'nin varlığı, kan dolaşımı ile beyin dokusu arasında iyon ve molekül değişimini düzenleyerek kontrollü bir mikroçevre oluşturulmasını mümkün kılmaktadır. KBB; homeostazın korunmasında [159, 160], temel moleküllerin taşınmasının düzenlenmesinde, [161] ve inflamatuvar yanıtların modülasyonunda [162, 163] rol oynamaktadır.

KBB, belirli iyon kanallarını ve taşıyıcı sistemler aracılığıyla beyin homeostazını sürdürmektedir. Na^+, K^+, Ca^{2+} ve $C1^-$, MSS'de sinirsel ve sinaptik iletim için optimum seviyede tutulması gereken başlıca iyonlardır. Bu iyonlar, lüminal ve abluminal membranlar arasında asimetrik dağılım göstermektedir. İyonların hücre içine ve hücre dışına taşınması büyük ölçüde KBB'de bulunan taşıyıcı sistemlere bağlıdır. Örneğin Na^+ girişi ve K^+ çıkışı, hücre membranı boyunca elektrokimyasal gradyanın korunması amacıyla abluminal Na-K-ATPaz tarafından düzenlenmektedir [164]. Ayrıca NKCC1 gibi ko-taşıyıcı sistemler Na^+, K^+ ve $C1^-$ iyonlarının eş zamanlı taşınmasını sağlayarak iyon dengesinin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır [165]. Bu taşıyıcı sistemlerin işlev bozuklukları patolojik değişikliklere yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra, çözünen madde taşıyıcıları ve ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı aileleri gibi KBB taşıyıcıları; metabolitlerin, besin maddelerinin ve diğer moleküllerin taşınmasını kontrol ederek beyin homeostazının devamlılığını sağlamaktadır.

KBB geçirgenliğinin çeşitli fizyolojik süreçlere bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir. Yaşlanma, bağırsak mikrobiyotası, çevresel toksinler, psikolojik ve çevresel stres, metabolizma, sirkadiyen ritim ve beslenme gibi faktörlerin KBB

geçirgenliğini ve hücresel bileşenler arasındaki etkileşimi etkileyebildiği belirtilmektedir [136].

2.7.3. Kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlar

Beyini etkileyen birçok hastalıkta serebral endotel hücreler aktif rol oynadığı ve KBB bütünlüğünün bozulduğu veya yapısal değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Bu bozulma, vasküler geçirgenliğin artmasına yol açmakta ve sıklıkla vazojenik beyin ödemi ile sekonder beyin hasarına neden olmaktadır. KBB geçirgenliğinin artığı hastalıklar arasında tümörler, iskemi, hipertansiyon, demans, epilepsi, enfeksiyonlar, multipl skleroz, deneysel alerjik ensefalomiyelit ve travma yer almaktadır. KBB işlev bozukluğunun bazı durumlarda hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net değildir ve bu bozulmaya yol açan hücresel mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [166, 167].

Serebral endotel hücreleri, KBB bütünlüğünü koruyucu faktörler salgılayan astrositlerden güçlü biçimde etkilenmektedir. Patolojik durumlarda astrositik desteğin azalması veya kaybı, endotel hücrelerinde yapısal değişikliklere yol açmakta ve geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır [168, 169]. Tümör ve iskemi bölgelerinde kapillerlerin sıklıkla KBB özelliklerini kaybettiği ve periferik endotelyuma benzer bir fenotip kazandığı bildirilmektedir. Bu durum, özellikle sıkı bağlantı yapılarında meydana gelen değişikliklerle ilişkilendirilmektedir [170-172].

Kan, MSS dokusu veya endotel hücrelerinden kaynaklanan vazoaktif mediatörler KBB geçirgenliğini modüle edebilmektedir. Kan kökenli mediatörler arasında bradikinin, kompleman C3a, histamin, serotinin, lökotrienler, prostaglandinler, TNF, interferonlar (IFN'ler) ve interlökin-1 (IL-1) yer almakta; bu moleküller endotel hücre fonksiyonlarını etkileyerek bariyer bütünlüğünü bozabilmektedir. Benzer şekilde, MSS dokusundaki hasar, araşidonik asit ve metabolitlerinin (eikosanoidler) salınımına yol açmakta ve vasküler geçirgenliği artırmaktadır. Serbest radikallerin oluşumu da bariyer hasarının ilerlemesine katkı sağlamaktadır.

KBB geçirgenliğinin hücresel mekanizmaları arasında ornitin dekarboksilaz aktivitesinde artış, poliamin sentezi ve araşidonik asit metabolizması yer almaktadır. Hücre içi CA^{2+} düzeylerindeki değişimler pinositoz ve veziküler taşımayı uyararak aktif transselüler taşıma

yollarını artırabilmektedir. Siklik AMP (cAMP), endotel hücrelerinde sıkı bağlantı bütünlüğünü modüle etmekte; cAMP düzeyindeki artış sıkı bağlantıları güçlendirirken, azalması geçirgenliği artırmaktadır.

KBB sızıntı mekanizmaları; sıkı bağlantılarda yapısal değişiklikler, sıvı faz pinositozu, transitoz artışı, transendotelyal kanal oluşumu ve endotelyal membran bütünlüğünün bozulmasını içermektedir. Bu süreçler genellikle birlikte ortaya çıkmakta ve lezyon boyutu, arteriyel basınç düzeyi ve endotelyal rejenerasyonu gibi faktörlerden etkilenmektedir. Vazojenik ödem, plazma proteinlerinin bozulmuş KBB bölgelerinden ekstravasyonu sonucunda gelişmekte olup iskemi, tümörler ve deneysel alerjik ensefalomiyelit modellerinde gözlemlenmektedir.

KBB'nin fonksiyonel bütünlüğü, beyin mikrovasküler endotelyal hücrelerinin fenotipik özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. SMI-71 antikoru tarafından tanınan endotelyal bariyer antijen (EBA), beyin endotel hücrelerine özgü bir belirteç olup KBB'nin fonksiyonel özelliklerini belirlemekte kullanılmaktadır [173]. SMI-71 ile gösterilen EBA ekspresyonunun bariyer bütünlüğünün bozulduğu durumlarda SMI-71 ile işaretlenen EBA immünreaktivitesinde azalma meydana geldiği ve bu azalma ile geçirgenlik arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir [174]. KBB bütünlüğünün değerlendirilmesinde SMI-71 güvenilir bir belirteç olup endotel bariyer fonksiyonundaki değişikliklerin ortaya konulmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kan-retina bariyeri (KRB), KBB ile benzer yapısal özellikler göstermektedir. Retinal endotel ve retinal pigment epitel hücrelerindeki sıkı bağlantılar, çözünen maddelerin geçişini sınırlandırmaktadır. KRB'nin bozulması da ödem ve fonksiyon kaybına yol açmakta ve bariyer düzenlenmesinde benzer ilkelerin geçerli olduğunu göstermektedir [175].

2.7.4. İlaçlar ve kan-beyin bariyeri

KBB, MSS'nin mikrovasküler yapısını oluşturan seçici geçirgen bir bariyer olarak tanımlanmaktadır. Kapiller damarları oluşturan endotel hücreleri, geniş sıkı bağlantı kompleksleri oluşturarak damar iç yüzeyini kaplamaktadır [176-178]. Reseptörler, taşıyıcı proteinler, eflüks pompaları ve diğer hücresel bileşenlerden oluşan bu kompleks yapı,

vasküler kompartmandaki moleküllerin beyin parenkimine giriş ve çıkışını düzenlemektedir [179, 180].

Sıkı hücresel bağlantılar, yalnızca 400-600 Da molekül ağırlığının altındaki lipofilik ilaçların pasif difüzyonuna izin vermektedir. Terapötik ajanların lipofilisitesinin artırılması, KBB geçirgenliğini artırmaya yönelik bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Oral yoldan uygulanan küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörü Crizotinib'in etkili bir antikanser ajan olmasına rağmen, düşük KBB penetrasyonu nedeniyle beyin metastazlarına karşı sınırlı aktivite gösterdiği bildirilmektedir [181]. Bununla birlikte, lipofilisitenin artırılmasının evrensel bir strateji olmadığı; bu yaklaşımın ilaçların biyolojik aktivitesini inhibe edebileceği belirtilmektedir. Ayrıca yüksek lipofilisiteye sahip terapötik ajanların hedef dışı periferik organlarda daha uzun süre kalabildiği ve bunun önemli yan etkilere yol açabileceği ifade edilmektedir. P-glikoprotein varlığı nedeniyle ilaçların ATP-bağımlı eflüks pompaları aracılığıyla sistemik dolaşıma geri taşınabildiği bildirilmektedir [182, 183].

KBB'nin birçok ilacın beyine girişini sınırlandırdığı bilinmektedir. Bu özelliğin, beyin hastalıklarına yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde ve nörolojik görüntüleme için radyofarmasötiklerin tasarımında önemli bir engel oluşturabileceği değerlendirilmektedir. Biyoteknolojik ürün niteliğindeki ilaçların genellikle KBB'yi geçemeyen büyük moleküller olduğu gözlemlenmektedir. Küçük moleküllerin KBB'den serbestçe geçebildiği yönündeki yaygın kanaatin aksine, küçük moleküllü ilaçların yaklaşık %98'inin KBB'yi etkin biçimde geçemediği belirtilmektedir [160].

2.8. Serbest Radikaller ve Oksidanlar

Serbest radikaller, elektron konfigürasyonlarının son yörüngesinde (valans kabuğunda) bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran atom, molekül ve iyonlar olarak tanımlanmaktadır. Bu eşlenmemiş elektron varlığı, serbest radikallere yüksek reaktiflik ve kararsız bir kimyasal yapı kazandırmaktadır. Yüksek enerjili ve kararsız bir konfigürasyona sahip bu elektronlar, molekülü son derece reaktif hale getirmekte ve oksidatif stres yoluyla lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi biyolojik makromoleküllerde yapısal ve işlevsel bozulmalara neden olabilmektedir. Serbest radikallerde bağ kırılması çoğunlukla elektron transfer reaksiyonları sonucu meydana gelmektedir [121].

Organizmalardaki bazı fizyolojik süreçler sırasında serbest radikallerin kontrollü biçimde üretilebilmekte ve bu durum belirli fizyolojik işlevler açısından yararlı olabilmektedir. Ancak kontrolsüz ve yüksek miktarda ortaya çıkan serbest radikaller hücresel hasara yol açmaktadır. Başlıca serbest radikaller arasında nitrik oksit (NO), süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH), peroksil (ROO.), nitrojen dioksit (NO_2) ve lipid peroksil (LOO) yer almaktadır.

Radikal olmayan ancak oksidan özellik gösteren bileşikler ise genellikle serbest radikal reaksiyonlarının ürünüdür. Oksidanlar arasında hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet (moleküler) oksijen ($^1O_2$), ozon (O_3), hipokloröz asit (HOC1), peroksinitrit ($ONOO^-$), nitröz asit (HNO_2), dinitrojen trioksit (N_2O_3) bulunmaktadır. Bu bileşikler, radikal türlere göre daha stabil yapıya sahiptir [184].

Reaktif oksijen türleri (ROS), oksijen molekülünden türeyen reaktif bileşikleri kapsamakta, reaktif nitrojen türleri (RNS) ile birlikte serbest radikaller ve oksidanların iki ana alt grubunu oluşturmaktadır.

2.8.1. Serbest radikaller ve oksidanların oluşumu

ROS ve RNS, canlı organizmalarda çeşitli enzimatik ve nonenzimatik süreçlerde üretilmektedir. Özellikle mitokondride gerçekleşen ATP (adenozin trifosfat) üretim sürecinde oksidatif fosforilasyonun bir yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Oksijen varlığında ROS üretimi artış göstermekte; hücresel redoks reaksiyonları sırasında ise RNS oluşumu gerçekleşmektedir [185].

Mitokondriler, hücresel solunum sırasında vücutta kullanılan oksijenin yaklaşık %80'ini tüketmekte olup, bu süreç hücresel serbest oksijen radikali üretiminin başlıca kaynağını oluşturmaktadır.

Endojen serbest radikaller, organizmanın metabolik faaliyetleri sonucunda hücre içinde üretilen reaktif moleküllerdir. Bu radikaller, oksidasyon reaksiyonları ve küçük moleküler inaktivasyon süreçleri sırasında oluşmakta ve hücrenin farklı bölgelerinde sentezlenerek hücre içi yapılara dağılım göstermektedir. Mitokondri, lizozom, endoplazmik retikulum, çekirdek, peroksizom, hücre zarı ve sitoplazma, endojen serbest radikal üretiminin temel kaynakları arasında yer almaktadır [186].

Eksojen serbest radikal kaynakları arasında hava kirliliği, tütün ürünleri, alkol, çeşitli toksinler, inflamatuvar süreçler, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon, fiziksel egzersiz, hipertermi, belirli farmakolojik ajanlar (demir, bakır, kobalt, krom) ve ağır metaller (kadmiyum, cıva, kurşun, arsenik) gibi çevresel kirleticiler bulunmaktadır [187, 188].

2.8.2. Serbest oksijen türleri (ROS, Reactive Oxgyen Species)

Reaktif oksijen türleri (ROS) moleküler oksijenden meydana gelmiş metabolitlerdir. Serbest radikallerin büyük bir kısmı oksijen içermektedir. Hücrelere Solunum yoluyla oksijen, mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon süreci sonunda son ürün olarak suya dönüşmektedir. Ancak bu oksijenin yaklaşık %5'ini ROS'a dönüştüğü bildirilmektedir [189].

Primer ROS'ların süperoksit ($O_2^{\bullet -}$) hidroksilradikali (OH.) ve pereoksit (H_2O_2)'ten oluştuğu kabul edilmektedir. Ayrıca moleküler (singlet) oksijen ($^1O_2$), ozon (O_3), hipokloröz asit (HOC1) gibi oksidan bileşikler de ROS kapsamında değerlendirilmektedir. Oksidan bileşikler canlı organizmalarda zararlı etkilere yol açabilmekle birlikte biyolojik hasarın büyük kısmından özellikle yüksek reaktiviteye sahip serbest oksijen radikallerinin sorumlu olduğu ifade edilmektedir.

Moleküler oksijen bir elektron alması sonucunda süperoksit anyonu oluşmaktadır. Bu reaksiyon birçok biyolojik süreçte enzimatik ve nonenzimatik mekanizmalarla gerçekleşebilmektedir. Süperoksit radikali, diğer reaktif oksijen türlerinin öncülü ve oksidatif reaksiyonların aracısıdır. Canlı organizmalarda süperoksit radikali, spontan olarak veya enzimatik mekanizmalar aracılığıyla hidrojen peroksite dönüşebilmektedir. Bu enzimatik dönüşüm süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalize edilmektedir [190]. Hidrojen peroksitin serbest radikal olmamasına rağmen serbest oksijen türleri içinde değerlendirilmesinin nedeni; +2 değerli demir (Fe^{+2}) veya +1 değerli bakır (Cu^{+1}) varlığında fenton [191] ve Haber-Weiss reaksiyonları [192] sonucunda yüksek derecede reaktif olan OH oluşumuna yol açabilmesidir. Bu nedenle hidrojen peroksit, potansiyel olarak güçlü oksidatif hasara neden olabilecek bir ara ürün olarak kabul edilmektedir. Peroksidaz ve katalaz gibi enzim hidrojen peroksitin suya dönüştürülmesini sağlayarak hücresel düzeyde oksidatif hasarın sınırlandırılmasına katkıda bulunmaktadır [191].

2.8.3. Serbest nitrojen türleri (RNS, Reactive Nitrogen Species)

RNS'ler yapılarında NO içermeleri nedeniyle reaktif oksijen türlerinden ayrılır. Bu grupta radikal formda bulunan nitrik oksit ($NO^{\cdot}$) ve nitrojen dioksit ($NO_2^{\cdot}$) ile radikal olmayan peroksinitrit ($ONOO^-$), nitrik asit (HNO_2), dinitrojen trioksit (N_2O_3) yer almaktadır [188, 193].

NO'nun oluşumu canlı organizmalarda enzimatik ve non enzimatik yollarla gerçekleşmektedir. Enzimatik yolda nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi görev almaktadır. Nitrik oksit üretimi, NOS-bağımlı ve NOS-bağımsız reaksiyonlar olmak üzere iki ana mekanizma ile meydana gelmekte ve iki yol NO'nun başlıca kaynaklarını oluşturmaktadır [194].

NO, yaklaşık 30 dalton (Da) moleküler ağırlığa sahip olup azot kökenli en önemli serbest radikallerden biri olarak kabul edilmektedir [193]. NO; antioksidan ve nöroprotektif özellik gösterebilen bir sinyal molekülü olarak görev yapmakta, aynı zamanda belirli koşullarda hücresel hasar mediyatörü olarak da rol oynayabilmektedir [184, 185].

2.8.4. Serbest radikallerin etkileri

ROS ve RNS'nin hücre içinde çok sayıda fizyolojik işlevi bulunmaktadır. Bu moleküller; hücresel sinyal iletimi, maturasyon süreçleri, hücresel savunma mekanizmaları, protein fonksiyonlarının düzenlenmesi ve gen ekspresyonunun kontrolü gibi süreçlerde rol oynamaktadır [185, 187, 195, 196]. Bununla birlikte ROS ve RNS'nin aşırı üretimi hücresel düzeyde hasara yol açabilmektedir. Bu hasara karşı en duyarlı yapılar arasında hücre membranları, enzimler ve DNA yer almaktadır [197]. Serbest radikallerin eşlenmemiş elektronlarının DNA yapıları ile etkileşime girmesi sonucunda DNA hasarı oluşabilmektedir. Bu durum, serbest radikallerin mutajenik etkileri ile ilişkilendirilmekte ve kanser gelişimi ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir [198]. DNA hasarı sonucunda protein sentezinde bozulmalar meydana gelebilmektedir. Benzer şekilde, enzimlerle etkileşim enzimlerin inaktivasyonuna, lipid peroksidasyonu ise hücre zarındaki lipid bileşenlerin yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve membran hasarına yol açabilmektedir.

Reaktif nitrojen türlerinin (NOx) hücresel hasar mekanizmasının büyük ölçüde peroksinitrit oluşumu ile ilgi olduğu bilinmektedir. Peroksinitrit, süperoksitin ile NO'nun reaksiyona girmesi sonucu oluşmaktadır [199]. NO ve süperoksit düzeylerindeki yaklaşık on katlık artışın, peroksinitrit düzeyinde yüz kata varan bir artışa neden olabileceği bildirilmektedir. Kontrolsüz ve yüksek peroksinitrit artışı canlılarda stroke, kalp enfarktüsü, bazı inflamatuvar hastalıklara, kansere ve nörodejenaratif hastalıklara neden olabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca peroksinitritin DNA, lipid ve proteinlerle doğrudan veya radikal aracılı dolaylı etkileşimleri hücresel hasara, nekroza ve apopitoza yol açabilmektedir [200].

2.9. Oksidatif Stresin Hücre Üzerindeki Etkileri

Oksidatif stres, hücre içindeki ROS ve RNS düzeylerinin antioksidan savunma kapasitesini aşması durumunda ortaya çıkmaktadır [193]. Antioksidan-oksidan dengesinin bozulması, hücresel düzeyde oksidatif hasara yol açmaktadır. ROS ve RNS düzeylerindeki artış; DNA, lipid ve proteinlerde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara neden olabilmektedir. Bu artış hücre için toksik etki oluşturmakta ve çeşitli hücresel ölüm mekanizmalarını tetikleyebilmektedir [196].

Oksidatif stres; DNA hasarı, ROS üretiminde artış, ATP sentezinde azalma ve kaspaz kaskadı aracılı apoptoza ile ilişkilendirilmektedir. DNA hasarı sonucunda mutasyona yol açabilecek lezyonlar meydana gelmektedir. En sık karşılaşılan mutajenik lezyonun 8-oxoGuo olduğu bildirilmektedir [201].

Lipid peroksidasyonu sürecinde membran lipidleri etkilenmekte; bu durum plazma membranında parçalanmaya, mitokondriyal membranda hasara ve endoplazmik retikulum membranında şişmeye yol açabilmektedir. Bu yapısal bozulmaların ilerlemesi hücresel disfonksiyon ve nekroz ile sonuçlanabilmektedir [197] .

2.9.1. Oksidatif stres ve yaşlanma

Dengeli beslenme, obeziteden kaçınma ve düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yaşlanma sürecini geciktirdiği ve yaşam süresini uzatabildiği bilinmektedir. Bu etkinin, yaşlanma sürecinde rol oynayan serbest oksijen radikallerinin antioksidan savunma mekanizmaları ile dengede tutulmasıyla ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. 1956

yılında Denham tarafından ortaya konulan serbest radikallerin yaşlanma üzerine etkisi teorisi, serbest radikallerin yaşlanma ve sağ kalım üzerinde önemli etkilerinin olduğunu ileri sürmektedir [188, 202].

Oksidatif stres nedeniyle hücresel homeostazın bozulması, hücresel yaşlanma ile ilişkilendirilmektedir. Yaşlanmanın telomer kısalmasına bağlı olarak geliştiği; telomer kısalmasının ise oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, oksidatif strese bağlı yaşlanmanın temel mekanizması tam olarak açıklanamamış olup çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Buteorilerden biri hücre içi ROS ve RNS düzeylerindeki artıştır.

Yaşlanan hücrelerin, geri dönüşümsüz senesens ilişkili sekretuar fenotip (senescence associated secretory phenotypr-SASP) geliştiği bildirilmektedir. SASP hücreleri; interlökinler, kemokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar ve ekstraselüler matrix bileşenlerini salgılamaktadır [203]. Yaşa bağlı kronik hastalıklarda, özellikle Alzeimer ve kanser gibi patolojilerde ROS ve RNS'nin SASP süreçlerini etkileyerek hastalık gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [204] .

2.10. Antioksidan Savunma Sistemi

Antioksidan sistem, serbest radikallerin hücre içinde oluşturabileceği hasarı azaltan veya engelleyen mekanizmaların bütününü ifade etmektedir [205]. Hücre içinde serbest radikallerin artması, savunma sisteminde önleyici ve tamir edici mekanizmalarının yanı sıra antioksidan sistemler gibi endojen yolların aktive olmasına yol açmaktadır [206]. Hücre içerindeki vitamin E, vitamin C, flavonoidler, kerotenoidler gibi düşük molekül ağırlıklı antioksidanların yanı sıra süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve Tiyoredoksin (TRX) gibi enzim sistemleri bulunmaktadır [207, 208].

Antioksidanlar organizmaya eksojen yolla alınabildiği gibi endojen olarak da sentezlenmektedir. Endojen antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon redüktaz (GR) ve paraoksonaz-1 (PON1) enzimatik oksidanlara örnek iken; glutatyon, melatonin, ürik asit, albümin, bilirubin, selenyum, transferrin, seruloplazmin, koenzim Q ve

alfa-lipoik asit non-enzimatik antioksidanlar arasında yer almaktadır [209]. Vitamin A, C, E ve folat ise eksojen antioksidanlar olarak bilinmektedir [193].

Serbest radikal düzeyindeki artış, antioksidan savunma sistemi tarafından dengelenerek hücresel hasarın sınırlandırılmasına katkı sağlamaktadır. Antioksidan düzeyi ile antioksidan aktivite arasındaki hassas denge, organizmanın sağlığının korunması ve sürdürülebilir yaşam açısından kritik öneme sahiptir [209].

Hücresel antioksidan savunma mekanizmaları primer ve sekonder olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Primer savunma; küçük molekül yapısındaki antioksidanlar ile başlıca CAT, SOD, GSH-Px gibi antioksidan enzimleri içermektedir. Sekonder savunma ise proteolitik ve lipolitik enzimler ile DNA onarım sistemlerinden oluşmaktadır [210].

Oksidatif stresin indüklenmesiyle aktive olan savunma yanıtları; koruyucu, tamir edici, bariyer oluşturan antioksidan mekanizmaları kapsamaktadır [209]. Koruyucu mekanizmalar, serbest radikal oluşumunu baskılamakta veya oluşan zararlı ürünlerin daha az toksik bileşiklere dönüştürerek hücresel hasarı azaltmaktadır [211]. Bununla birlikte, tek başına antioksidan savunma yeterli olmayıp, tamir mekanizmaları bu süreci tamamlayıcı rol üstlenmektedir [212].

Oksidatif stresin yaşlanma, diyabet, kanser, miyokard enfarktüsü, inme ve Parkinson hastalığı gibi birçok patofizyolojik sürece katkı sağladığının gösterilmesi, antioksidan sistemlerin klinik önemini artırmıştır. Bu nedenle oksidan temelli yaklaşımların, oksidatif stres ile ilişki hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde potansiyel bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir [210].

2.11. Apoptoz

Canlı hücreler temel olarak iki farklı mekanizma ile ölmektedir: nekroz ve apoptoz.

Nekroz; hücrenin şişmesi, membran bütünlüğünün bozulması, hücresel içeriklerin esktrasellüler alana salınması ve inflamatuvar yanıt gelişimi ile karakterize, genellikle iskemi, ani travma ve ciddi çevresel stresler sonucunda ortaya çıkan patolojik bir hücre ölüm şekli olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç enerji gerektirmemekte, düzenlenmiş bir kontrol

mekanizması içermemekte ve hücrenin hücrenin fizyolojik programı dışında gerçekleşmektedir [213].

Apoptoz ise hücrenin planlı ve programlı ölümü olarak tanımlanmakta olup, yaşlanmış, hasarlı veya anormal hücrelerin ortadan kaldırılması yoluyla organizmanın homeostazının korunmasına katkı sağlamaktadır. Enerji bağımlı ve genetik olarak düzenlenen bir süreçtir.

"Apoptoz" terimi, Yunanca *apo* (ayrı) ve *ptosis* (düşmek) kelimelerinin birleşiminden türetülmiş olup ilk kez 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [214].

Apoptoz; DNA hasaı, hücre siklusu kontrol noktalarında sinyal kaybı, büyüme faktörü eksikliği gibi içsel uyaranlar ile fiziksel veya kimyasal dışsal uyaranlar tarafından başlatılabilmektedir. Nekrozdan farklı olarak apoptosda kromatin yoğunlaşması(piknoz), hücre hacminde küçülme, membran bütünlüğünün korunması ve inflamatuvar yanıtın gelişmemesi temel morfolojik özellikler arasında yer almaktadır [215, 216].

Apoptoz sürecinde hücre, komşu hücrelerle olan bağlantılarını kaybetmekte, kromatini yoğunlaşmakta ve hacimsel olarak küçülmektedir. Ardından çekirdek ve sitoplazma memranla çevrili küçük parçalara ayrılmaktadır. Bu yapılara apoptotik cisimcikler adı verilmektedir. Apoptotik cisimcikler makrofajlar tarafından tanınarak fagosite edilemekte ve süreç inflamasyon gelişmeden tanımlanmaktadır [217, 218].

Bu sürecin çevre dokulara zarar vermeksizin gerçekleşmesi, apoptozun yüksek derecede regüle edilen bir mekanizma olmasından kaynaklanmaktadır.

Apoptozun temel düzenleyicilerinden biri BCL-2 (B-cell lymphoma-2) gen ailesi olarak bilinmektedir [219]. Hücrenin apoptoza yatkınlığı, bu aile üyeleri arasındaki denge tarafından belirlenmektedir. BCL-2 ailesi 20'den fazla üyeden oluşmakta olup bazı üyeler apoptozu teşvik etmekte, bazıları ise baskılamaktadır [220, 221]. Bu nedenle BCL-2 ailesi iki ana grupta incelenmektedir:

- Proapoptotik proteinler
- Antiapoptotik proteinler

bir hücrede proapoptotik proteinlerin baskın olması apoptoz eğilimini artırmakta; antiapoptotik proteinlerin baskınlığı ise hücrenin apoptoza dirençli hale gelmesine yol açmaktadır [222].

BIK, BIM, PUMA, NOXA, BAD, BAX ve BAK gibi proapoptotik proteinler mitokondri dış membranında geçirgenlik artışına neden olmakta, sitokrom c salınımı başlatmakta ve apoptotik kaskadı aktive etmektedir. Ayrıca kaspaz bağımsız apoptotik yolakta görev alan AIF (Apoptosis Inducing Factor) mitokondriden salınarak nükleer DNA fragmantasyonuna katkıda bulunmaktadır.

BCL-2, BCL-XL, BCL-w ve MCL-1 gibi antiapoptotik proteinler ise mitokondri dış membranında yer almakta, membran bütünlüğünü korumakta, proapoptotik proteinlerin por oluşturmasını engellemekte ve sitokrom c ile AIF salınımını baskılamaktadır. Böylece hücre içi kalsiyum dengesi stabilize edilmekte ve apoptoz süreci inhibe edilmektedir [222-224].

Sonuç olarak hücre kaderi, proapoptotik ve antiapoptotik BCL-2 ailesi üyeleri arasındaki dengeye bağlı olarak şekillenmektedir. BCL-2 espresyon düzeyindeki azalma, artmış apoptotik aktivitenin göstergesi olarak değerlendirilmekte ve deneysel çalışmalarda apoptotik değişimin belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır [225].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 27.12.2024 tarihinde aldığımız onay doğrultusunda (G.Ü.ET-24.127) 220-280 gr aralığında 30 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Bu sıçanlar 23±1°C'de, %60-70 nemli ortamda, aydınlık karanlık döngüsü 12:12 saat olacak şekilde ad libitum beslenme ile standart sıçan kafeslerinde tutulmuştur.

Denekler 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde tutulmuştur. Deneklere içme suyu olarak çeşme suyu verilmiştir. Tüm denekler ad libitum beslenmiştir. Deneysel uygulamalar Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GÜDAM)'da gerçekleştirilmiştir. Deney başlangıcı itibari ile her hafta ağırlık takibi yapılarak elde edilen sonuçlar kaydedilmiştir.

3.2. Deney Grupları

Çalışmada 30 adet erkek Wistar albino sıçan rastgele beş farklı gruba ayrılmıştır.

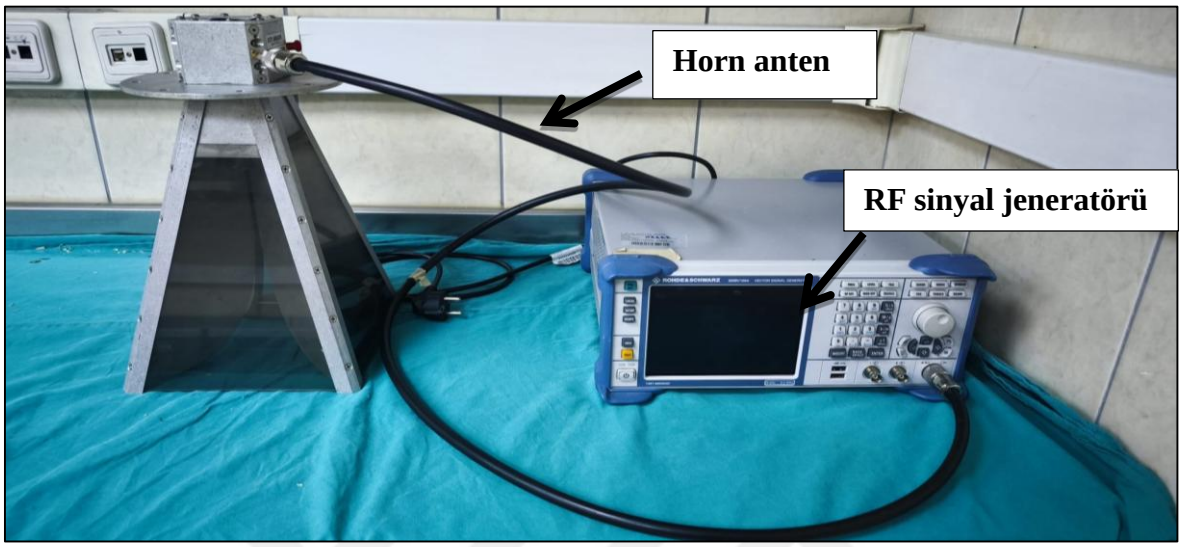
Çizelge 3.1. Deney grupları

Gruplar	**Maruziyet Detayları**	**Uygulama Prosedürü**
Kontrol	-	Herhangi bir işlem uygulanmamıştır (n=6).
Sham 15 dak	15 dak/gün, 15 gün	Denekler olağan kafeslerinden alınarak 15 gün boyunca günde 15 dakika süreyle RF OFF modunda bekletilmiş ve RF alanına maruz bırakılmamıştır (n=6).
RF 15 dak	15 dak/gün, 15 gün	Denekler 3200 MHz frekansında RF alanına, 15 gün boyunca günde 15 dakika süreyle maruz bırakılmıştır (n=6).
Sham 1 saat	1 saat/gün, 15 gün	Denekler olağan kafeslerinden alınarak 15 gün boyunca günde 1 saat süreyle RF OFF modunda bekletilmiş ve RF alanına maruz bırakılmamıştır (n=6).
RF 1 saat	1 saat/gün, 15 gün	Denekler 3200 MHz frekansında RF alanına, 15 gün boyunca günde 1 saat süreyle maruz bırakılmıştır (n=6).

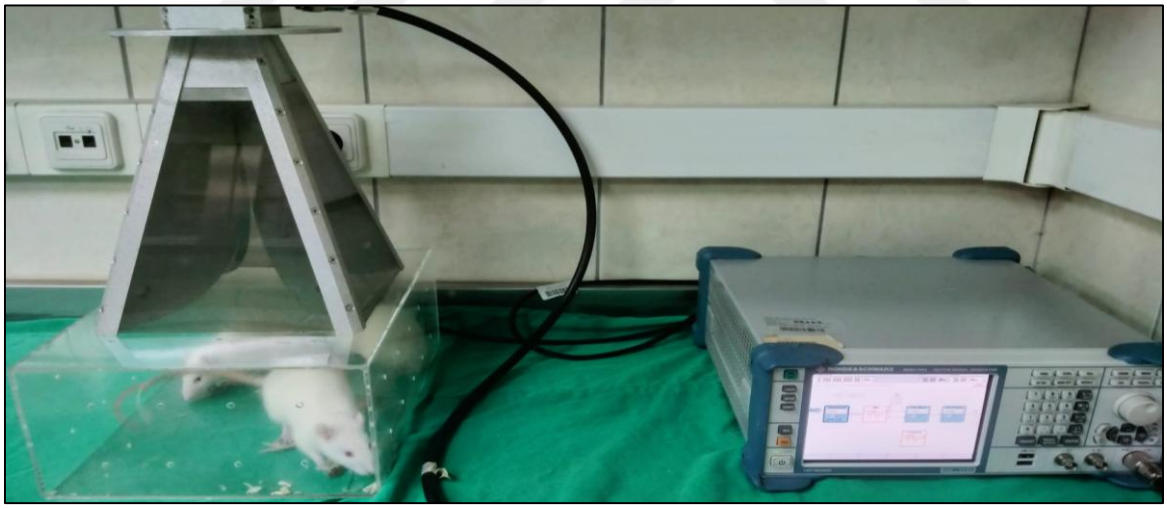
3.3. Radyofrekans Alan Uygulaması

1 haftalık alışma (adaptasyon) periyodu sonrası uygulamalara başlanmıştır. EMA jeneratörü (Rohde & Schwartz vektör sinyal jeneratörü, Model SMBV100A, kapsadığı frekans aralığı 9 kHz – 6 GHz) kullanılarak 3200 MHz RF alan uygulamaları yapılmıştır.

Uygulamalar horn anten (ETS Lindgren, Model 3164-03, Kapsadığı Frekans aralığı: 400 MHz-6 GHz) kullanılarak yapılmıştır. Sıçanlar plastik kutulara (34 x 24 x 13 cm) 3'erli konularak, RF alan uygulamaları yapılmıştır (Resim 3.1).

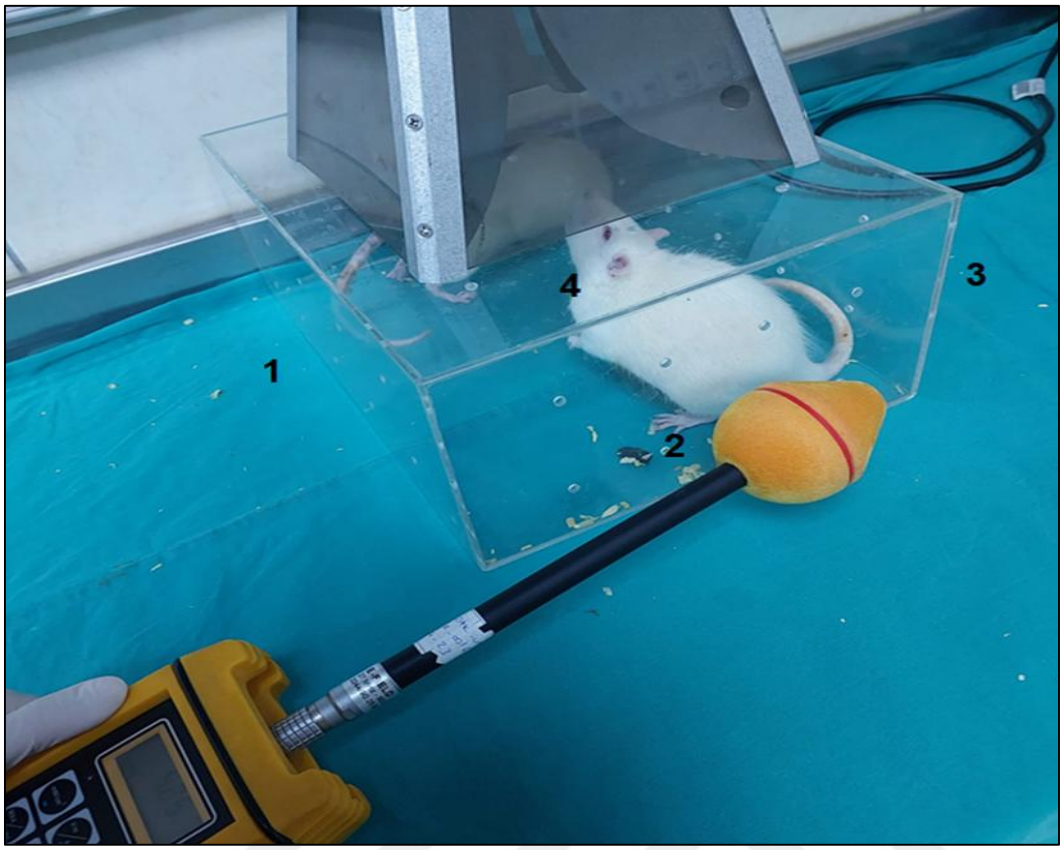


Resim 3.1. RF- Mikrodalga vektör sinyal üreteci



Resim 3.2. RF alan uygulaması

Çalışma öncesi ve çalışma sırasında Gazi Üniversitesi İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Uygulama ve Araştırma Merkezi (GİRKUM)'dan alınan destek ile Narda-EMR 300 marka Tip 8.3 probu kullanılarak, elektrik alan ölçümleri jeneratör on–off durumlarında iken gerçekleştirilmiştir. Elektrik alan değerleri uygulamanın yapıldığı kutunun ortasında ve köşelerinde ölçülmüştür. Deneylerin gerçekleştirildiği odada da elektrik alan ölçümleri yapılarak, arka plan elektrik alan değerleri kaydedilmiştir.



Resim 3.3. Elektrik alan ölçümleri

SAR hesaplamalarının gerçekleştirilmesinde CST (computer simulation technology, bilgisayar simülasyon sistemi) voxel modeli sıçan kullanılmıştır. IEEE/IEC 62704- 1 yöntemi kullanılarak tüm vücut ve beyin dokusu (gri cevher) SAR düzeyleri 1 g ve 10 g doku başına hesaplanmıştır.

3.4. Fizyolojik Çalışmalar

3.4.1. Doku hazırlığı

Hayvanlara, ketamin ve ksilazin kombinasyonu ile anestezi sağlandıktan sonra intrakardiyak kan alımı yoluyla ötenazi uygulanmıştır.

Kafatası cerrahi olarak açılarak, fizyolojik ve histolojik analizler için gerekli olan beyin dokusu, yapısal bütünlüğü (intakt) korunacak şekilde çıkarılmıştır. Çıkarılan intakt beyin; çalışma planlarına uygun olarak sağ ve sol hemisferler halinde ayrılmıştır. Sağ hemisfer, histolojik incelemelerde kullanılmak üzere ayrılmış; sol hemisfer ise fizyolojik analizler kapsamında gerçekleştirilecek olan TAS, TOS ve qPCR çalışmaları için homojenize edilmiştir.

3.4.2. Doku homojenizasyon protokolü

Protein ekstraksiyonu amacıyla doku örneklerine mekanik homojenizasyon uygulanmıştır. Her bir örnekten 0,1 g doku tartılarak homojenizasyon tüpüne alınmış ve üzerine 0,9 mL fosfat tamponlu salin (PBS, pH 7.4) eklenerek %10 (a/h) oranında homojenat hazırlanmıştır. Örneklerin etkin şekilde parçalanmasını sağlamak amacıyla tüplere zirkonyum öğütücü boncuklar ilave edilmiştir.

Homojenizasyon işlemi, soğutmalı bir homojenizatör (Allsheng) kullanılarak 3200 rpm'de 30 saniye süreyle gerçekleştirilmiş, ardından örnekler 45 saniye buz üzerinde dinlendirilmiştir. Bu işlem iki döngü halinde uygulanmıştır (Resim 3.3). Elde edilen homojenatlar, analiz öncesi santrifüjlenerek süpernatant fraksiyonu ayrılmıştır.



Resim 3.4. Doku homojenizasyonunda kullanılan boncuklu homojenizatör cihazı (Allsheng)

3.4.3. TAS ve TOS ölçüm prensibi

Çalışmada, oksidatif stres parametrelerinden TAS ve TOS düzeyleri, ticari kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak otomatik biyokimya analizörü (Mindray BS-480, Mindray, Çin) ile spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir (Resim 3.4).



Resim 3.5. Biyokimya oto analizörü

- *TAS ölçümü:* TAS düzeylerinin tayini için, Erel tarafından tanımlanmış otomatize bir yöntem kullanılmıştır. [226] Bu yöntem, numunedeki antioksidanların, stabil $ABTS^{+}$ (2,2´- Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonunun karakteristik yeşi-mavi rengini ağartma (indirgeme) kapasitesine dayanır. Oluşan renk kaybı, spektrofotometrik olarak 660 nm' de ölçülür ve sonuçlar, referans antioksidan olan Trolox' un mmol cinsinden eşdeğeri olarak (mmol Trolox eq./L) ifade edilir [226].
- *TOS ölçümü:* TOS düzeyleri, yine Erel tarafından geliştirilmiş otomatize kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. [227] Bu yöntemde, numunedeki oksidanlar, ortamdaki ferrous (Fe^{2+}) iyonlarını ferric (Fe^{3+}) iyonlarına oksitler.

Oksidasyon reaksiyonu, ortamda bulunan gliserol ile katalize edilir. Oluşan Fe^{3+} iyonları, asidik ortamda ksilenol turuncusu ile reaksiyona girerek renkli bir kompleks oluşturur. 530 nm'de ölçülen bu renk şiddeti, numunedeki toplam oksidan kapasite ile orantılıdır. Sistem hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edildiğinden, sonuçlar µmol hidrojen peroksit eşdeğeri/litre (µmol H_2O_2 eq./L) cinsinden rapor edilmiştir [227].

3.4.4. Oksidatif Stres İndeks (OSİ) hesaplanması

Oksidatif stresin tek bir parametre olarak değerlendirilebilmesi amacıyla, TOS' un TAS' a oranı OSİ olarak tanımlanmış ve keyfi birimlerde (arbitrary unit, AU) hesaplanmıştır [228, 229].

Hesaplama öncesinde TAS değerlerinin birimi, mmol Trolox eq./L' den µmol Trolox eq./L' ye çevrilmektedir. OSİ değeri;

OSİ(AU): [TOS (µmol H_2O_2 eq./L)/TAS (µmol Trolox eq./L)]

formülü kullanılarak hesaplanmıştır [228-230].

3.4.5. Kan-beyin bariyerinde bulunan sıkı bağlantı proteinleri (ZO-1 ve Claudin-5)

Zonula Occludens-1 (ZO-1) ve Claudin-5 KBB'de bulunan sıkı bağlantı proteinleridir. Beyin dokusunda ZO-1 ve Claudin-5 mRNA seviyeleri qPCR yöntemi ile değerlendirilmek üzere ayrılmıştır.

3.4.6. Total RNA ekstraksiyonu

Doku örneklerinden total RNA izolasyonu, üretici firma talimatlarına uygun olarak High Püre RNA Isolation Kit (Kat No: 11 828 665 001, Roche, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzolasyon süreci; mekanik homojenizasyon, lizis, kolon bazlı saflaştırma ve yıkama basamaklarını içerecek şekilde yürütülmüştür.

3.4.7. cDNA protokolü

cDNA sentezi, üretici firma talimatlarına uygun olarak OneScript® Plus cDNA Synthesis Kit (ABM, Kat. No: G236, Kanada) kullanılarak gerçekleşmiştir. İşlem öncesinde RNA konsantrasyonları ölçülerek tüm örnekler eşit miktarda RNA içerecek şekilde standardize edilmiştir. Reaksiyon karışımı hazırlanarak uygun termal döngü koşullarında cDNA sentezi gerçekleştirilmiş ve elde edilen ürünler analiz öncesine kadar -20 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.4.8. Realtime PCR protokolü

β-actin (ACTB), ZO-1, CLDN-5 genlerinin ekspresyon düzeyleri, kantitatif multiplex RT-PCR yöntemi ile analiz edildi. Çalışmada normalizatör olarak house-keeping gen olan β-actin (ACTB) kullanıldı (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. β-actin

Primer Adı	Sekans 5'=> 3'	Tm
β-actin -F	GTCCACACCCGCCACCAGTTCG	56 °C
β-actin -R	ATGCCGGAGCCGTTGTCGAC	
ZO-1-F	CTCTCAACAGAAAGCAGAAGCC	60 °C
ZO-1-R	TGCTTAACTGCAGAGGCTGA	
CLDN-5-F	CTGGTTCGCCAACATCGTAG	60 °C
CLDN-5-R	CCAGCTCGTACTTCTGAGACA	

Genlere özgü primerler Primer-BLAST (NCBI) kullanılarak tasarlanmış ve Oligomer (Ankara, Türkiye) firması tarafından sentez ettirilmiştir. qRT-PCR analizleri, Blastaq™ 2×qPCR MasterMix-ROX (ABM, Kat. No:G891, Kanada) kullanılarak, üretici firma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen rölatif gen ekspresyon düzeyleri $2^{\wedge-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler R yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş; verilerin normal dağılımı Shapiro- Wilk testi, varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapılmış, anlamlı farklılıkların belirlenmesinde Dunn testi ve Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

3.5. Histolojik Yöntem

3.5.1. Beyin dokusunun hazırlanması

Deneklerin beyin doku örnekleri ışık mikroskobik inceleme için ilk olarak en az 72 saat süre ile % 10'luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tespit işleminin ardından rutin ışık mikroskop takip işlemlerinden geçirilen dokular parafin bloklar haline getirildi. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 4 mikron kalınlığındaki kesitlere tüm gruplar için Hematoksilen-Eozin ile histokimyasal ve BCL-2, SMI-71 primer antikorları ile immünohistokimyasal boyamalar uygulandı. Kesitler Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, LAS programında değerlendirilerek, kesitlerin resimleri çekildi.

3.5.2. Hematoksilen – eozin boyama yöntemi

Deney gruplarından alınan kesitler 57°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 2x15 dak ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %80, %70, %50) havada kurutuldu. 10 dak akarsuda yıkandıktan sonra, Harris Hematoksilen'de 10-15 dak boyandı ve 10 dak akar suda yıkandı. %70 alkol + 2–3 damla glasiyel asedik asit karışımına batırılıp tekrar 10 dak akar suda yıkandı. Lamlar 5-10 dakika Eozin'de bekletilip 10 dak daha akar suda yıkandıktan sonra artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%50, %70, %80, %96, %100), 2x15 dak ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

3.5.3. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi

Polilizinli lamlara alınan kesitler 37ºC' deki etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak amacıyla etüv ısısı 57^0C' ye çıkarılarak 1 saat daha bekletildi. Camlar deparafinizasyonu tamamlamak için 3 kez 5'er dak ksilolde bırakıldıktan sonra sırasıyla %100'lük, %96'lık ve %80'lik alkol serilerinden 5'er dak geçirilerek sudan, 2 kez 5'er dak distile sudan geçirilerek alkolden kurtarıldı. Doku içinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla mikrodalga fırında 1 M sitrat tamponuna (pH: 6. 0) 5dakx3 etkin bırakıldı ve oda ısısında 20 dak soğutulduktan sonra Pap pen ile kesit üzerindeki dokuların etrafı çizildi. Camlar 15 dak süresince %3'lük

hidrojen peroksite etkin bırakılarak dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Daha sonra, camlar PBS (Phosphate Buffer Saline) (pH: 7.4) ile yıkandıktan sonra özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi amacıyla 10 dak süreyle Ultra V Block (Lot: DB2506, PatoLab) uygulandı. Bloklama aşamasının ardından beyin kesitleri yıkanmadan 1:500 oranında dilüe edilmiş BCL-2 (Bioss, bs-4563R) ve 1:150 oranında dilüe edilmiş SMI-71 (BioLegend, Cat: 836804) primer antikorlarına 1 gece süresince $+4^0$C'de etkin bırakıldı. Süre sonunda dokular PBS ile yıkandıktan sonra 10 dak süresince biyotinli sekonder antikor (Lot: DB2506, PatoLab) uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra dokular enzimin biyotine bağlanması amacıyla 10 dak streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (Lot: DB2506, PatoLab) etkin bırakıldılar. Camlar tekrar PBS ile yıkandıktan sonra kromojen olarak DAB (Lot: HD81144, PatoLab) uygulandı ve gözle görülebilen immün reaksiyonun açığa çıkması sağlandı. Zemin boyamasında Harris'in Hematoksileni kullanılarak, camlar entellan ile kapatıldı.

BCL-2 ve SMI-71 immünohistokimyasal tutulumları her grup için değerlenirilerek, gruplar arasında tutulum yoğunlukları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığının tespiti için H-Skor analizleri yapıldı. Uygulanan primer antikor için " 0=Hiç Yok, 1=Zayıf Tutulum, 2=Azdan Ortaya Değişen Tutulum, 3=Orta Dereceli Tutulum, 4=Ortadan Yoğuna Değişen Tutulum, 5=Yoğun Tutulum" sayısal veriler olarak kabul edildi. H-Skor değeri H-Skor = $\Sigma Pi\ (i + 1)$ formülü kullanılarak hesaplanırken, tutulum değerleri 0-5 arasında belirlendi ve Pi ise tutulum gösteren hücrelerin yüzde değeri olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama ± standart sapma (Mean±SD) ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi kullanılarak incelendi. Parametrik test varsayımlarını sağlayan veriler için gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanıldı ve anlamlı farklılık saptanan durumlarda gruplar arasındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan verilerin analizinde ise non-parametrik yöntemlerden Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve gerekli durumlarda uygun post-hoc karşılaştırmalar

gerçekleştirildi. qPCR analizlerinden elde edilen gen ekspresyon verileri karşılaştırmalı Ct yöntemi (2^-ΔΔCt) kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışmada elde edilen verilerin grafiksel sunumu GraphPad Prism versiyon 9 (GraphPad Software, San Diego, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

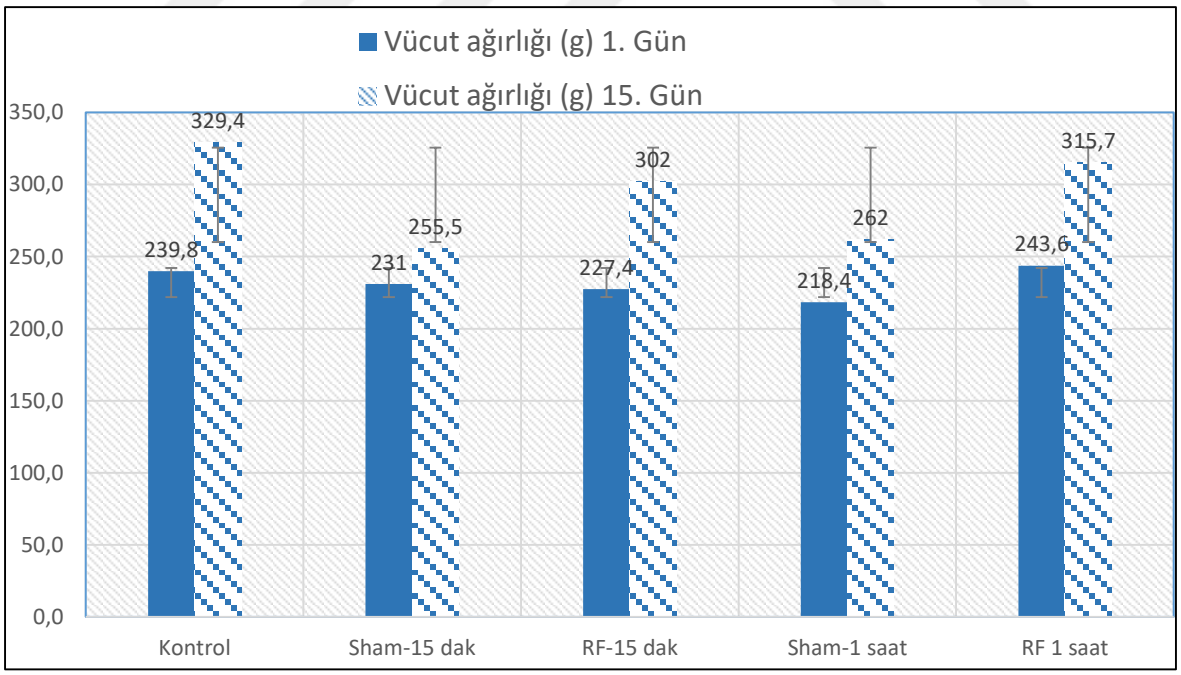
4.1. Deney Hayvanları Ağırlıkları

Deney gruplarının, deneyin 1. ve 15. günlerinde ölçülen ağırlıkları incelendiğinde, tüm grupların fizyolojik büyümeleri kaynaklı ağırlıklarının arttığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.1. Deney gruplarına ait vücut ağırlıkları (1. ve 15. Gün)

Grup	**1. Gün (g)** Ortalama ± SD	**15. Gün (g)** Ortalama ± SD
Kontrol	239,8 ±21,7	329,4±28,6
Sham-15 dak	231,0 ±29,3	255,5±38,3
RF-15 dak	227,4 ±15,8	302±26,3
Sham-1 saat	218,4 ±20,1	262±33,6
RF 1 saat	243,6 ±22,1	315,7±30,3

Kontrol, sham ve RF alan grupları arasında vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).



Şekil 4.1. Gruplarda çalışmanın 1. ve 15. günleri vücut ağırlığı ortalamaları

4.2. Radyofrekans Alan Ölçümleri ve SAR Hesaplamaları

Çizelge 4.2. Radyofrekans alan ölçümleri

TARİH	ÖLÇÜM NOKTASI	MAX. MOD E ALAN (RF ON) V/m	BACKGROUND (RF OFF) V/m	NET
23.09.2025	1(sol yan)	9,86	0,92	8,94
	2 (ön)	13,16		12,24
	3(sağ yan)	10,03		9,11
	4 (merkez)	23,35		22,43
5.10.2025	1(sol yan)	9,85	0,81	9,04
	2 (ön)	10,08		9,27
	3(sağ yan)	6,09		5,28
	4 (merkez)			0
16.10.2025	1(sol yan)	8,67	0,81	7,86
	2 (ön)	8,41		7,6
	3(sağ yan)	10,12		9,31
	4 (merkez)			0
19.10.2025	1(sol yan)	7,99	0,3	7,69
	2 (ön)	9,77		9,47
	3(sağ yan)	10,52		10,22
	4 (merkez)			0
26.10.2025	1(sol yan)	11,89	0,63	11,26
	2 (ön)	8,65		8,02
	3(sağ yan)	10,26		10,26
	4 (merkez)			0
2.11.2025	1(sol yan)	11,42	0,69	10,73
	2 (ön)	9,4		8,71
	3(sağ yan)	13,91		13,22
	4 (merkez)			0
5.11.2025	1(sol yan)	12,07	0,56	11,51
	2 (ön)	7,93		7,37
	3(sağ yan)	13,49		12,93
	4 (merkez)			0
ORTALAMA	1(sol yan)	10,51	0,67	9,84
	2 (ön)	9,63		8,95
	3(sağ yan)	10,63		9,96
	4 (merkez)	23,35		22,68

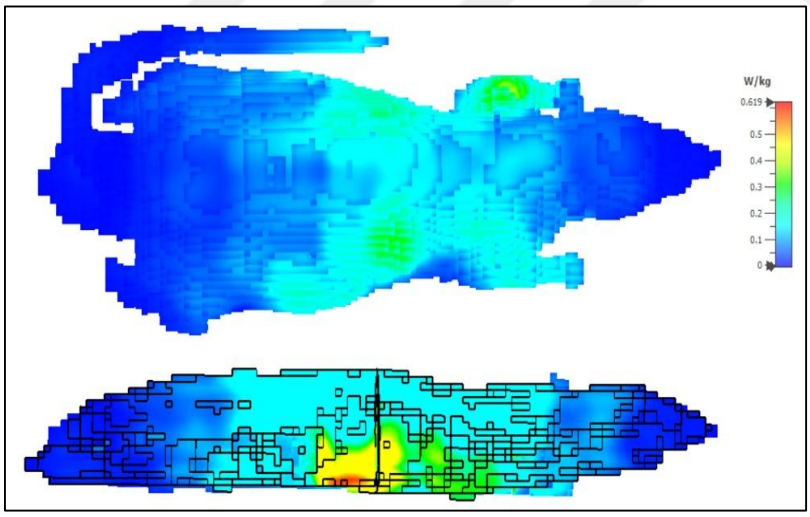
Özgül Soğurma Oranı (ÖSO) Hesapları Özgül Soğurma Oranı (SAR) simülasyonları, sonlu integrasyon tekniği (SİT) tabanlı CST Microwave Studio yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir [231]. SİT, Maxwell denklemlerinin integral formunu esas almakta olup, hesaplama ızgarası zaman düzleminde sonlu farklar yöntemine benzer şekilde oluşturulmaktadır [232-234]. Çalışma kapsamında kullanılan sıçan modeli, 1,827 × 1,827 × 2,015 mm^3 çözünürlüğe sahip voksel tabanlı bir model olup, simülasyon yazılımının kütüphanesinden alınmıştır. Modelin 3200 MHz frekansındaki dielektrik özellikleri literatürdeki açık kaynaklı bir veri tabanından temin edilmiştir [232, 235]. Biyolojik dokuların elektromanyetik dalga karşısındaki davranışı, bu dielektrik özellikler tarafından

belirlenmektedir [234, 236, 237]. Elektromanyetik maruziyet senaryosu, 3200 MHz'de çalışan ve 23,35 V/m elektrik alan şiddeti üreten bir horn anten ile modellenmiştir. Tüm simülasyonlar IEEE/IEC 62704 standardına uygun olarak yürütülmüştür [234].

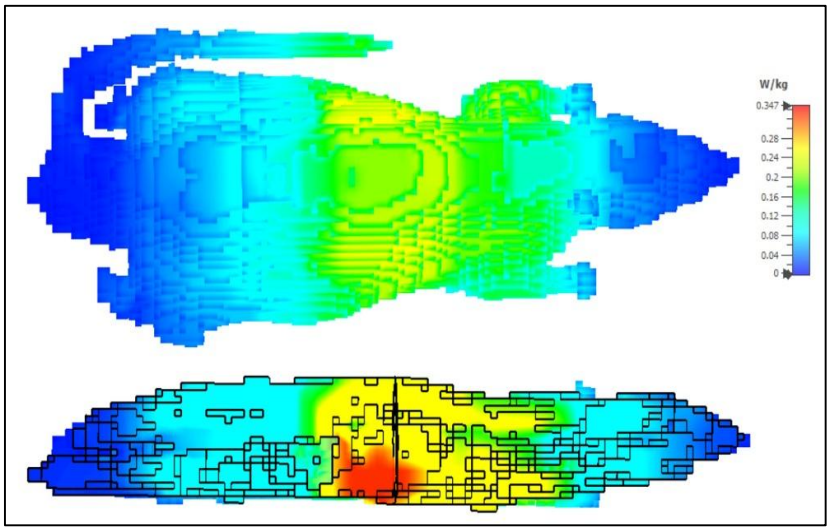
SAR değerleri, uluslararası standartlarla uyumlu bir şekilde, hem tüm vücut ortalaması olarak hem de 1 gram ve 10 gram'lık doku kütleleri üzerinden hesaplanmıştır. 271 gram toplam vücut kütlesine sahip model için tüm vücut ortalama SAR değeri 0,110 W/kg olarak bulunmuştur [234, 238]. 3200 MHz frekansında gerçekleştirilen simülasyonlar sonucunda, seçili dokulara ait 1 gram ve 10 gram SAR değerleri Çizelge 4.2.'de özetlenmiştir. Bu değerlere göre, beyin dokusunda 1g-SAR 0,110 W/kg, 10g-SAR 0,070 W/kg olarak hesaplanmıştır. Söz konusu frekansta, 1 gram ve 10 gram için SAR değerlerinin vücut içindeki mekansal dağılımı sırasıyla Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.3. 3200 MHz’de dokulara ait 1 gr ve 10 gr SAR değerleri (W/kg)

Dokular	**1 gr-SAR**	**10 gr-SAR**
Beyin	0,110	0,070



Şekil 4.2. 3200 MHz’de 1 gr ortalama doku için SAR dağılımı



Şekil 4.3. 3200 MHz'de 10 gr ortalama doku için SAR dağılımı [232, 239]

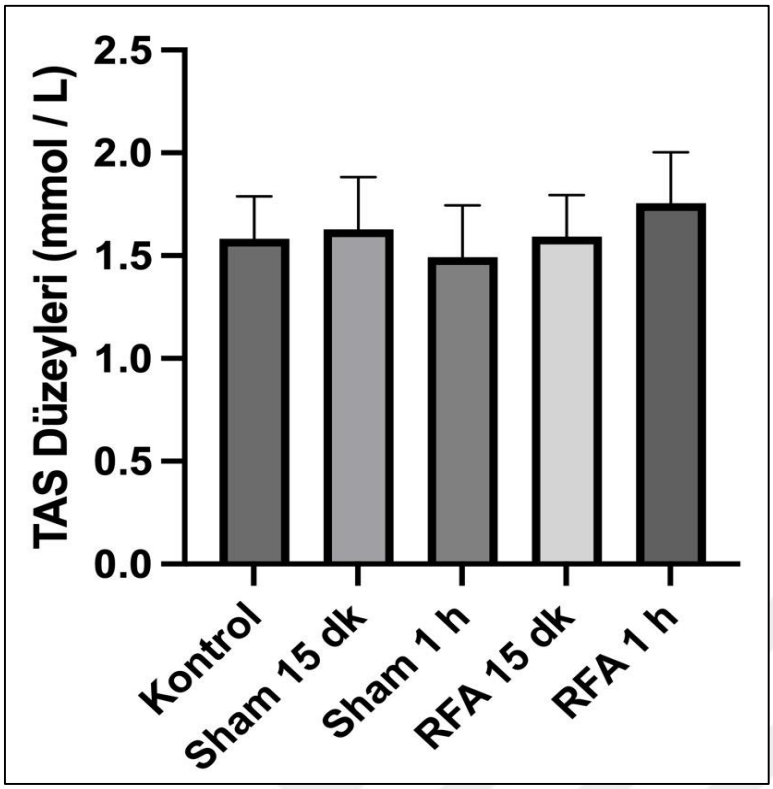
4.3. Oksidatif Analizler (TAS, TOS, OSI)

Sham 15 dak. ile RF 15 dak. grupları arasında ve sham 1 saat ile RF 1 saat grupları arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$) 3200 MHz radyofrekans alan maruziyeti sonrasında değerlendirilen oksidatif stres parametreleri olan TAS, TOS ve OSI değerleri karşılaştırıldığında, kontrol ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular, uygulanan 3200 MHz radyofrekans alan maruziyetinin çalışmanın deneysel koşulları altında sistemik oksidatif stres parametrelerinde belirgin bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir.

Çizelge 4.4. Deney gruplarında TAS düzeyleri (mmol/L)

Grup	Ortalama ± SD
Kontrol	1,58±0,21
Sham 15 dak	1,63±0,25
Sham 1 Saat	1,59±0,20
RF alan 15 dak	1,49±0,25
RF alan 1 Saat	1,75±0,25

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiş olup TAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0.341$) Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. (Çizelge 4.3.)

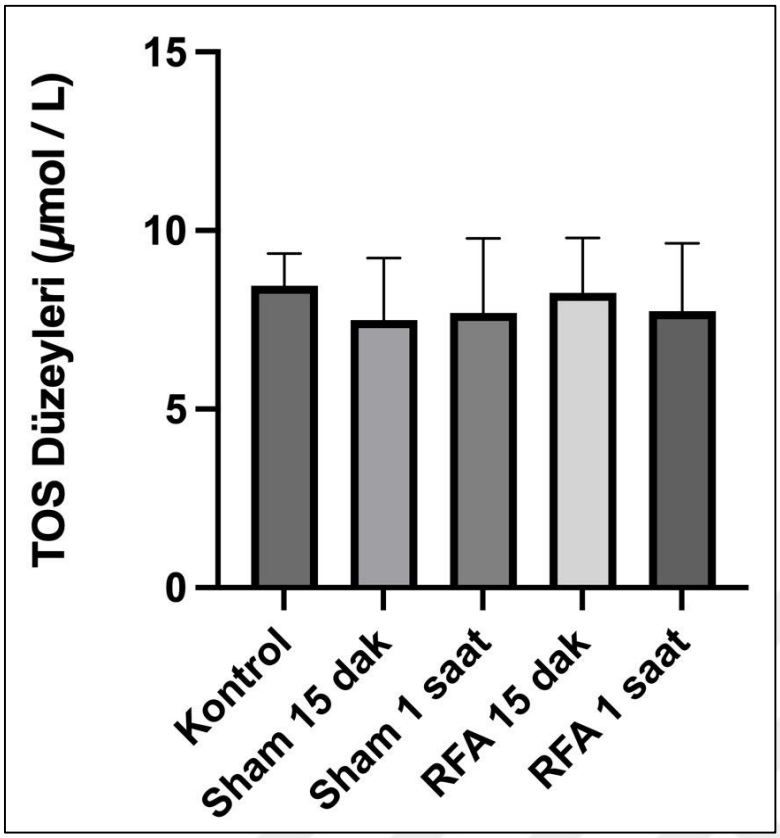


Şekil 4.4. TAS düzeyleri görseli. TAS düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (p>0.05)

Çizelge 4.5. Deney gruplarında TOS düzeyleri (mmol/L)

Grup	Ortalama ± SD
Kontrol	8.46±0.90
Sham 15 dk	7.50±1.73
Sham 1 Saat	8.25±1.54
RF alan 15 dak	7.70±2.09
RF alan 1 Saat	7.75±1.89

p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki fark tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirilmiş olup TOS düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0.828) Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. (Çizelge 4.4.)

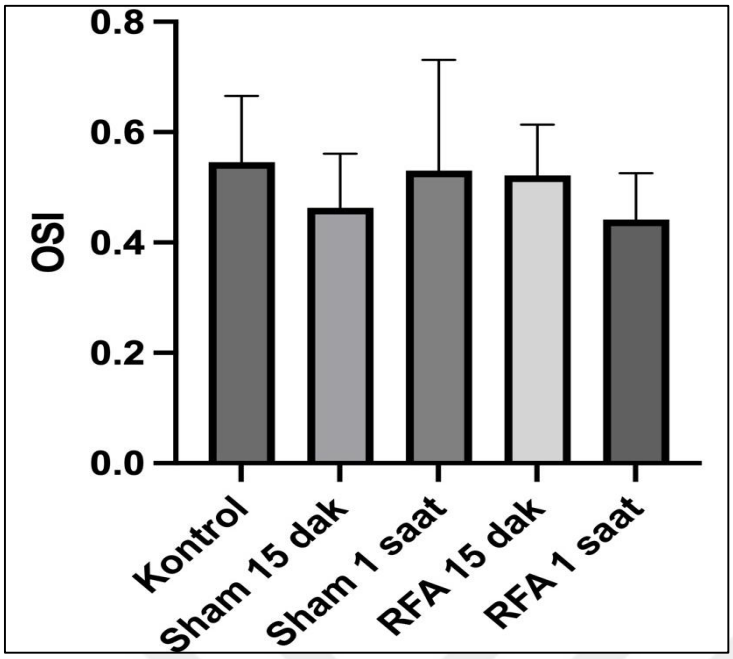


Şekil 4.5. TOS düzeyleri görseli. TOS düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$)

Çizelge 4.6. Deney gruplarında OSI sonuçları

Grup	Ortalama ± SD
Kontrol	0.546±0.119
Sham 15 dk	0.463±0.099
Sham 1 Saat	0.522±0.092
RF alan 15 dak	0.530±0.200
RF alan 1 Saat	0.442±0.084

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiş olup, OSI düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0.250$) Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. (Çizelge 4.5.)



Şekil 4.6. Gruplara ait OSI düzeyleri görseli. OSI sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (p>0.05)

4.4. qPCR Yöntemi Bulguları

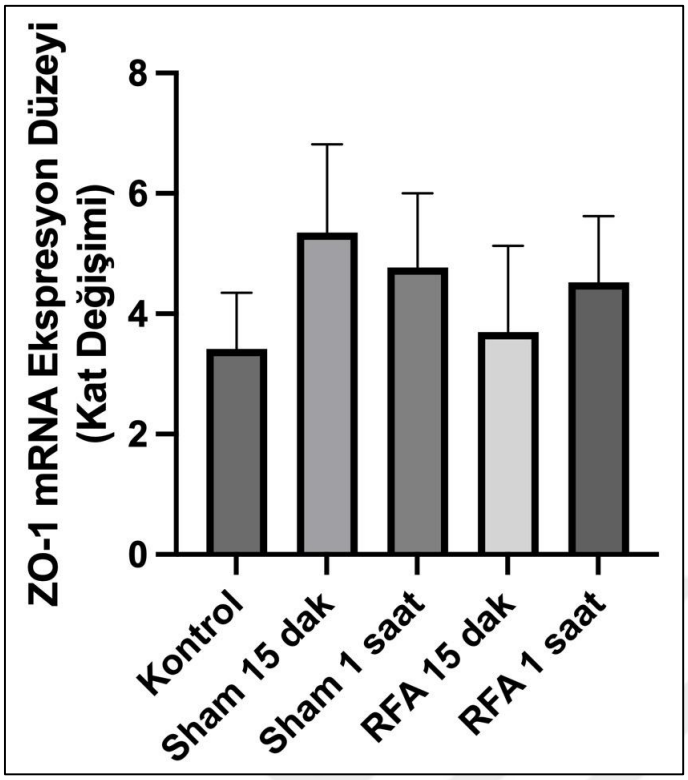
4.4.1. Kan-beyin bariyerinde bulunan sıkı bağlantı proteinleri: Zonula Occludens-1 (ZO-1)

ZO-1 gen ekspresyon düzeyleri kontrol, sham 15 dak, RF 15 dak, sham 1 saat ve RF 1 saat grupları arasında yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$) Gruplar arasında ortalama değerler incelendiğinde ZO-1 gen ekspresyonunun deney grupları arasında benzer dağılım gösterdiği belirlenmiştir. (Çizelge 4.6). Elde edilen bulgular, çalışmada uygulanan 3200 MHz radyofrekans alan maruziyetinin incelenen deneysel koşullar altında ZO-1 gen ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir.

Çizelge 4.7. Deney gruplarında ZO-1 düzeyleri

Grup	Ortalama ± SD
Kontrol	3.42±0.94
Sham 15 dk	5.35±1.47
Sham 1 Saat	4.77±1.24
RF alan 15 dk	3.70±1.43
RF alan 1 Saat	4.52±1.10

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki fark tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirilmiş olup ZO-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p= 0.063$) Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur



Şekil 4.7. ZO-1 mRNA ekspresyonu düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$)

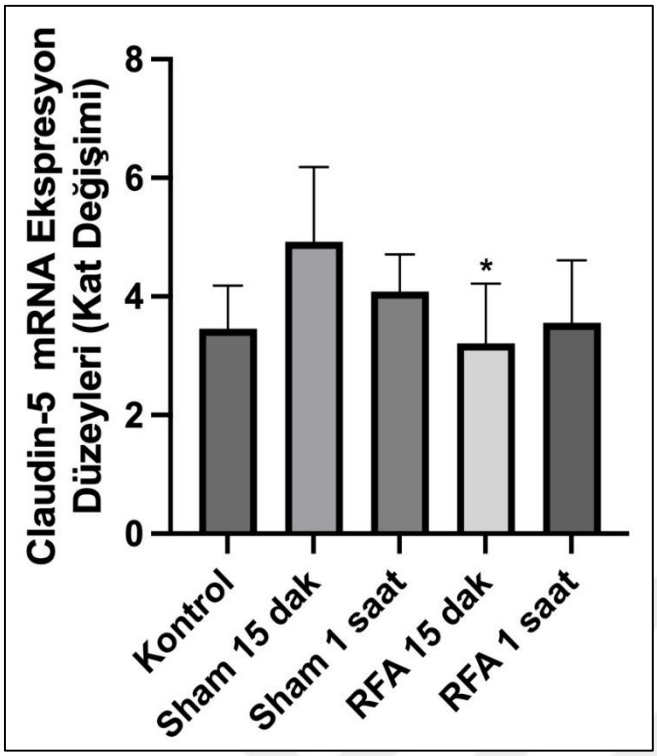
4.4.2. Kan-beyin bariyerinde bulunan sıkı bağlantı proteinleri: Claudin-5

Claudin-5 gen ekspresyon düzeyleri bakımından kontrol, sham 15 dak, RF 15 dak, sham 1 saat ve RF 1 saat grupları arasında yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ($p < 0.05$) Gruplar arasındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan çoklu karşılaştırma analizinde sham 15 dak ve RF 15 dak grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.8). Diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.8. Deney gruplarında Claudin-5 düzeyleri

Grup	Ortalama ± SD
Kontrol	3.45±0.72
Sham 15 dk	4.92±1.26*
Sham 1 Saat	4.08±0.63
RF alan 15 dak	3.21±1.01*
RF alan 1 Saat	3.56±1.05

$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki fark tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirilmiş olup Claudin-5 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0.028$) * ile gösterilen gruplar arasında Tukey post-hoc analizine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p < 0.05$)

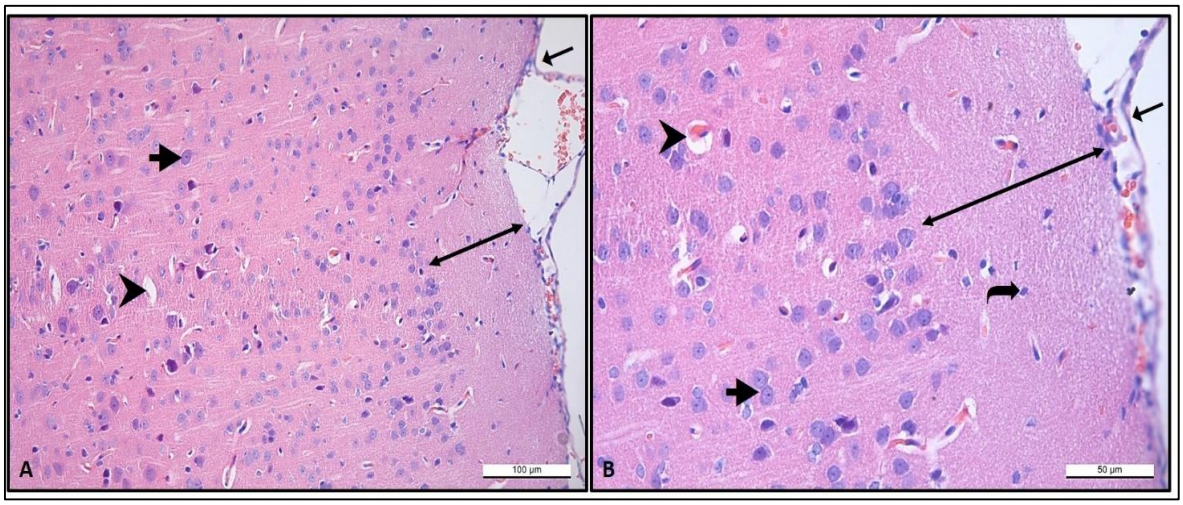


Şekil 4.8. Claudin-5 mRNA ekspresyonu düzeyi *sham 15 dak kıyasla RF 15 dak anlamlı farklılık mevcuttur (p=0.0151)

4.5. Histolojik Bulgular

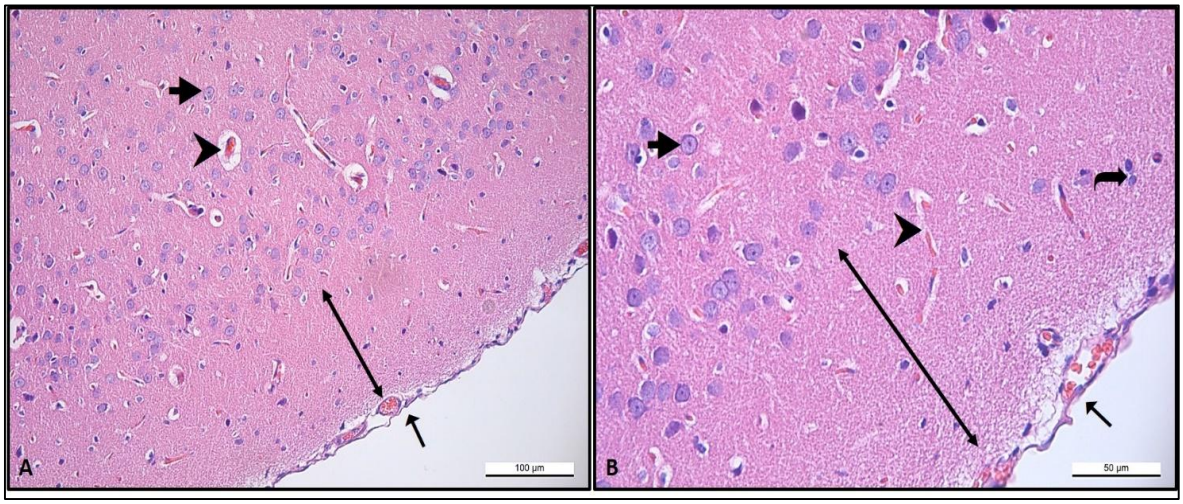
4.5.1. Hematoksilen – eozin boyama bulguları

Kontrol grubuna ait beyin korteks dokusunda yapılan küçük ve büyük büyültmeli incelemelerde; korteksi çevreleyen pia mater yoğun kan damarları ile normal gevşek bağ dokusu yapısında ayırt edildi. Pia mater altında kortekse ait moleküler tabaka, az sayıda nöron dağılımı ile belirgindi. Moleküler tabaka altında kortekse ait diğer tabakalar farklı morfolojiye sahip nöronları, nöronların arasında bulunan nörogliya hücreleri ve kan damarları ile normal histolojik görünümlerinde ayırt edildi (Resim 4.1).

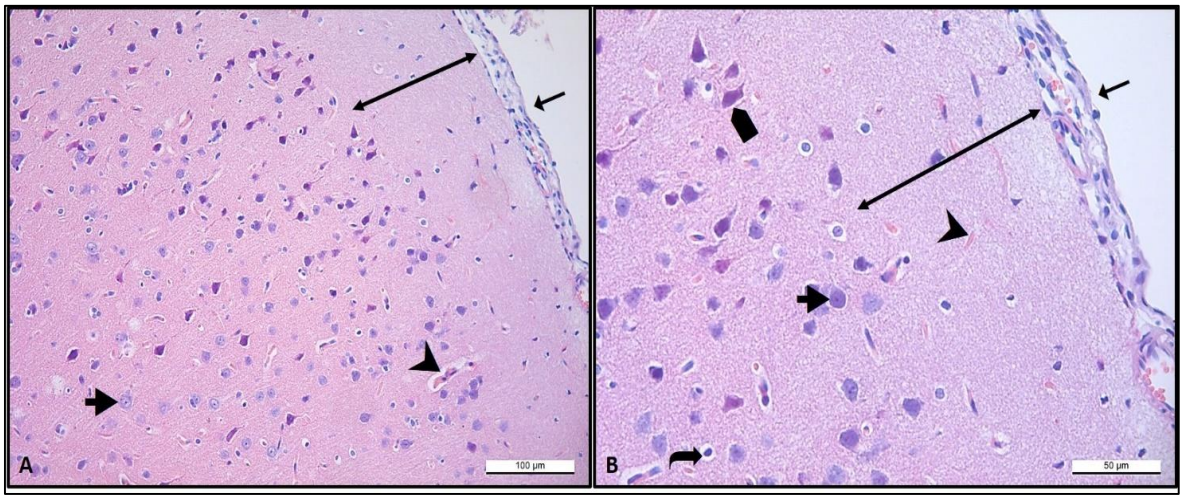


Resim 4.1. Kontrol grubu beyin korteks kesitleri (Hematoksilen Eozin x200[A], x400[B]) (➞ : Pia Mater, ↕: Moleküler Tabaka, ➤ : Kan Damarları, ➔ : Nörogliya Hücresi izlenmektedir)

15 dak Sham ve 1 saat Sham gruplarında da beyin korteksine ait bulgular, kontrol grubu ile eşdeğer şekilde izlendi. 1 saat Sham grubunda; Kontrol ve 15 dak Sham gruplarından ayrıcalı olarak, bu gruplarda birkaç adet görülen apoptotik ya da dejeneratif nöronlar olan "koyu nöronların" görece arttığı ayırt edildi. Bu durumun, deneklerin RF alan uygulaması almasa dahi stres sürelerinin artması sonucu olaylandığı şeklinde düşünüldü (Resim 4.2, Resim 4.3).

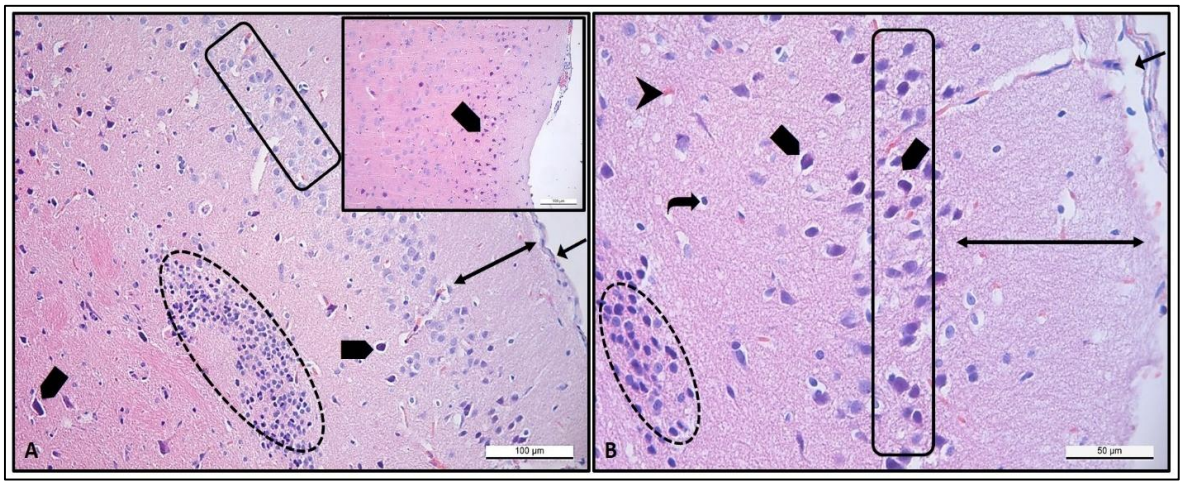


Resim 4.2. 15 dak Sham grubu beyin korteks kesitleri (Hematoksilen Eozin x200[A], x400[B]) (➞ : Pia Mater, ↕: Moleküler Tabaka, ➤ : Kan Damarları, ➔ : Nörogliya Hücresi izlenmektedir)



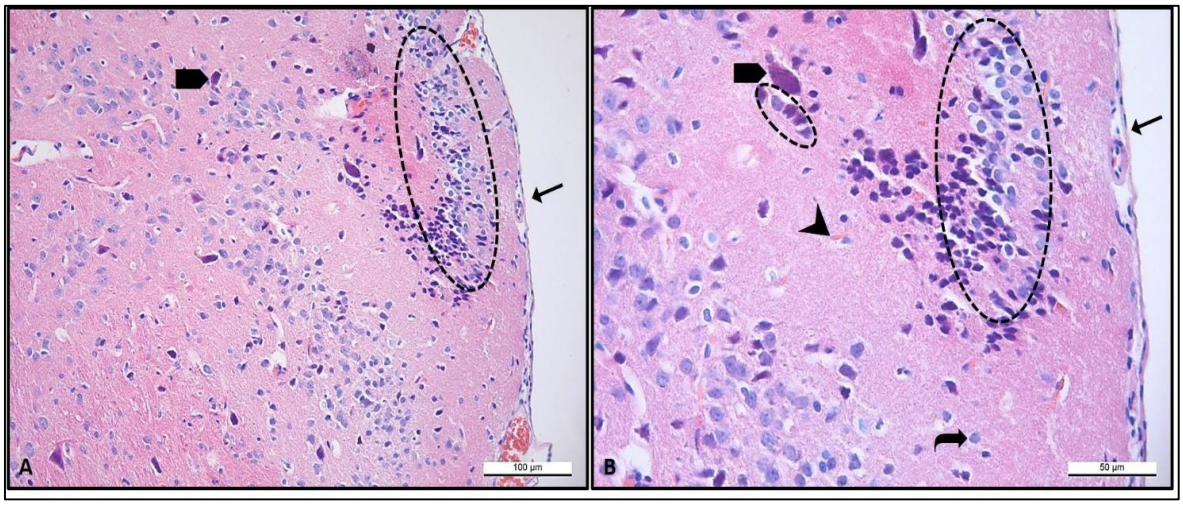
Resim 4.3. 1 saat Sham grubu beyin korteks kesitleri (Hematoksilen Eozin x200[A], x400[B]) (➞ : Pia Mater, ↕: Moleküler Tabaka, ➤ : Kan Damarları, ➔ : Nöron, ➦ : Nörogliya Hücresi, ➧ : Koyu Nöron izlenmektedir)

15 dak süresince RF alan uygulaması yapılan gruba ait beyin korteksinde yapılan küçük ve büyük büyültmeli incelemeler sonucunda; pia mater normal yapısında ayırt edilirken, moleküler tabakaya komşu bazı piramidal nöronlarda dejenerasyon izlendi ve bu tip nöronlar, RF alan uygulaması kaynaklı stres sonucunda oluşmuş "koyu nöron" statüsünde değerlendirildi. Bu grupta bir diğer dikkat çekici bulgu, bazı alanlarda kortikal tabakalarda homojen şekilde dağılım göstermesi gereken nöronların moleküler tabakaya komşu alanda bir araya gelerek yoğunlaştığı ve kümelendiğiydi. Nöron dağılımının (göç sonucu) azaldığı bölgede ise yoğun bazofilik hücre kümelenmesi ayırt edildi. Bu hücre kümelerinin nöroinflamatuvar yanıta bağlı olarak oluştuğu, reaktif mikrogliyalar ve astrositler ile inflamatuvar hücre infiltrasyonundan meydana geldiği düşünüldü. Bu alanların, RF alan uygulamasına bağlı oksidatif ve nöronal stres ile KBB geçirgenliğindeki bozulma sonucunda oluştuğu düşünüldü (Resim 4.4).



Resim 4.4. 15 dak RF alan grubu beyin korteks kesitleri (Hematoksilen Eozin x200[A], x400[B]) (→ : Pia Mater, ↕: Moleküler Tabaka, ➤ : Kan Damarları, ➦ : Nörogliya Hücresi, ➨ : Koyu Nöron, Dikdörtgen: Kümelenmiş Nöronlar, Kesik Yuvarlak: Reaktif Mikrogliyalar, Astrositler ve İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu izlenmektedir)

1 saat süresince RF alan uygulaması yapılan gruba ait beyin korteksinde yapılan küçük ve büyük büyültmeli incelemeler sonucunda; pia mater normal yapısında ayırt edilirken, "koyu nöron" varlığı bu grupta da belirgin şekilde ayırt edildi. 15 dak RF alan uygulanan gruba benzer şekilde bu grupta da nöroinflamatuvar yanıta bağlı olarak oluşan, reaktif mikrogliyalar ve astrositler ile inflamatuvar hücre infiltrasyonundan meydana geldiği düşünülen yoğun bazofilik hücre kümelenmesi belirgin olarak ayırt edildi. Yapılan incelemelerde, beyin korteksinde gliyozis ile uyumlu şekilde vakuol ve ödem ayırt edilirken, bazofilik gliyal hücre kümelerinin satellitozis ile uyumlu şekilde hasar görmüş "koyu nöron"ların etrafını sardığı dikkat çekici bulgu olarak nitelendirildi (Resim 4.5).



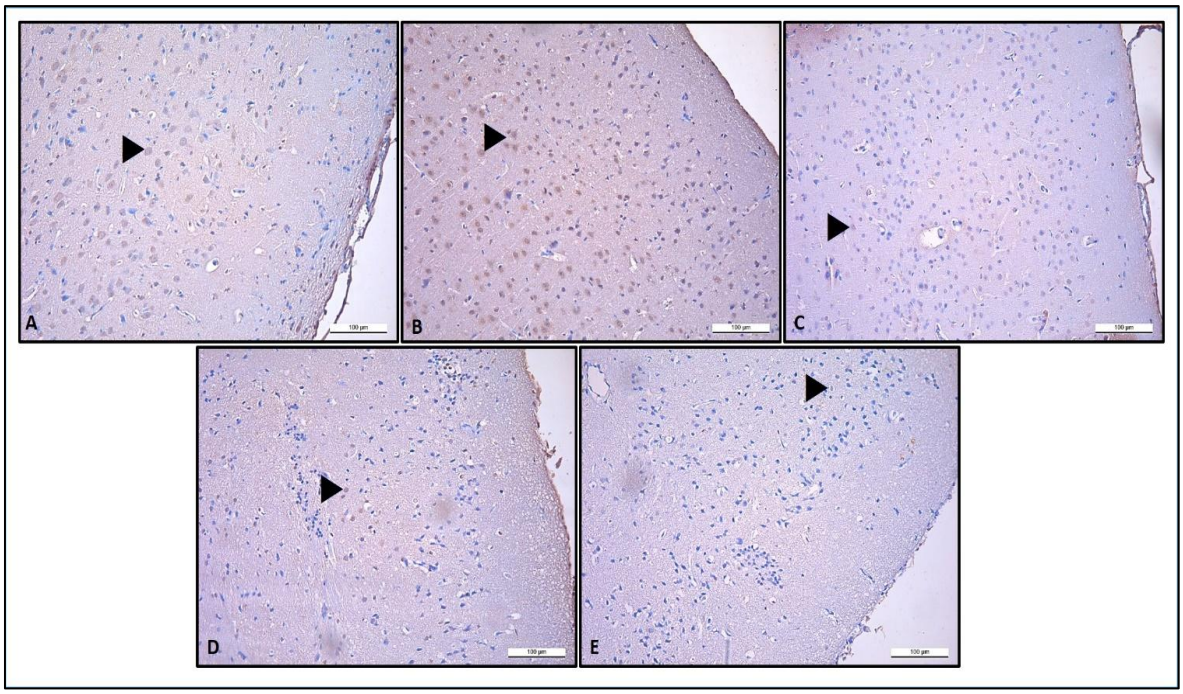
Resim 4.5. 1 saat RF alan grubu beyin korteks kesitleri (Hematoksilen Eozin x200[A], x400[B]) (➞ : Pia Mater, ➤ : Kan Damarları, ➦ : Nörogliya Hücresi, ➨ : Koyu Nöron, Kesik Yuvarlak: Reaktif Mikrogliyalar, Astrositler ve İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu izlenmektedir)

4.5.2. İmmünohistokimyasal boyama bulguları

BCL-2 bulguları

Anti-apoptotik süreçte etkin rol oynayan BCL-2 primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda yapılan incelemelerde; Kontrol ve 15 dak Sham Kontrol gruplarında çok sayıda nöron ve nörogliyal hücrede şiddetli BCL-2 immünreaktivitesi ayırt edildi. Bu iki gruba ait BCL-2 ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). 1 saat Sham Kontrol grubunda ise yine çok sayıda nöron ve nörogliyal hücrede immünreaktivite ayırt edilirken, bu gruptaki ekspresyonun orta ile ortadan şiddetliye değişen düzeyde olduğu tespit edildi. BCL-2 immünreaktivitesindeki bu azalmanın; Hematoksilen-Eozin boyama incelemelerinde tespit edilen, deneklerin RF alan uygulaması almasa dahi stres sürelerinin artması sonucu olaylanan dejenerasyon ile uyumlu olduğu izlendi. 1 saat Sham Kontrol grubunda BCL-2 immünreaktivitesi Kontrol ve Sham Kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). 15 dak RF alan uygulanan grupta BCL-2 ekspresyonu değerlendirildiğinde, az sayıda nöron ve nörogliyal hücrede orta şiddetli immünreaktivite izlenirken; 1 saat RF alan uygulanan grupta ise az sayıda nöron ve nörogliyal hücrede oldukça zayıf ekspresyon ayırt edildi. 15 dak RF alan grubunda BCL-2 immünreaktivitesi Kontrol, 15 dak Sham Kontrol ve 1 saat Sham Kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). 1 saat RF alan grubunda ise BCL-2

immünreaktivitesi diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). Gruplardaki tüm BCL-2 ekspresyonları yoğunlukla sitoplazmik ve nadiren nükleer olarak izlenirken, yine tüm gruplarda "koyu nöron"ların immünreaktivite göstermedikleri tespit edildi. Bu durum, "koyu nöron"ların apoptotik süreçte oldukları bulgusunu destekler nitelikteydi (Resim 4.6, Şekil 4.9).

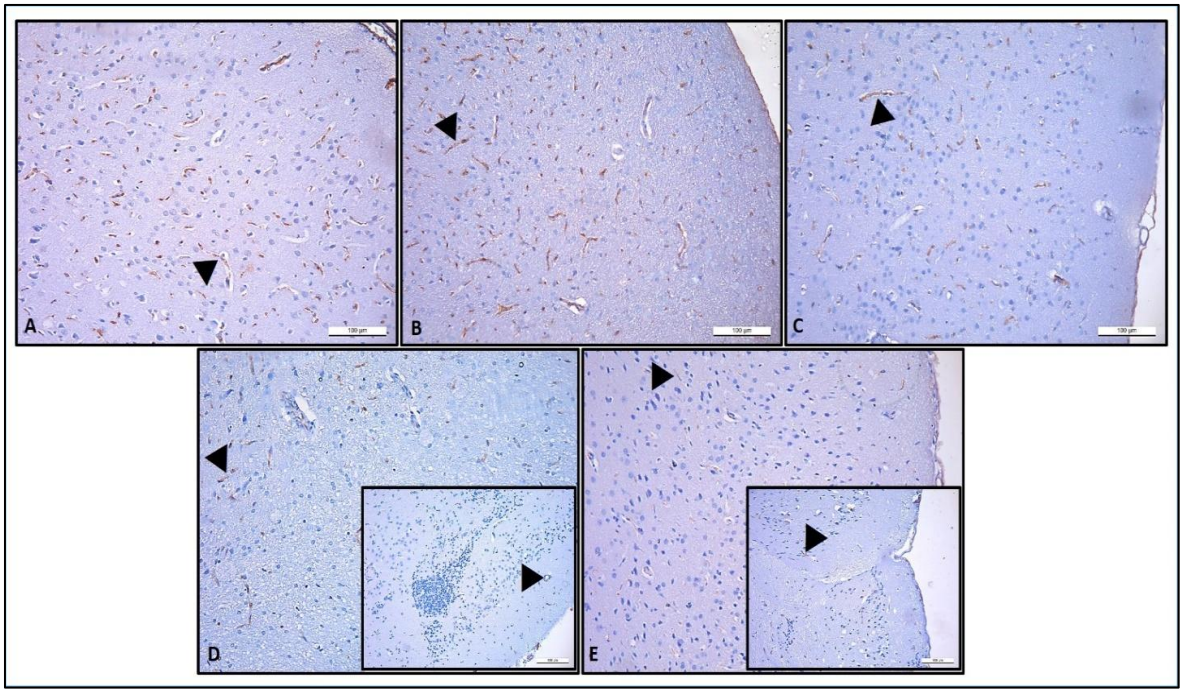


Resim 4.6. Beyin korteks kesitleri (İmmünperoksidaz x200) (▶: BCL-2 İmmünreaktivitesi izlenmektedir) (A: Kontrol, B: 15 dak Sham Kontrol, C: 1 saat Sham Kontrol, D: 15 dak RF alan, E: 1saat RF alan grupları)

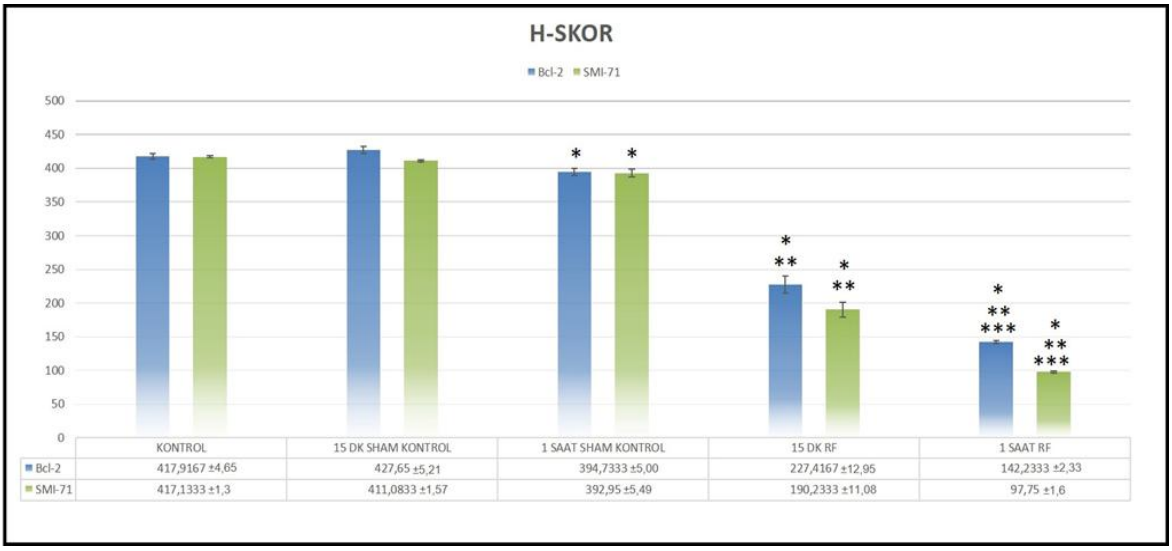
SMI-71 bulguları

Kan-beyin veya kan-sinir bariyeri oluşumuna katılan damarların endotelleri tarafından eksprese edilen SMI-71 (KBB antikoru) primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda yapılan incelemelerde; Kontrol ve 15 dak Sham Kontrol gruplarında çok sayıda damar endotelinde şiddetli ekspresyon ayırt edildi. Bu iki gruba ait SMI-71 ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). 1 saat Sham Kontrol grubunda ise görece daha az sayıda damar endotelinde yine şiddetli ekspresyon belirgindi. Bu durumun, bu grubun histokimyasal ve BCL-2 immünohistokimyasal bulguları ile örtüştüğü tespit edildi. 1 saat Sham Kontrol grubunda SMI-71 immünreaktivitesi Kontrol ve Sham Kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). 15 dak RF alan uygulanan grupta yapılan

incelemelerde, az sayıda damar endotelinde orta şiddetli SMI-71 ekspresyonu tespit edilirken, ekspresyon gösteren damar sayısının özellikle bazofilik hücrelerin kümelendiği alanlarda diğer alanlara kıyasla çok daha az olduğu dikkati çekti. 15 dak RF alan grubunda SMI-71 immünreaktivitesi Kontrol, 15 dak Sham Kontrol ve 1 saat Sham Kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). 1 saat RF alan uygulanan grupta ise elde edilen bulgular, 15 dak RF alan uygulaması ile benzer olmasına karşın immünreaktivite gösteren damar sayısı görece daha az olarak tespit edildi. Bu grupta SMI-71 immünreaktivitesi diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). (Resim 4.7, Şekil 4.9).



Resim 4.7. Beyin korteks kesitleri (İmmünperoksidaz x200) (▶: SMI-71 İmmünreaktivitesi izlenmektedir) (A: Kontrol, B: 15 dak Sham Kontrol, C: 1 saat Sham Kontrol, D: 15 dak RF alan, E: 1saat RF alan grupları)



Şekil 4.9. Beyin korteks dokusu Bcl-2 ve SMI-71 immün boyamaları H-Skor verilerine ait tüm gruplar arasında karşılaştırmalı istatistiksel grafik (* : Kontrol ve 15 dk Sham Kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, ** : 1 saat Sham Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, *** : 15 dk RF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar)

5. TARTIŞMA

Çalışmada RF alan maruziyetinin beyin dokusu ve KBB üzerine etkileri, oksidatif stres parametreleri, tight junction proteinleri ve apoptotik mekanizmalar ile kapsamlı olarak araştırılmıştır. Wistar albino erkek sıçanlara hafta sonları da dahil olmak üzere toplam 15 gün boyunca (7 gün/hafta) 3200 MHz RF alan 1 g doku başına SAR 0.110 W/kg ve 10 g doku başına SAR 0.070 W/kg, ortalama elektrik alan: 23,35 V/m olacak şekilde günde 15 dak. veya 1 saat süreyle maruziyet uygulanmıştır. Çalışmada maruziyet sürelerinin günlük 15 dak. veya 1 saat olarak belirlenmesindeki temel amaç, farklı sürelerdeki RF maruziyetlerinin biyolojik etkiler üzerindeki olası değişkenliğini ortaya koymak ve gerçek yaşam koşullarında bireylerin cep telefonu ile diğer RF kaynaklarına maruz kalma biçimlerini modellemektir. Ayrıca, kısa süreli maruziyetin akut etkileri ile daha uzun süreli maruziyetin olası adaptif veya homeostatik yanıtlarını karşılaştırabilmek amacıyla iki farklı süre tercih edilmiştir.

Deney süresinin 15 gün olarak belirlenmesi, sıçanların metabolik hızlarının insanlara kıyasla daha yüksek olması ve biyolojik süreçlerin daha kısa sürede gözlemlenebilmesi esasına dayanmaktadır. Sıçanlarda kısa süreli deneysel maruziyetlerin, insanlarda daha uzun süreli maruziyetlere karşılık gelebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, 15 günlük deneysel sürenin, insanlarda haftalar veya aylar sürecek RF maruziyetine karşılık gelen biyolojik bir etkiyi temsil edebileceği değerlendirilmiştir.

RF alan maruziyeti sonrasında TAS, TOS, OSI düzeyleri incelenmiş, bu parametrelerde herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Kan beyin bariyerinde oluşabilecek değişiklikleri gözlemleyebilmek için beyin dokusunda qPCR yöntemi ile Claudin-5 ve ZO-1 düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca BCL-2 ve SMI-71'e primer immünohistokimyasal boyama yapılarak beyin dokusunda apoptoz süreçleri değerlendirilmiştir.

Deneysel hayvan modelleri, biyolojik mekanizmaların anlaşılmasında önemli avantajlar sağlamakla birlikte, elde edilen bulguların doğrudan insan fizyolojisine genellenmesi belirli sınırlılıklar içermektedir. Bu çalışmada 220-280 g ağırlığındaki Wistar erkek sıçanlar, literatürde genç erişkin döneme karşılık gelmekte olup, insan fizyolojisinin belirli yönlerini temsil edebilmektedir. Bununla birlikte, sıçan modelleri iyi tanımlanmış fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri, deneysel koşullarda kontrol edilebilirlikleri ve RF maruziyet

çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Bu durum, elde edilen verilerin mevcut literatür ile karşılaştırılabilirliğini artırmaktadır. Ayrıca sıçanların vücut boyutu, homojen elektromanyetik alan maruziyetinin sağlanması ve doku düzeyinde analizlerin yapılabilmesi açısından uygun bir yapı oluşturmaktadır. Genetik homojenlik ve çevresel faktörlerin kontrol edilebilirliği ise deneysel varyasyonu azaltarak daha güvenilir sonuçların elde edilmesine katkı sağlamaktadır. Bu özellikler, sıçan modelinin benzer deneysel çalışmalarda tercih edilen uygun bir model haline getirmektedir.

3200 MHz'lik RF alan maruziyetinin özellikle 15 dak./günlük uygulamasında beyin dokusunda apoptozda artış meydana geldiği, ZO-1 düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen RF alana kısa süreli maruziyet uygulanan RF 15 dak. grubunda Claudin-5 düzeyinde azalma meydana gelmiştir. Tüm bu bulgulara rağmen yine 3200 MHz RF alan maruziyetinin 15 dak/gün planında kısa süreli etkisinin KBB'de ve beyin dokusunda ortaya çıktığı, ancak 1 saat/gün olarak tanımlanan daha uzun süreli maruziyetlerde bu etkilerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ortaya çıkmadığı belirlenmiştir.

Kısa süreli alan maruziyet grubunda gözlenen bu değişikliklere karşın, daha uzun süreli maruziyetlerde anlamlı farklılık saptanmaması, organizmanın RF maruziyetine karşı zamanla adaptif yanıt geliştirdiğini ve bu yanıtın bariyer bütünlüğünü kısmen koruyabildiğini düşündürmektedir.

Gelişen teknoloji ile birlikte her geçen gün RF alan maruziyeti artmaktadır. Özellikle cep telefonu kullanımının artışı [240], giyilebilir teknolojiler [241], baz istasyonları, 5G teknolojisindeki gelişmeler RF alan maruziyetinin süresini ve şiddetini de artırmaktadır. RF alanların yaygınlaşması sonucunda, Interphone proje sonuçlarına bağlı olarak beyin tümörü riskinin arttığı bilgisiyle, Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı IARC 2011 yılında yayınlamış olduğu raporda, RF alanlarını "muhtemel kanserojen" (Grup 2B) olarak sınıflandırmıştır [10].

ZO-1 ve Claudin-5 KBB'de tight junction kompleksinin temel proteinleridir [242]. Claudin-5 özellikle endotel hücrelerinde bariyer fonksiyonunda rol alan başlıca transmembran proteinlerden biridir. ZO-1 ise bu proteinleri aktin sitoskeletonuna bağlayarak organizasyonlarını sağlayan temel bir yapı proteinidir. ZO-1 daha çok yapısal stabilitenin

korunmasında rol oynarken, Claudin-5 geçirgenlik kontrolünde kritik bir rol üstlenmektedir. Bu proteinlerin hasarı sonucunda bariyer geçirgenliği bozulmaktadır.

RF maruziyetinin KBB üzerindeki etkileri literatürde farklı sonuçlar göstermektedir. Düşük düzey RF maruziyetine bağlı olarak KBB geçirgenliğinde artış bildiren erken dönem çalışmalar bulunmakla birlikte [243] bu bulguların tekrarlanabilirliği ve metodolojik sınırlılıkları literatürde tartışılmıştır. Bu nedenle KBB bütünlüğünün değerlendirilmesinde, yalnızca geçirgenlik ölçümleri değil, aynı zamanda tight junction proteinlerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin de dikkate alınması gerekmektedir. Nitta ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Claudin-5 eksikliği oluşturulan deneysel modelde KBB'de geçirgenlik artışı meydana geldiği gösterilmiştir. Araştırmacılar, özellikle küçük moleküllerin bariyerden geçişinde artış olduğunu ve bu durumun tight junction kompleksinin temel bileşenlerinden biri olan Claudin-5'in bariyer bütünlüğü açısından kritik rol oynadığını ortaya koymuştur [146]. Bunun yanı sıra, KBB'nin dinamik bir yapı olduğu ve tight junction kompleksinin yalnızca protein düzeylerinden ibaret olmayıp, sitoskeleton ile etkileşim, protein lokalizasyonu ve hücresel sinyal iletim mekanizmaları tarafından düzenlendiği vurgulanmaktadır. [244] .

Daha güncel çalışmalar, RF alanların tight junction proteinlerinin ekspresyonundan ziyade organizasyonu ve fonksiyonel bütünlüğü üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir [120].

Bu bağlamda, çalışmamızda kısa süreli RF maruziyetinde Claudin-5 düzeylerinde gözlenen azalma, bariyer geçirgenliğinin erken dönemde etkilenebileceğini düşündürmekte olup, literatürde bildirilen yapısal ve fonksiyonel mekanizmalar ile uyum göstermektedir.

Buna karşılık ZO-1 düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemesi, tight junction kompleksinin farklı bileşenlerinin RF maruziyetine karşı farklı duyarlılıklar gösterebileceğini işaret etmektedir. Bu farklılaşmış yanıt, RF etkilerinin yalnızca kantitatif protein değişimleri ile ilgili değil, aynı zamanda protein organizasyonu ve hücresel düzenleyici mekanizmalar üzerinden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu mekanistik bulgularla birlikte, RF alanın KBB proteinleri üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar da bildirilmektedir. Poulletier de Gannes ve arkadaşları tarafından, 1120 sıçan üzerinde yaptığı geniş kapsamlı çalışmada 1800 MHz ve Universal

Mobile Telecommunications System (UMTS) sinyallerine maruz bırakılan sıçanlarda KBB geçirgenliği ve nöronal dejenerasyon açısından anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır [245]. Bununla birlikte başka bir çalışmada 900-1800 MHz RF alana maruz bırakılan sıçanlardan erkek sıçanlarda KBB geçirgenliğinde artış olduğu bildirilmiştir [122]. Benzer şekilde Nittby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 saat boyunca 0 mW/kg, 0,12 mW/kg, 1,2 mW/kg, 12 mW/kg ve 120 mW/kg'lık termal olmayan SAR oranlarında maruz bırakılan sıçanların düşük orta SAR düzeylerinde tek seferlik ve tekrarlayan kısa vadeli maruziyetlerinde herhangi bir anlamlı sonuç elde edilmediğini bildirmişlerdir. Ancak 50 gün ve yüksek SAR düzeylerinde maruziyet sonrasında KBB geçirgenliğinde artış gözlemlendiğini rapor etmişlerdir [246]. Yine Şentürk ve arkadaşları, 13.56 MHz RF alana maruz bırakılan beyin dokusunda KBB geçirgenliğinin artması prensibine dayalı olarak tedavide nano-taşıyıcılarla birlikte kullanılabileceğine dair çalışmada, RF alana maruz bırakılan beyin dokusunda KBB bariyerinde meydana gelen geçirgenlik artışı sayesinde beyine ilaç ve nanotaşıyıcı geçişinin arttığı bildirilmiştir [128]. Ulusoy ve arkadaşları, dişi Wistar sıçanlar üzerinde yaptığı 27.12 MHz RF alan maruziyeti sonrasında Claudin-1 ve okludin seviyelerinde azalma ve hiperemi ile ödeme yol açtığı ve kısa süreli ve uzun süreli uygulamada KBB geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir [247]. Qiu LB ve arkadaşları, 1 Hz tekrarlama hızına sahip 200 kV/m'lik 200 darbe uygulanmış 66 erkek sıçan üzerinde EMP maruziyetinin KBB geçirgenliğini artırdığı bulunmuştur [248]. Yine 2.4 GHz RF alana maruz kalan 30 yetişkin erkek sıçan üzerinde yapılmış bir çalışmada kan testis bariyerinde görev alan ZO-1 ve diğer tight junction protein düzeylerinde azalma meydana geldiği bulunmuştur [249]. Gao M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 200 kV/m ve 400 kV/m elektrik alan şiddeti uygulamış sıçanlarda KBB geçirgenlik artışı gözlenmesine rağmen tight junction proteinleri olan ZO-1 ve Claudin-5 düzeylerinde azalma olmamasına rağmen KBB de geçirgenlik olduğu bulunmuştur [250].

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, KBB proteini olan ZO-1 düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmezken Claudin-5 düzeylerinde Sham 15 dak ve RF 15 dak arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. RF 15 dak grubunda Sham 15 dak grubuna göre anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Bu durum, kısa süreli RF alan maruziyetinin KBB proteinlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, 1 saatlik maruziyet grubunda anlamlı değişiklik saptanmamış olması, olası homeostatik düzenleme mekanizmaları ve adaptif yanıtlarla açıklanabilir. Bu durum, hücresel düzeyde tight junction proteinlerinin yeniden düzenlenmesi, endotelyal hücrelerde iyon kanalı aktivitesi ve sinyal iletim yolaklarının

modülasyonu ile ilişkili adaptif yanıtları düşündürmektedir. Söz konusu adaptif süreç literatürde tanımlanan ‘hormetik yanıt’ veya ‘akut adaptif kapasite’ kavramları ile de ilişkilendirilebilmektedir. Hormesis, bir stresörün düşük dozlarda veya belirli maruziyet sürelerinde biyolojik sistemleri uyararak savunma mekanizmalarını aktive etmesi ve bir tür sistemik direnç geliştirmesi fenomenidir [251]. Bu durum, 3200 MHz frekansındaki biyolojik yanıtların yalnızca maruziyet şiddetine değil, aynı zamanda organizmanın bu strese karşı geliştirdiği dinamik adaptasyon sürecine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda BCL-2 ve SMI-71 düzeyleri de değerlendirilmiştir. Apoptozun regülasyonu büyük ölçüde BCL-2 gen ailesi tarafından kontrol edilmekte olup, bu ailenin temel üyelerinden biri olan BCL-2 proteini anti-apoptotik etkileri ile hücresel yaşamın sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır [219]. SMI-71 ise KBB endoteline özgü bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu kapsamda elde edilen bulgular, RF maruziyetinin nöronal dejenerasyon ve apoptotik süreçler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Çalışmamızda RF 1 saatlik Sham ve kontrol gruplarında beyin korteksinde strese bağlı bazı dejeneratif değişiklikler gözlenmiş olmakla birlikte, bu değişimlerin 15 dak. sham ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, RF uygulamasına maruz kalan gruplarda nöronal dejenerasyonu gösteren “koyu nöron” sıklığında artış izlenmiştir. Bu histopatolojik bulgu, anti-apoptotik BCL-2 ekspresyonundaki azalma ile birlikte immünohistokimyasal olarak da desteklenmiştir. BCL-2 düzeylerindeki değişiklikler, RF maruziyetinin hücresel yaşam/ölüm dengesi üzerinde etkili olabileceğini göstermekte olup, bu durum nöronal dokuda apoptotik süreçlerin aktive olabileceğini işaret etmektedir.

Literatürde de RF maruziyetinin apoptotik mekanizmalar üzerindeki etkilerine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmektedir. Gevrek F. tarafından yapılan çalışmada, uzun süreli cep telefonuna maruz bırakılan sıçanlarda hipokampal bölgede BCL-2 immünreaktivitesinde azalma gözlemlenmiş ve bu durum artmış apoptotik süreç ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir [252]. Buna karşın, Ghatei ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gebelik döneminde RF alan maruziyetine maruz kalan farelerin doğum sonrası yavrularında beyincik dokusunda BCL-2 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadığı bildirilmiştir [253]. Çalışmamızda ise 15 dak. ve 1 saatlik RF uygulamaları karşılaştırıldığında, 1 saatlik maruziyet sonrasında histolojik olarak bazı dejeneratif değişiklikler gözlenmiş olmakla birlikte, bu değişimlerin

istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, gözlenen bu eğilim maruziyet süresine bağlı doku yanıtı olasılığını düşündürmektedir. Bu bağlamda, KBB'nin yapısal bütünlüğünü korumaya yönelik geliştirdiği adaptif yanıtın nöronal dokudaki apoptotik süreçleri tamamen engelleyemeyebileceği değerlendirilmektedir. Bu durum, nöronal hücrelerin RF alan maruziyetine karşı KBB endoteline kıyasla daha duyarlı olabileceğini veya farklı hasar mekanizmalarının devrede olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, RF maruziyetinin nöronal dejenerasyon ile ilişkili olarak mikrogliyozis, astrositozis ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi patolojik süreçleri tetikleyebileceğini göstermektedir. Bu süreçler, SMI-71 ekspresyonundaki azalma ile birlikte değerlendirildiğinde, KBB bütünlüğünün etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, 15 dak. ve 1 saatlik RF uygulamaları karşılaştırıldığında, 1 saatlik maruziyet sonrasında izlenen dejeneratif değişimlerin daha belirgin olduğu gözlenmiş olup, bu durum RF maruziyet süresinin doku hasarı üzerindeki etkisinin artabileceğini göstermektedir. Bu durum, KBB'nin yapısal bütünlüğünü korumaya yönelik geliştirdiği adaptif yanıtın, nöronal dokudaki apoptotik süreçleri durdurmaya yetmediği görülmektedir. Ayrıca nöronal hücrelerin RF alan maruziyetine karşı KBB endoteline kıyasla daha savunmasız olduğunu veya farklı hasar mekanizmalarının (doğrudan DNA hasarı vb.) devrede olduğunu düşündürmektedir.

Buna rağmen, uzun süreli RF alan maruziyeti sonrasında KBB proteinlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemesine rağmen BCL-2 ve SMI-71 düzeylerindeki azalmanın devam etmesi, farklı düzeylerde işleyen yanıt mekanizmalarının varlığına işaret etmektedir. Özellikle bariyer proteinlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemesi, uzun süreli RF alan maruziyeti ile birlikte hücresel adaptasyon ve homeostatik savunma mekanizmalarının devreye girmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, aynı koşullarda nöronal dokuya ait belirteçlerdeki değişimin devam etmesi, bu adaptif yanıtın doku düzeyinde yeterince etkin olmayabileceğini ve hasarın sürdüğünü göstermektedir.

Bu bağlamda, RF maruziyetinin etkilerinin yalnızca maruziyet süresine değil, aynı zamanda hücresel yanıt kapasitesine ve dokular arası duyarlılıklarına bağlı olarak değişebileceği değerlendirilmektedir. Elde edilen veriler, KBB'nin belirli koşullarda adaptif yanıt geliştirebildiğini, ancak nöronal dokunun bu süreçte daha hassas olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, gözlenen doku hasarı mekanizmaları değerlendirmek amacıyla TAS, TOS ve OSI düzeyleri incelenmiştir. Bilindiği üzere, serbest radikal oluşumu canlılarda normal metabolik süreçlerin doğal bir sonucu olup, fizyolojik koşullarda antioksidan savunma sistemleri tarafından dengelenerek zararsız hale getirilmektedir. Ancak patolojik durumlarda reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış meydana gelebilmekte ve bu durum oksidatif stres gelişimine yol açabilmektedir [254]. Artan serbest oksijen radikalleri bu patolojik süreçte antioksidan mekanizmalar tarafından yeterince nötralize edilemediğinde, lipid peroksidasyonu, protein yapılarında bozulma ve enzimatik fonksiyonlarda kayıp gibi hücresel hasar süreçlerini tetiklemektedir [255, 256]. Bu süreçler sonucunda, hücresel bütünlük bozulmakta, doku hasarı gelişmekte ve ileri düzeyde organizma için yıkıcı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu bağlamda, oksidatif stresin biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, RF maruziyetine bağlı değişen doku hasarının mekanizmasını anlamada önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda tüm gruplar arasında RF alan maruziyetinin antioksidan statü açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır. Oksidatif stres parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olmasına rağmen, histolojik incelemelerde ve apoptotik belirteçlerde değişikliklerin gözlenmesi, RF maruziyetine bağlı biyolojik etkilerin yalnızca oksidatif stres mekanizmaları ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Bu durum, RF alanın hücresel düzeyde doğrudan sinyal iletim yolaklarını, iyon kanallarını veya hücreler arası bağlantı proteinlerini etkileyerek doku bütünlüğünde değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.

Özellikle kısa süreli RF maruziyet grubunda gözlenen Claudin-5 ekspresyonundaki azalma ve BCL-2 ekspresyonundaki değişikliklerle birlikte SMI-71 immünreaktivitesindeki azalma, RF maruziyetinin erken dönemde hem TJ yapıları hem de endotelyal bütünlük üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, uzun süreli maruziyet sonrasında Claudin-5 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemesi TJ yapılarında adaptif veya kompansatuvar bir yanıtın gelişmiş olabileceğini işaret etmektedir. Ancak uzun süreli maruziyet sonrasında SMI-71 immünreaktivitesindeki azalmanın devam etmesi, RF maruziyetine bağlı KBB etkilenmesinin ortadan kalkmadığını, özellikle endotelyal bütünlük üzerindeki değişikliklerin devam edebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca BCL-2 ekspresyonundaki azalmanın sürmesi bu süreçte apoptotik mekanizmalara yönelik hücresel yatkınlığın devam ettiğini düşündürmektedir.

Nöronal dokuda gözlenen dejeneratif değişikliklerin devam etmesi, adaptif yanıtın tüm hücresel sistemlerde eşit düzeyde etkili olamayabileceğini göstermektedir. Bu durum, farklı dokuların RF maruziyetine karşı duyarlılığın değişken olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, maruziyet süresinin daha uzun tutulduğu deneysel modellerde, başlangıçta gözlenen adaptif yanıtların yetersiz kalabileceği ve histolojik hasarın yeniden belirginleşebileceği olasılığı da göz ardı edilmemelidir.

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, RF maruziyetine bağlı biyolojik etkilerin zamana bağlı olarak dinamik bir süreç izleyebileceği; erken dönemde stres yanıtı, orta dönemde adaptasyon ve daha ileri süreçlerde olası doku hasarı ile karakterize olabileceği düşünülmektedir.

Meyer ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede RF alanın beyin ile ilişkili yapılar dahil olmak üzere çeşitli dokularda oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde her zaman net bir değişim oluşturmadığı, beyin dahil pek çok dokuda oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerin tutarlı olmadığı bildirilmiştir [257]. Jeong ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada uzun süreli RF alana maruz bırakılan yaşlı farelerin beyin dokusunda oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı bir artışa yol açmadığı bildirilmiştir [258]. Benzer şekilde, Ulusoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 27.12 MHz RF alan maruziyetinin sıçanlar üzerinde KBB'de bozulma ve permeabilite artışına neden olmasına rağmen, hem KBB'de hem de beyin dokusunda oksidatif stres parametrelerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir [247]. Bu bulgular çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Bu durum, RF alan maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkan bariyer bütünlüğü değişikliklerinin her zaman doğrudan oksidatif mekanizmalar ile ilişkili olmayabileceğini ve bu değişiklikleri endotelyal sinyal yolakları ile tight junction proteinlerindeki bozulmalar aracılığıyla gelişebileceğini düşündürmektedir.

Buna rağmen RF alan maruziyetinin oksidatif stres artışına yol açabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. 1.8 GHz RF alana maruz bırakılan sıçanlarda oksidatif stres düzeylerinde artış meydana geldiği, antioksidan savunma sistemine ait belirteçlerde azalma ile birlikte sirkadiyen ritimlerinde bozulmaların meydana geldiği bildirilmiştir [259]. Benzer şekilde, Çelik ve arkadaşları tarafından gebelik ve gelişim dönemindeki sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, 2.45 GHz Wi-Fi maruziyetinin beyin dokusunda oksidatif stres belirteçlerini artırabildiği gösterilmiştir [260]. Ayrıca, frekans bağımlı RF alan

maruziyetinin beyin dokusunda reaktif oksijen türlerinde artış ve antioksidan sistem değişiklikleri ile ilişkili olabileceğini bildiren deneysel çalışmalar da bulunmaktadır [261].

Buna karşın çalışmamızda TAS, TOS ve OSI düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu durum RF alan maruziyetine bağlı oksidatif stres yanıtının kısa süreli veya uzun süreli RF alan maruziyeti sonrasında ortaya çıkmayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, RF alan maruziyetine bağlı biyolojik etkilerin yalnızca oksidatif stres aracılı olmadığını, doğrudan hücresel bağlantı proteinleri üzerinden gerçekleşebileceğini desteklemektedir. Nitekim, RF alan maruziyetinin oksidatif stres belirteçleri üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [257, 262].

Elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, KBB ve beyin dokusunda gözlenen değişimlerin doğrudan oksidatif stres mekanizmaları ile ilişkili olmayabileceği, bu süreçlerde farklı moleküler ve hücresel yolakların rol oynayabileceği değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular RF alan maruziyetinin beyin dokusu ve KBB üzerindeki etkilerinin tek bir mekanizma ile açıklanamayacağını göstermektedir. Özellikle oksidatif stres parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamasına rağmen bariyer proteinleri ve apoptotik belirteçlerde gözlenen değişiklikler, RF maruziyetine bağlı biyolojik etkilerin maruziyet süresi, frekans ve dokuya özgü yanıt farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu, kısa süreli maruziyette (15 dak./gün) ortaya çıkan Claudin-5 azalması apoptotik değişikliklerin, maruziyet süresinin 1 saat uzatılmasıyla KBB düzeyinde kaybolmasına rağmen nöronal dokuda dejeneratif süreçlerin devam etmesidir. Bu durum, KBB'nin adaptif kapasite gösterdiği ancak nöronal dokunun RF maruziyetine karşı daha savunmasız olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada RF alan maruziyetinin deneysel hayvan modelinde beyin dokusu ve KBB üzerindeki etkileri; oksidatif stres parametreleri olan TAS, TOS ve OSI, tight junction proteinleri Claudin-5 ve ZO-1 ile immünhistokimyasal belirteçler olan BCL-2 ve SMI-71 birlikte değerlendirilerek çok yönlü olarak incelenmiştir. 3200 MHz RF alan maruziyetinin oksidatif stres mekanizmalarından bağımsız olarak özellikle KBB bütünlüğünü ve hücresel apoptotik süreçler üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda TAS, TOS ve OSI düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olması, 3200 MHz RF alan maruziyetinin düşük SAR düzeylerinde belirgin bir oksidatif stres oluşturmadığını yada oluşan stres faktörlerinin RF uygulama süresine bağlı olarak geri düzelebildiğini düşündürmektedir. Literatürde RF alan maruziyetine bağlı biyolojik etkilerin çoğunlukla reaktif oksijen türleri üzerinden açıklandığı görülmekle birlikte, elde ettiğimiz bulgular RF alan maruziyetinin biyolojik etkilerinin yalnızca oksidatif stres aracılığıyla açıklanamayacağını ve alternatif mekanizmaların da rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Tight junction proteinlerinden Claudin-5 düzeylerinin özellikle kısa süreli (15 dakika) RF alan maruziyet grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olması, KBB'de kısa süreli maruziyet sonrasında erken dönem ortaya çıkan fonksiyonel bozulmalara işaret etmektedir. Bununla birlikte, ZO-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olması, RF alan etkisinin tüm tight junction bileşenlerini eşit düzeyde etkilemediğini, daha çok protein spesifik ve seçici bir etki oluşturduğunu düşündürmektedir. Uygulama sürelerini değiştirerek, örneğin çok daha uzun süreli maruziyetlerle (birkaç aylık uygulama- günde bir saatten daha uzun süreli maruziyetlerle) bu parametrelerin yeniden irdelenmesi planlanmaktadır. Bu durum, kısa süreli RF alan maruziyetinin geri dönüşümlü ve parsiyel bir geçirgenlik artışına neden olabileceğini göstermektedir.

İmmünhistokimyasal analizlerde BCL-2 düzeyinde hem 15 dak hem de 1 saatlik maruziyet sonrasında azalma saptanması, anti-apoptotik mekanizmaların baskılandığını ve hücresel düzeyde apoptoza eğilimin arttığını düşündürmektedir. Benzer şekilde, KBB endoteline özgü bir belirteç olan SMI-71 düzeylerindeki azalmanın endotelyal hücre fonksiyonlarında bozulma ve bariyer bütünlüğünde zayıflama ile ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir. Bu

iki belirtecin birlikte değerlendirilmesi, RF maruziyetinin yalnızca fonksiyonel değil, aynı zamanda hücresel düzeyde de etkiler oluşturduğunu göstermektedir.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde 3200 MHz RF alana kısa süreli maruziyetin özellikle Claudin-5 üzerinden gelişen selektif bir tight junction bozulmasına yol açarak KBB geçirgenliğinde artışa neden olduğu; maruziyet süresinin uzaması ile birlikte SMI-71 düzeyindeki azalma, endotelyal hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olabileceği değerlendirilmektedir. Maruziyet süresinin uzaması ile birlikte BCL-2 düzeylerindeki azalma sonucunda hücresel düzeyde yapısal hasara ve apoptoza yatkınlığın artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda elde edilen bulgular, 3200 MHz RF alan maruziyetinin etkilerinin maruziyet süresinden bağımsız olarak sistemik oksidatif stres parametrelerinde bir değişiklik gözlenmeden ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu durum, RF alan etkilerinin oksidatif stres parametreleri etkisi gözlenmeden doğrudan membran proteinleri, hücresel sinyal yolakları ve hücresel organizasyon düzeyinde gelişebileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, RF alan maruziyetinin beyin dokusu ve KBB üzerindeki etkilerinin yalnızca oksidatif stres mekanizmaları ile açıklanamayacağını, bu süreçte endotelyal sinyal yolakları ve tight junction organizasyonunun önemli rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, literatürde genellikle ayrı ayrı incelenen KBB proteinleri, endotelyal belirteçler, apoptotik mekanizmalar ve oksidatif stres parametrelerini birlikte değerlendirilmesi açısından özgün bir nitelik taşımaktadır. Elde edilen sonuçlar, 3200 MHz RF alan maruziyetinin beyin ve KBB üzerindeki etkilerinin çok boyutlu ve kompleks bir yapıda olduğunu göstermektedir. Bu mekanizmaların daha ayrıntılı olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklem grupları ile farklı maruziyet süreleri ve frekansları içeren çalışmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Delen, K., Sırav, B., Oruç, S., Seymen, C. M., Kuzay, D., Yeğin, K. ve Take Kaplanoğlu, G. (2021). Effects of 2600 MHz radiofrequency radiation in brain tissue of male Wistar rats and neuroprotective effects of melatonin. *Bioelectromagnetics*, 42(2), 159-172.

2. Atakır, K., Özevci, G., & Ceyhan, B. (2022). Elektromanyetik Radyasyon ve İnsan Sağlığına Etkileri. Environmental Toxicology and Ecology, 2(1), 9-21.

3. Akkurt, R. (2021). Geçmişten günümüze kablosuz mobil iletişim teknolojileri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (28), 115-119.

4. Rahman, M. M., Khatun, F., Sami, S. I., and Uzzaman, A. (2022). The evolving roles and impacts of 5G enabled technologies in healthcare: The world epidemic COVID-19 issues. *Array*, 14, 100178.

5. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). (2020). Guidelines for limiting exposure to electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz). *Health Physics*, 118(5), 483-524.

6. Dasdag, S., Akdag, M. Z., Erdal, M. E., Erdal, N., Izci Ay, O., Ay, M. E., Gorucu Yılmaz, S., Tasdelen, B. ve Yegin, K. (2015). Effects of 2.4 GHz radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi equipment on microRNA expression in brain tissue. *International Journal of Radiation Biology*, 91(7), 555-561.

7. Dilli, R. (2020, March 5-7). *Analysis of 5G wireless systems in FR1 and FR2 frequency bands*. 2nd International Conference on Innovative Mechanisms for Industry Applications (ICIMIA), Bangalore, India, 767-772.

8. Yakymenko, I., Tsybulin, O., Sidorik, E., Henshel, D., Kyrylenko, O., and Kyrylenko, S. (2016). Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 35(2), 186-202.

9. Aral, B. S. (2011). *900 MHz ve 1800 MHz radyo frekans radyasyonun kan beyin bariyerine etkisi*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1-3.

10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2013). *Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields (Vol. 102).* Lyon: IARC Publications, 1.

11. Deshmukh, P. S., Megha, K., Nasare, N., Banerjee, B. D., Ahmed, R. S., Abegaonkar, M. P., Tripathi, A. K., and Mediratta, P. K. (2016). Effect of low level subchronic microwave radiation on rat brain. *Biomedical and Environmental Sciences*, 29(12), 858-867.

12. Wang, H., Liu, Y., Sun, Y., Dong, J., Xu, X., Wang, H., Zhao, X., Zhang, J., Yap, B., Zhao, L., Liu, S., and Peng, R. (2023). Changes in cognitive function, synaptic structure and protein expression after long-term exposure to 2.856 and 9.375 GHz microwaves. *Cell Communication and Signaling*, 21(1), 34.

13. Torres-Ruiz, M., Suarez, O. J., Lopez, V., Marina, P., Sanchis, A., Liste, I., de Alba, M., and Ramos, V. (2024). Effects of 700 and 3500 MHz 5G radiofrequency exposure on developing zebrafish embryos. *Science of the Total Environment*, 915, 169475.

14. Yang, H., Zhang, Y., Wu, X., Gan, P., Luo, X., Zhong, S., and Zuo, W. (2022). Effects of acute exposure to 3500 MHz (5G) radiofrequency electromagnetic radiation on anxiety-like behavior and the auditory cortex in guinea pigs. *Bioelectromagnetics*, 43(2), 106-118.

15. Oldendorf, W. H. (1975). Permeability of the blood-brain barrier. In D. B. Tower (Ed.), *The nervous system*. New York: Raven Press, 229–289.

16. Persson, B. R., Salford, L. G., and Brun, A. (1997). Blood-brain barrier permeability in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless communication. *Wireless Networks*, 3(6), 455-461.

17. Phan, D. T., Bender, R. H. F., Andrejecsk, J. W., Sobrino, A., Hachey, S. J., George, S. C., and Hughes, C. C. (2017). Blood–brain barrier-on-a-chip: Microphysiological systems that capture the complexity of the blood–central nervous system interface. *Experimental Biology and Medicine*, 242(17), 1669-1678.

18. Staebler, P. (2017). *Human exposure to electromagnetic fields: from extremely low frequency (ELF) to radiofrequency*. New York: John Wiley & Sons,1-10.

19. Das, H., Gogoi, K., and Chatterjee, S. (2015, January 10-11). *Analysis of the effect of electric field due to High Voltage Transmission lines on humans*. 1st Conference on Power, Dielectric and Energy Management at NERIST (ICPDEN), Itanagar, 1-4.

20. Purcell, E. M., Morin D.J.,(2013). *Electricity and magnetism*. (3th ed.) Cambridge: Cambridge University Press, 18-19.

21. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). (2010). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). *Health Physics*, 99(6), 818-836.

22. Griffiths, D. J. (2023). *Introduction to electrodynamics*. (5th ed.) Cambridge: Cambridge University Press, 210-274

23. Halliday, D., Resnick, R., and Walker, J. (2013). *Fundamentals of physics*. New York: John Wiley & Sons.

24. Encarta. (2009). *Microsoft® Encarta® 2009* [DVD]. Redmond, WA: Microsoft Corporation.

25. İnternet: Mehta, A. (2011, August 24). Introduction to the electromagnetic spectrum and spectroscopy, Pharmaxchange. Web: http://pharmaxchange.info/press/2011/08/introduction-to-the-electromagnetic-spectrum-and-spectroscopy/ adresinden 29 Ocak 2026 tarihinde alınmıştır.

26. Eisberg, R., and Resnick, R. (1985). *Quantum physics of atoms, molecules, solids, nuclei, and particles* (2nd ed.). New York: Wiley, 13-21.

27. Feynman, R. P., Leighton, R. B., and Sands, M. (1965). *The Feynman lectures on physics: Quantum mechanics (Vol. 3)*. Reading, MA: Addison-Wesley, 13-21.

28. Tritakis, V., Mlynarczyk, J., Contopoulos, I., Kubisz, J., Christofilakis, V., Tatsis, G., Chronopoulos, S. K., and Repapis, C. (2024). Extremely low frequency (ELF) electromagnetic signals as a possible precursory warning of incoming seismic activity. *Atmosphere*, 15(4), 457.

29. İnternet: National Aeronautics and Space Administration, S.M.D. *Introduction to the electromagnetic spectrum*. Web: http://science.nasa.gov/ems/01_intro adresinden 2 Şubat 2026 tarihinde alınmıştır.

30. Ng, K.-H. (2003, October 20-22). *Non-ionizing radiations–sources, biological effects, emissions and exposures*. Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN (ICNIR2003), New York, 1-16.

31. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). (2013). Guidelines on limits of exposure to laser radiation of wavelengths between 180 nm and 1,000 µm. *Health Physics*, 105(3), 271–295.

32. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). (2017). ICNIRP statement on diagnostic devices using non-ionizing radiation: Existing regulations and potential health risks. *Health Physics*, 112(3), 305-321.

33. İnternet: National Aeronautics and Space Administration (NASA). (2010, August 10). *Visible light*. Web: http://science.nasa.gov/ems/09_visiblelight adresinden 20 Şubat 2026 tarihinde alınmıştır.

34. Sequeira, S., Cabrita, E. J., and Macedo, M. F. (2012). Antifungals on paper conservation: An overview. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 74, 67-86.

35. Sandle, T. (2025). *Sterility, sterilisation and sterility assurance for pharmaceuticals: Technology, validation and current regulations*. India: Woodhead Publishing, 145-158.

36. Obodovskiy, I. (2019). *Radiation: Fundamentals, applications, risks, and safety*. Champaign: Elsevier, 15-22.

37. Hung-Yu, D. Y. (2004). Electromagnetics. In W. K. Chen (Ed.), *The electrical engineering handbook*. California: Elsevier, 477-478.

38. Leone, M., and Robotti, N. (2021). Guglielmo Marconi, Augusto Righi and the invention of wireless telegraphy. *The European Physical Journal H*, 46(1), 16.

39. İnternet: History of radio frequency (RF) and the discovery of wireless communication. (n.d.). Nanyang Technological University. Web: https://www3.ntu.edu.sg/home/eccboon/DIP%20website/RF.html adresinden 20 Şubat 2026 tarihinde alınmıştır.

40. INTERPHONE Study Group. (2011). Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study. *Cancer Epidemiology*, 35(5), 453-464.

41. Johansen, C., and INTERPHONE Study Group. (2010). Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *International Journal of Epidemiology*, 39(3), 675-694.

42. Rouhi, M., Hajizadeh, Z., Taheri-Ledari, R., Maleki, A., and Babamoradi, M. (2022). A review of mechanistic principles of microwave absorption by pure and composite nanomaterials. *Materials Science and Engineering: B*, 286, 116021.

43. İnternet: National Oceanic and Atmospheric Administration. (2023, April 10). *Electromagnetic waves*. Web: https://www.noaa.gov/jetstream/satellites/electromagnetic-waves adresinden 23 Şubat 2026 tarihinde alınmıştır.

44. Gürdal, O. (2020). *Elektromanyetik dalga teorisi: 245 çözümlü alıştırma ve problem ile genişletilmiş* (3. Baskı). Bursa: Bursa Orhangazi Üniversitesi Yayınları, 15-32.

45. Giancoli, D. (1985). *Física (Vol I-II)*. Barcelona: Reverté, 812-818.

46. Ünler, T. ve Seyfi, L. (2022, 10-13 Mayıs). *Olumsuz hava koşullarinda kullanilan bir radarin konum tespitinde doğruluğunun incelenmesi.* 1st International Conference on Engineering and Applied Natural Sciences, Konya, Türkiye, 638-642.

47. İnternet: Council Recommendation of 12 July 1999 on the limitation of exposure of the general public to electromagnetic fields (0 Hz to 300 GHz). (1999, July 30). *Official Journal of the European Union* (No. 1999/519/EC). Web: https://eur-lex.europa.eu/eli/reco/1999/519/oj/eng adresinden 25 Şubat 2026 tarihinde alınmıştır.

48. Visser, H. J. (2006). *Array and phased array antenna basics* (1st ed.). New York: John Wiley & Sons, 34-35.

49. Citaristi, I. (2022). International telecommunication union—itu. In *The Europa directory of international organizations* (24th ed.). London: Routledge, 365-369.

50. Demirtaş, M., ve Bibi, A. (2017). Baz istasyonu ölçümlerinin konuma bağli olarak gerçek zamanli kaydedilmesine yönelik arayüz geliştirilmesi. *Bilişim Teknolojileri Dergisi*, 10(4), 451-460.

51. Toprak, R. (2022). *Yüksek kazançlı mikroşerit ve horn anten yapıları ile fikse edilmiş kanserli dokuların tespiti*. Doktora tezi, Konya Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 12-14.

52. Bailey, W. H., Cotts, B. R., and Dopart, P. J. (2020). Wireless 5G radiofrequency technology—an overview of small cell exposures, standards and science. *IEEE Access*, 8, 140792-140797.

53. Planck Collaboration. (2020). Planck 2018 results. VI. Cosmological parameters. *Astronomy and Astrophysics*, 641, A6.

54. İnternet: The Nobel Prize. (2006). *Press release: The Nobel Prize in physics 2006*. Web: https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2006/press-release/ adresinden 2 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

55. Lewczuk, B., Redlarski, G., Żak, A., Ziółkowska, N., Przybylska-Gornowicz, B., and Krawczuk, M. (2014). Influence of electric, magnetic, and electromagnetic fields on the circadian system: current stage of knowledge. *BioMed Research International*, 2014(1), 169459.

56. İnternet: Landesanstalt für umwelt, messungen und naturschutz Baden-Württemberg [LUBW]. (2007). Wasser-und Bodenatlas Baden-Württemberg. Web: https://pudi.lubw.de/detailseite/-/publication/15474-Atlasausgabe.pdf adresinden 2 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

57. Atakan, Y. (2010). Baz istasyonları, çevrelerindeki ölçümler ve insana etkileri. *Bilim ve Teknik*, 53, 73-75.

58. Rohrlich, F. (1961). The definition of electromagnetic radiation. *Il Nuovo Cimento (1955-1965)*, 21(5), 811-822.

59. Levitt, B. B., and Lai, H. (2010). Biological effects from exposure to electromagnetic radiation emitted by cell tower base stations and other antenna arrays. *Environmental Reviews*, 18(NA), 369-395.

60. Bandara, P., and Carpenter, D. O. (2018). Planetary electromagnetic pollution: it is time to assess its impact. *The Lancet Planetary Health*, 2(12), 512-514.

61. Nitesh, G. S., and Kakkar, A. (2016). Generations of mobile communication. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*, 6(3), 320-324.

62. İnternet: IEEE. (2019). *C95. 1-2019 – IEEE Standard for Safety Levels with Respect to Human Exposure to Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields, 0 Hz to 300 GHz*. IEEE Std (Revision of IEEE Std C95. 1-2005/Incorporates IEEE Std C95. 1-2019/Cor 1-2019). Web: https://ieeexplore.ieee.org/document/8859679 adresinden 5 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

63. Health Protection Agency. (2012, April). *Health effects from radiofrequency electromagnetic fields: Report of the independent Advisory Group on Non-ionising Radiation*. UK: Health Protection Agency, 27-30.

64. Hoque, A. K. M. F., Hossain, M. S., Mollah, A. S., and Akramuzzaman, M. (2013). A study on specific absorption rate (SAR) due to nonionizing radiation from wireless/telecommunication in Bangladesh. *American Journal of Physics and Applications*, 1(3), 104-110.

65. Chou, C. K., Bassen, H., Osepchuk, J., Balzano, Q., Petersen, R., Meltz, M., Cleveland, R., Lin, J.C. and Heynick, L. (1996). Radio frequency electromagnetic exposure: Tutorial review on experimental dosimetry. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, 17(3), 195-208.

66. Narayanan, S. N., Jetti, R., Kesari, K. K., Kumar, R. S., Nayak, S. B., and Bhat, P. G. (2019). Radiofrequency electromagnetic radiation-induced behavioral changes and their possible basis. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(30), 30693-30710.

67. Cohen-Adad, J. and Wald, L.L. (2014). *Array coils*, in *quantitative MRI of the spinal cord*. New York: Elsevier, 59-67.

68. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). (1998). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics*, 74(4), 494-522.

69. Pophof, B., Henschenmacher, B., Kattnig, D. R., Kuhne, J., Vian, A., and Ziegelberger, G. (2022). Biological effects of radiofrequency electromagnetic fields above 100 MHz on fauna and flora: workshop report. *Health Physics*, 124(1), 31.

70. Gabriel, C. (2000). The dielectric properties of tissues. In *Radio frequency radiation dosimetry and its relationship to the biological effects of electromagnetic fields*. Dordrecht: Springer Netherlands, 75-84.

71. Polk, C., and Postow, E. (Eds.). (1995). *Handbook of biological effects of electromagnetic fields (2 volume set)*. Boca Raton: CRC Press, 3-15.

72. Adair, R. K. (2002). Vibrational resonances in biological systems at microwave frequencies. *Biophysical Journal*, 82(3), 1147-1152.

73. Lin, J. C. (Ed.). (1994). *Advances in electromagnetic fields in living systems*. New York: Plenum Press, 17-88.

74. Hitchcock, R. T., and Patterson, R. M. (1995). *Radio-frequency and ELF electromagnetic energies: A handbook for health professionals*. New York: John Wiley & Sons, 53-65.

75. Schwan, H. P., and Foster, K. R. (1980). RF-field interactions with biological systems: electrical properties and biophysical mechanisms. *Proceedings of the IEEE*, 68(1), 104-113.

76. Fu, F., Xin, S. X., and Chen, W. (2014). Temperature-and frequency-dependent dielectric properties of biological tissues within the temperature and frequency ranges typically used for magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery. *International Journal of Hyperthermia*, 30(1), 56-65.

77. Martinez-Burdalo, M., Martin, A., Anguiano, M., and Villar, R. (2004). Comparison of FDTD-calculated specific absorption rate in adults and children when using a mobile phone at 900 and 1800 MHz. *Physics in Medicine & Biology*, 49(2), 345-354.

78. Christ, A., Gosselin, M. C., Christopoulou, M., Kühn, S., and Kuster, N. (2010). Age-dependent tissue-specific exposure of cell phone users. *Physics in Medicine & Biology*, 55(7), 1767-1783.

79. Bhargava, D., Leeprechanon, N., Rattanadecho, P., and Wessapan, T. (2019). Specific absorption rate and temperature elevation in the human head due to overexposure to mobile phone radiation with different usage patterns. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 130, 1178-1188.

80. Seyhan, N. (2010). Elektromanyetik kirlilik ve sağlığımız. *Noro-Psikyatri Arşivi*, 47(2), 158.

81. Akbari, A., Jelodar, G., and Nazifi, S. (2016). The proposed mechanisms of radio frequency waves (RFWs) on nervous system functions impairment. *Comparative Clinical Pathology*, 25(6), 1289-1301.

82. Foster, K. R., Ziskin, M. C., & Balzano, Q. (2021). Time-temperature Thresholds and Safety Factors for Thermal Hazards from Radiofrequency Energy above 6 GHz. *Health Physics*, 121(3), 234-247. https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001447

83. Challis, L. J. (2005). Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics*, 26(7), 98-106.

84. İnternet: National Center for Health Statistics. (2012). *Health, United States, 2012*. Report No. 2013-1232, US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Web: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148940/ adresinden 15 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

85. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). (1998). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics*, 74(4), 494-522.

86. Start, D. J. (1995, November). A review of the new CENELEC standard EN 50160. In *IEE colloquium on issues in power quality*. London: IET, 4/1-4/7.

87. İnternet: Council Recommendation on the limitation of exposure of the general public to electromagnetic fields (0 hz to 300 ghz). (1998, June 11). *Official Journal of the European Union* (No. 98/0166/CNS). Web: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:51998PC0268 adresinden 15 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

88. İnternet: Elektronik Haberleşme Cihazlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alan Şiddetinin Belirlenmesi ve Denetimi Hakkında Yönetmelik. (2001, 12/07) *T.C. ResmîGazete*,Sayı:24460Web:https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2001/07/20010712.htm adresinden 15 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

89. İnternet: Elektronik Haberleşme Cihazlarına Güvenlik Sertifikası Düzenlenmesine Ilişkin Yönetmelik. (2009, 16 Mayıs). *T.C. Resmî Gazete*, Sayı:27230. Web: https://resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/05/20090516-19.htm adresinden 15 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

90. İnternet: Elektronik Haberleşme Cihazlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alan Şiddetinin Uluslararası Standartlara Göre Maruziyet Limit Değerlerinin Belirlenmesi, Kontrolü ve Denetimi Hakkında Yönetmelik. (2011, 21 Nisan). *T.C. Resmî Gazete*, Sayı:27912. Web: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14927&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5 adresinden 15 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

91. İnternet: Elektronik Haberleşme Cihazlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alan Şiddeti Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. (2015, 12/02). *T.C. Resmî Gazete*, Sayı: 29265 Web: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/02/20150212-8.htm adresinden 15 Mart 2026 tarihinde alınmıştır.

92. Kim, J. H., Lee, J. K., Kim, H. G., Kim, K. B., and Kim, H. R. (2018). Possible effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on central nerve system. *Biomolecules & Therapeutics*, 27(3), 265.

93. Panagopoulos, D. J., Karabarbounis, A., and Margaritis, L. H. (2002). Mechanism for action of electromagnetic fields on cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 298(1), 95-102.

94. Nyberg, R., McCredden, J., and Hardell, L. (2024). The European Union assessments of radiofrequency radiation health risks–another hard nut to crack. *Reviews on Environmental Health*, 39(4), 707-719.

95. Prihoda, T. J. (2008). Genetic damage in mammalian somatic cells exposed to radiofrequency radiation: a meta-analysis of data from 63 publications (1990–2005). *Radiation Research*, 169(5), 561-574.

96. Carlberg, M., and Hardell, L. (2017). Evaluation of mobile phone and cordless phone use and glioma risk using the Bradford Hill viewpoints from 1965 on association or causation. *BioMed Research International*, 2017(1), 9218486.

97. de González, A. B., Masten, S. A., Bhatti, P., Fortner, R. T., Peters, S., Santonen, T., and Schubauer-Berigan, M. K. (2024). Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *The Lancet Oncology*, 25(5), 546-548.

98. Verschaeve, L. (2009). Genetic damage in subjects exposed to radiofrequency radiation. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 681(2-3), 259-270.

99. Obe, G. (2004). Controversial cytogenetic observations in mammalian somatic cells exposed to radiofrequency radiation. *Radiation Research*, 162(5), 481-496.

100. Brusick, D., Albertini, R., McRee, D., Peterson, D., Williams, G., Hanawalt, P., and Preston, J. (1998). Genotoxicity of radiofrequency radiation. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 32(1), 1-16.

101. Verschaeve, L., and Maes, A. (1998). Genetic, carcinogenic and teratogenic effects of radiofrequency fields. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 410(2), 141-165.

102. Juutilainen, J., Kumlin, T., and Naarala, J. (2006). Do extremely low frequency magnetic fields enhance the effects of environmental carcinogens? A meta-analysis of experimental studies. *International Journal of Radiation Biology*, 82(1), 1-12.

103. Frey, A. H. (1998). Headaches from cellular telephones: are they real and what are the implications?. *Environmental Health Perspectives*, 106(3), 101-103.

104. Hutter, H. P., Moshammer, H., Wallner, P., and Kundi, M. (2006). Subjective symptoms, sleeping problems, and cognitive performance in subjects living near mobile phone base stations. *Occupational and Environmental Medicine*, 63(5), 307-313.

105. Santini, R., Santini, P., Danze, J. M., Le Ruz, P., and Seigne, M. (2002). Enquête sur la santé de riverains de stations relais de téléphonie mobile: I/Incidences de la distance et du sexe. *Pathologie Biologie*, 50(6), 369-373.

106. Tattersall, J. E., Scott, I. R., Wood, S. J., Nettell, J. J., Bevir, M. K., Wang, Z., Somasiri, N.P., and Chen, X. (2001). Effects of low intensity radiofrequency electromagnetic fields on electrical activity in rat hippocampal slices. *Brain Research*, 904(1), 43-53.

107. Xu, S., Ning, W., Xu, Z., Zhou, S., Chiang, H., and Luo, J. (2006). Chronic exposure to GSM 1800-MHz microwaves reduces excitatory synaptic activity in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*, 398(3), 253-257.

108. Arendash, G. W., Sanchez-Ramos, J., Mori, T., Mamcarz, M., Lin, X., Runfeldt, M., and Cao, C. (2010). Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 191-210.

109. Schmid, M. R., Loughran, S. P., Regel, S. J., Murbach, M., Bratic Grunauer, A. L. E. K. S. A. N. D. R. A., Rusterholz, T., Kuster, N., and Achermann, P. (2012). Sleep EEG alterations: effects of different pulse-modulated radio frequency electromagnetic fields. *Journal of Sleep Research*, 21(1), 50-58.

110. Divan, H. A., Kheifets, L., Obel, C., and Olsen, J. (2008). Prenatal and postnatal exposure to cell phone use and behavioral problems in children. *Epidemiology*, 19(6), 94-95.

111. Hardell, L., and Carlberg, M. (2009). Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *International Journal of Oncology*, 35(1), 5-17.

112. Repacholi, M. H., Lerchl, A., Röösli, M., Sienkiewicz, Z., Auvinen, A., Breckenkamp, J., d'Inzeo, G., Elliott, P., Frei, P., Heinrich, S., Lagroye, I., Lahkola, A., McCormick, D. L., Thomas, S., and Vecchia, P. (2012). Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics*, 33(3), 187-206.

113. Banaceur, S., Banasr, S., Sakly, M., and Abdelmelek, H. (2013). Whole body exposure to 2.4 GHz WIFI signals: effects on cognitive impairment in adult triple transgenic mouse models of Alzheimer's disease (3xTg-AD). *Behavioural Brain Research*, 240, 197-201.

114. Cassel, J.C., Cosquer, B., Galani, R., and Kuster, N. (2004). Whole-body exposure to 2.45 GHz electromagnetic fields does not alter radial-maze performance in rats. *Behavioural Brain Research*, 155(1), 37-43.

115. Kumlin, T., Iivonen, H., Miettinen, P., Juvonen, A., van Groen, T., Puranen, L., Pitkäaho, R., Juutilainen, J., and Tanila, H. (2007). Mobile phone radiation and the developing brain: behavioral and morphological effects in juvenile rats. *Radiation Research*, 168(4), 471-479.

116. Reinhard, M., Hetzel, A., Krüger, S., Kretzer, S., Talazko, J., Ziyeh, S., Weber, J., and Els, T. (2006). Blood-brain barrier disruption by low-frequency ultrasound. *Stroke*, 37(6), 1546-1548.

117. Fritze, K., Sommer, C., Schmitz, B., Mies, G., Hossmann, K. A., Kiessling, M., and Wiessner, C. (1997). Effect of global system for mobile communication (GSM) microwave exposure on blood-brain barrier permeability in rat. *Acta Neuropathologica*, 94(5), 465-470.

118. Leszczynski, D., Joenväärä, S., Reivinen, J., and Kuokka, R. (2002). Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer-and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*, 70(2-3), 120-129.

119. Aubineau, P., and Töre, F. (2005). Head exposure to 900 MHz microwaves induces plasma protein extravasation in the rat brain and dura mater at non-thermal SAR levels. In *Monografie workshops: Influences of RF-and electromagnetic field interaction*. Köln: Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, 82-83.

120. Tang, J., Zhang, Y., Yang, L., Chen, Q., Tan, L., Zuo, S., Feng, H., Chen, Z., and Zhu, G. (2015). Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mkp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats. *Brain Research*, 1601, 92-101.

121. Schirmacher, A., Winters, S., Fischer, S., Goeke, J., Galla, H. J., Kullnick, U., Ringelstein, E. B., and Stögbauer, F. (2000). Electromagnetic fields (1.8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood–brain barrier in vitro. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, 21(5), 338-345.

122. Sırav, B. ve Seyhan, N. (2016). Effects of GSM modulated radio-frequency electromagnetic radiation on permeability of blood–brain barrier in male & female rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 75, 123-127.

123. Frey, A. H. (1994). On the nature of electromagnetic field interactions with biological systems. *The FASEB Journal*, 7(2), 272-281.

124. Lin, J. C., and Lin, M. F. (1982). Microwave hyperthermia-induced blood-brain barrier alterations. *Radiation Research*, 89(1), 77-87.

125. Neubauer, C., Phelan, A. M., Kues, H., and Lange, D. G. (1990). Microwave irradiation of rats at 2.45 GHz activates pinocytotic-like uptake of tracer by capillary endothelial cells of cerebral cortex. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, 11(4), 261-268.

126. Albert, E. N., and Kerns, J. M. (1981). Reversible microwave effects on the blood-brain barrier. *Brain Research*, 230(1-2), 153-164.

127. Moriyama, E., Salcman, M., and Broadwell, R. D. (1991). Blood-brain barrier alteration after microwave-induced hyperthermia is purely a thermal effect: I. Temperature and power measurements. *Surgical Neurology*, 35(3), 177-182.

128. Senturk, F., Cakmak, S., Kocum, I. C., Gumusderelioglu, M., and Ozturk, G. G. (2022). Effects of radiofrequency exposure on in vitro blood-brain barrier permeability in the presence of magnetic nanoparticles. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 597, 91-97.

129. Guyton, A. C., and Hall, J. E. (2001). *Tıbbi fizyoloji* (H. Çavuşoğlu, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 691-693.

130. Kandel, E. R. (2013). *Principles of neural science* (5th ed.). New York: McGraw-Hill, 1140-1158.

131. Öztaş, B. (1998). Cinsiyet ve beyin fonksiyonları. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 8(4), 192-196.

132. Kennedy, C., and Sokoloff, L. (1957). An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood. *The Journal of Clinical Investigation*, 36(7), 1130-1137.

133. Aral, B. S. (2008). *900 MHz ve 1800 MHz radyo frekans radyasyonun kan beyin bariyerine etkisi*. Doktora tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 51-55.

134. Broman, T., and Lindberg-Broman, A. M. (1945). An experimental study of disorders in the permeability of the cerebral vessels ("the blood-brain-barrier") produced by chemical and physico-chemical agents. *Acta Physiologica Scandinavica*, 10(2), 102-125.

135. Ehrlich, P. (1886). Ueber die methylenblaureaction der lebenden nervensubstanz. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 12(04), 49-52.

136. Sweeney, M. D., Zhao, Z., Montagne, A., Nelson, A. R., and Zlokovic, B. V. (2018). Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiological Reviews*, 99(1), 21-78.

137. İnternet: Gawdi, R., Shumway, K. R., and Emmady, P. D. (2023). *Physiology, blood brain barrier*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Web: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557721/ adresinden 20 Nisan 2026 tarihinde alınmıştır.

138. Abbott, N. J. (2002). Astrocyte–endothelial interactions and blood–brain barrier permeability. *Journal of Anatomy*, 200(5), 523-534.

139. Correale, J., and Villa, A. (2009). Cellular elements of the blood-brain barrier. *Neurochemical Research*, 34(12), 2067-2077.

140. Butt, A. M., Jones, H. C., and Abbott, N. J. (1990). Electrical resistance across the blood-brain barrier in anaesthetized rats: a developmental study. *The Journal of Physiology*, 429(1), 47-62.

141. Bendayan, R., Lee, G., and Bendayan, M. (2002). Functional expression and localization of P-glycoprotein at the blood brain barrier. *Microscopy Research and Technique*, 57(5), 365-380.

142. Cornford, E. M., and Hyman, S. (2005). Localization of brain endothelial luminal and abluminal transporters with immunogold electron microscopy. *NeuroRx*, 2(1), 27-43.

143. Sun, Q., Xu, X., Wang, T., Xu, Z., Lu, X., Li, X., and Chen, G. (2021). Neurovascular units and neural-glia networks in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to translation. *Translational Stroke Research*, 12(3), 447-460.

144. Ronaldson, P. T., and Davis, T. P. (2012). Blood-brain barrier integrity and glial support: mechanisms that can be targeted for novel therapeutic approaches in stroke. *Current Pharmaceutical Design*, 18(25), 3624-3644.

145. Förster, C., Silwedel, C., Golenhofen, N., Burek, M., Kietz, S., Mankertz, J., and Drenckhahn, D. (2005). Occludin as direct target for glucocorticoid-induced improvement of blood–brain barrier properties in a murine in vitro system. *The Journal of Physiology*, 565(2), 475-486. .

146. Nitta, T., Hata, M., Gotoh, S., Seo, Y., Sasaki, H., Hashimoto, N., Furuse, M., and Tsukita, S. (2003). Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5–deficient mice. *The Journal of Cell Biology*, 161(3), 653-660.

147. Haskins, J., Gu, L., Wittchen, E. S., Hibbard, J., and Stevenson, B. R. (1998). ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. *The Journal of Cell Biology*, 141(1), 199-208.

148. Joh, T., Yamamoto, K., Kagami, Y., Kakuda, H., Sato, T., Yamamoto, T., Takahashi, T., Ryuzo Ueda, R., Kaibuchi, K., and Seto, M. (1997). Chimeric MLL products with a Ras binding cytoplasmic protein AF6 involved in t (6; 11)(q27; q23) leukemia localize in the nucleus. *Oncogene*, 15(14), 1681-1687.

149. Nusrat, A., Turner, J., and Madara, J. (2000). Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *American Journal of Physiology*, 279(1), G851-G857.

150. Clough, G., and Michel, C. (1981). The role of vesicles in the transport of ferritin through frog endothelium. *The Journal of Physiology*, 315(1), 127-142.

151. Davson, H., and Segal, M. (1995). The proteins and other macromolecules of the CSF. In H. Davson, and M. B. Segal (Eds.), *Physiology of the CSF and of the blood-brain barrier*. Boca Raton: CRC Press, 573-606.

152. Lossinsky, A. S., and Shivers, R. (2004). Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. Review. *Histology and Histopathology*, 19(2), 535-564.

153. Takata, F., Nakagawa, S., Matsumoto, J., and Dohgu, S. (2021). Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 661838.

154. Gültürk, S., Imir, G., and Tuncer, E. (2007). The blood-brain barrier. *Journal of Clinical Practice & Research*, 29(2), 147.

155. Morita, K., Sasaki, H., Furuse, M., and Tsukita, S. (1999). Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. *The Journal of Cell Biology*, 147(1), 185-194.

156. Greene, C., Hanley, N., and Campbell, M. (2019). Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids and Barriers of the CNS*, 16(1), 3.

157. Bazzoni, G., and Dejana, E. (2004). Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiological Reviews*, 84(3), 869-901.

158. Tornavaca, O., Chia, M., Dufton, N., Almagro, L. O., Conway, D. E., Randi, A. M., Schwartz, M. A., Matter, K., and Balda, M. S. (2015). ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell–cell tension, angiogenesis, and barrier formation. *Journal of Cell Biology*, 208(6), 821-838.

159. Bhattacharya, A., Kaushik, D. K., Lozinski, B. M., and Yong, V. W. (2020). Beyond barrier functions: Roles of pericytes in homeostasis and regulation of neuroinflammation. *Journal of Neuroscience Research*, 98(12), 2390-2405.

160. Segarra, M., Aburto, M. R., and Acker-Palmer, A. (2021). Blood–brain barrier dynamics to maintain brain homeostasis. *Trends in Neurosciences*, 44(5), 393-405.

161. Fong, C. W. (2015). Permeability of the blood–brain barrier: molecular mechanism of transport of drugs and physiologically important compounds. *The Journal of Membrane Biology*, 248(4), 651-669.

162. Galea, I. (2021). The blood–brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(11), 2489-2501.

163. Sonar, S. A., and Lal, G. (2018). Blood–brain barrier and its function during inflammation and autoimmunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 103(5), 839-853.

164. Harilal, S., Jose, J., Parambi, D. G. T., Kumar, R., Unnikrishnan, M. K., Uddin, M. S., Mathew, G. E., Pratap, R., Marathakam, A., and Mathew, B. (2020). Revisiting the blood-brain barrier: A hard nut to crack in the transportation of drug molecules. *Brain Research Bulletin*, 160, 121-140.

165. Yang, X., Wang, Q., and Cao, E. (2020). Structure of the human cation–chloride cotransporter NKCC1 determined by single-particle electron cryo-microscopy. *Nature Communications*, 11(1), 1016.

166. Klatzo, I. (1983). Disturbances of the blood-brain barrier in cerebrovascular disorders. *Acta Neuropathologica*, 8, 81-88.

167. Joo, F. (1987). A unifying concept on the pathogenesis of brain oedemas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 13(3), 161-176.

168. Arthur, F. E., Shivers, R. R., and Bowman, P. D. (1987). Astrocyte-mediated induction of tight junctions in brain capillary endothelium: an efficient in vitro model. *Developmental Brain Research*, 36(1), 155-159.

169. Dehouck, M. P., Meresse, S., Delorme, P., Fruchart, J. C., and Cecchelli, R. (1990). An easier, reproducible, and mass-production method to study the blood–brain barrier in vitro. *Journal of Neurochemistry*, 54(5), 1798-1801.

170. Greig, N. (1989). Brain tumors and the blood-tumor barrier. *Implications of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, 2, 77-106.

171. Liu, H. M. (1988). Neovasculature and blood-brain barrier in ischemic brain infarct. *Acta Neuropathologica*, 75(4), 422-426.

172. Tsubaki, S., Brightman, M. W., Nakagawa H., Owens, E., and Blasberg, R. G. (1987). Local blood flow and vascular permeability of autonomic ganglion-transplants in the brain. *Brain Research*, 424(1), 71-83.

173. Sternberger, N. H., and Sternberger, L. A. (1987). Blood-brain barrier protein recognized by monoclonal antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(22), 8169-8173.

174. Pelz, J., Hartig, W., Weise, C., Hobohm, C., Schneider, D., Krueger, M., Kacza, J., and Michalski, D. (2013). Endothelial barrier antigenimmunoreactivity is conversely associated with blood-brain barrier dysfunction after embolic stroke in rats. *European Journal of Histochemistry: European Journal of Histochemistru*, 57(4), e38.

175. Greenwood, J. (1991). Mechanisms of blood-brain barrier breakdown. *Neuroradiology*, 33(2), 95-100.

176. Abbott, N. J. (2013). Blood–brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(3), 437-449.

177. Abbott, N. J., Patabendige, A. A., Dolman, D. E., Yusof, S. R., and Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13-25.

178. Ballabh, P., Braun, A., and Nedergaard, M. (2004). The blood–brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease*, 16(1), 1-13.

179. Banks, W. A. (2016). From blood–brain barrier to blood–brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(4), 275-292.

180. Pandit, R., Chen, L., and Götz, J. (2020). The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 165, 1-14.

181. Shaw, A. T., Yasothan, U., and Kirkpatrick, P. (2011). Crizotinib. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(12), 897-898.

182. Endicott, J. A., and Ling, V. (1989). The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annual Review of Biochemistry*, 58(1), 137-171.

183. Fromm, M. F. (2004). Importance of P-glycoprotein at blood–tissue barriers. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(8), 423-429.

184. Bahorun, T., Soobrattee, M. A., Luximon-Ramma, V., and Aruoma, O. I. (2006). Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*, 1(2), 25-41.

185. Pham-Huy, L. A., He, H., and Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science: IJBS*, 4(2), 89.

186. Machlin, L. J., and Bendich, A. (1988). Free radical tissue damage and the protective role of antioxidant nutrients. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1(6), 441-445.

187. Kunwar, A., and Priyadarsini, K. I. (2011). Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *Journal Medical Allied Science*, 1(2), 53-60.

188. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., and Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11-26.

189. Rao, P. S., Kalva, S., Yerramilli, A., and Mamidi, S. (2011). Free radicals and tissue damage: Role of antioxidants. *Free Radicals and Antioxidants*, 1(4), 2-7.

190. Turrens, J. F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of Physiology*, 552(2), 335-344.

191. Rodriguez, C., Mayo, J. C., Sainz, R. M., Antolín, I., Herrera, F., Martín, V., and Reiter, R. J. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*, 36(1), 1-9.

192. Klebanoff, S. J. (1980). Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Annals of Internal Medicine*, 93(3), 480-489.

193. Irshad, M., and Chaudhuri, P. S. (2002). Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian Journal of Experimental Biology*, 40(11), 1233-1239.

194. Aicardo, A., Martinez, D. M., Campolo, N., Bartesaghi, S., and Radi, R. (2016). Biochemistry of nitric oxide and peroxynitrite: sources, targets and biological implications. In R. J. Gelpi, A. Boveris, and J. J. Poderoso (Eds.), *Biochemistry of oxidative stress: Physiopathology and clinical aspects*. Champaign: Springer International Publishing, 49-77.

195. Bhattacharya, S. (2014). Reactive oxygen species and cellular defense system. In V. Rabi, U. Chand, and S. Yadav (Eds.), *Free radicals in human health and disease*. New Delhi: Springer India, 17-29.

196. Moylan, J. S., and Reid, M. B. (2007). Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 35(4), 411-429.

197. Mani, S. (2014). Production of reactive oxygen species and its implication in human diseases. In V. Rabi, U. Chand, and S. Yadav (Eds.), *Free radicals in human health and disease*. New Delhi: Springer India, 3-15.

198. Guyton, K. Z., and Kensler, T. W. (1993). Oxidative mechanisms in carcinogenesis. *British Medical Bulletin*, 49(3), 523-544.

199. Beckman, J. S., and Koppenol, W. H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 271(5), C1424-C1437.

200. Pacher, P., Beckman, J. S., and Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315-424.

201. Jacob, K. D., Hooten, N. N., Trzeciak, A. R., and Evans, M. K. (2013). Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 134(3-4), 139-157.

202. Harman, D. (1992). Free radical theory of aging. *Mutation Research/DNAging*, 275(3-6), 257-266.

203. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., and Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 757-772.

204. Chandrasekaran, A., Idelchik, M. D. P. S., and Melendez, J. A. (2017). Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biology*, 11, 91-102.

205. Reiter, R. J. (2001). Free radical-mediated molecular damage: mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 939(1), 200-215.

206. Jacob, R. A. (1995). The integrated antioxidant system. *Nutrition Research*, 15(5), 755-766.

207. Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C. J., and Valko, M. (2017). Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(7), 592-607.

208. Lehoux, S. (2006). Redox signalling in vascular responses to shear and stretch. *Cardiovascular Research*, 71(2), 269-279.

209. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84.

210. Cadenas, E. (1997). Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, 6(4), 391-397.

211. Sies, H. (1997). Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82(2), 291-295.

212. Halliwell, B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Research*, 31(4), 261-272.

213. Kane, A. B. (1995). Redefining cell death. *The American Journal of Pathology*, 146(1), 1-2.

214. Jer, K. (1972). Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer*, 26, 239-257.

215. Billig, H., Furuta, I., and Hsueh, A. J. (1993). Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinology*, 133(5), 2204-2212.

216. Hengartner, M. O. (2000). The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 407(6805), 770-776.

217. Bellamy, C. O., Malcolmson, R. D., Harrison, D. J., and Wyllie, A. H. (1995, February). Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. In *Seminars in cancer biology*. London: Academic Press, 3-16.

218. Ellis, R. E., Yuan, J., and Horvitz, H. R. (1991). Mechanisms and functions of cell death. *Annual Review of Cell Biology*, 7(1), 663-698.

219. Nagata, S. (1997). Apoptosis by death factor. *Cell*, 88(3), 355-365.

220. Gillies, L. A., and Kuwana, T. (2014). Apoptosis regulation at the mitochondrial outer membrane. *Journal of Cellular Biochemistry*, 115(4), 632-640.

221. Cory, S., and Adams, J. M. (2002). The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews Cancer*, 2(9), 647-656.

222. Adams, J. M., and Cory, S. (2001). Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family. *Trends in Biochemical Sciences*, *26*(1), 61-66.

223. Adrain, C., and Martin, S. J. (2001). The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends in Biochemical Sciences*, 26(6), 390-397.

224. Spierings, D. C., de Vries, E. G., Vellenga, E., van den Heuvel, F. A., Koornstra, J. J., Wesseling, J., and de Jong, S. (2004). Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 52(6), 821-831.

225. Qian, S., Wei, Z., Yang, W., Huang, J., Yang, Y., and Wang, J. (2022). The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 12, 985363.

226. Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.

227. Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.

228. Harma, M., and Erel, O. (2003). Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Medical Weekly*, 133(4142), 563-566.

229. Yumru, M., Savas, H. A., Kalenderoglu, A., Bulut, M., Celik, H. ve Erel, O. (2009). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(6), 1070-1074.

230. Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E. ve Selek, S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International Journal of Cardiology*, 100(1), 61-64.

231. İnternet: Dassault Systèmes. (t.y.). *CST Studio Suite V. 2019*. Web: https://www.cst.com/ adresinden 28 Nisan 2026 tarihinde alınmıştır.

232. Gökçek-Saraç, Ç., Akçay, G., Karakurt, S., Ateş, K., Özen, Ş. ve Derin, N. (2021). Possible effects of different doses of 2.1 GHz electromagnetic radiation on learning, and hippocampal levels of cholinergic biomarkers in Wistar rats. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 40(1), 179-190.

233. Weiland, T. (1977). A discretization model for the solution of Maxwell's equations for six-component fields. *Archiv Elektronik und Uebertragungstechnik*, 31, 116-120.

234. Oruç, S., Günay, S., Sirav Aral, B., Erden, Y., Özkut, M. M., Ateş, K., Özdemir, E. ve Eraslan, E. (2025). Combined effects of agomelatine and 2600 MHz radiofrequency field on inflammation induced by chronic lipopolysaccharide administration. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 44(4), 520-529.

235. İnternet: Hasgall, P. A., Di Gennaro, F., Baumgartner, C., Neufeld, E., Lloyd, B., Gosselin, M. C., and Kuster, N. (2018). IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues, version 4.0. Web: https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties adresinden 30 Nisan 2026 tarihinde alınmıştır.

236. Abdilla, L., Sammut, C., and Mangion, L. Z. (2013). Dielectric properties of muscle and liver from 500 MHz–40 GHz. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 32(2), 244-252.

237. Oruç, S., Aral, B. S., Eraslan, E., Erden, Y., Özkut, M. M., Göçmen, A. Y., Ateş, K. ve Özen, Ş. (2026). Synergistic effects of 2600 MHz radiofrequency exposure and indomethacin on oxidative stress and gastric mucosal injury in rats. *Bratislava Medical Journal*, 127(1), 139-147.

238. Alkis, M. E., Akdag, M. Z. ve Dasdag, S. (2021). Effects of low-intensity Microwave Radiation on Oxidant-antioxidant Parameters and DNA Damage in the Liver of rats. *Bioelectromagnetics*, 42(1), 76-85.

239. Özen, Ş., Helhel, S. ve Cerezci, O. (2008). Heat analysis of biological tissue exposed to microwave by using thermal wave model of bio-heat transfer (TWMBT). *Burns*, 34(1), 45-49.

240. Özevci, G., Ceyhan, B., ve Atakır, K. (2021). Artan cep telefonu kullanımının insan sağlığı üzerine etkileri. *Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi*, 4(2), 80-93.

241. Çakır, F. S., Aytekin, A. ve Tüminçin, F. (2018). Nesnelerin interneti ve giyilebilir teknolojiler. *Sosyal Araştırmalar ve Davranış Bilimleri Dergisi*, 4(5), 84-95.

242. Selim, M. S., Matani, B. R., Henry-Ojo, H. O., Narayanan, S. P., and Somanath, P. R. (2025). Claudin 5 across the vascular landscape: from blood–tissue barrier regulation to disease mechanisms. *Cells*, 14(17), 1346.

243. Salford, L. G., Brun, A. E., Eberhardt, J. L., Malmgren, L., and Persson, B. R. (2003). Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environmental Health Perspectives*, 881-883.

244. Abbott, N. J., Rönnbäck, L., and Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 41-53.

245. Poulletier de Gannes, F., Masuda, H., Billaudel, B., Poque-Haro, E., Hurtier, A., Lévêque, P., Ruffié, G., Taxile, M., Veyret, B., and Lagroye, I. (2017). Effects of GSM and UMTS mobile telephony signals on neuron degeneration and blood-brain barrier permeation in the rat brain. *Scientific Reports*, 7(1), 15496.

246. Nittby, H., Brun, A., Eberhardt, J., Malmgren, L., Persson, B. R., and Salford, L. G. (2009). Increased blood–brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology*, 16(2-3), 103-112.

247. Ulusoy, A., Asci, H., Taner, R., Tepebasi, M. Y., Ilhan, I., Karabacak, P., Comlekci, S. ve Ozmen, O. (2025). Acute exposure to 27.12 MHz radiofrequency electromagnetic field disrupts blood-brain barrier integrity via eNOS activation and occludin down-regulation. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 28(12), 1691.

248. Qiu, L. B., Ding, G. R., Zhang, Y. M., Zhou, Y., Wang, X. W., Li, K. C., Xu, S.L., Tan, J., Zhou, J.X., and Guo, G. Z. (2009). Effects of electromagnetic pulse on blood-brain barrier permeability and tight junction proteins in rats. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 27(9), 539-543.

249. Cheng, Q., Yu, G., Wang, G., and Bai, Z. M. (2021). Exposure of the scrotum to 4G cellphone radiofrequency electromagnetic radiation affects the spermatogenesis and blood-testis barrier of adult male rats. *Zhonghua Nan Ke Xue=National Journal of Andrology*, 27(8), 680-684.

250. Gao, M., Peng, H., Hou, Y., Wang, X., Li, J., Qi, H., Kuang, F., and Zhang, J. (2024). Electromagnetic pulse induced blood-brain barrier breakdown through tight junction opening in rats. *Bioelectromagnetics*, 45(3), 130-138.

251. Calabrese, E. J. (2008). Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(7), 1451-1474.

252. Gevrek, F. (2018). Histopathological, immunohistochemical, and stereological analysis of the effect of Ginkgo biloba (Egb761) on the hippocampus of rats exposed to long-term cellphone radiation. *Histol Histopathol*, 33(5), 463-473.

253. Ghatei, N., Nabavi, A. S., Toosi, M. H. B., Azimian, H., Homayoun, M., Targhi, R. G., and Haghir, H. (2017). Evaluation of bax, bcl-2, p21 and p53 genes expression variations on cerebellum of BALB/c mice before and after birth under mobile phone radiation exposure. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(9), 1037.

254. Manful, C. F., Fordjour, E., Subramaniam, D., Sey, A. A., Abbey, L., and Thomas, R. (2025). Antioxidants and reactive oxygen species: shaping human health and disease outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 7520.

255. Chandimali, N., Bak, S. G., Park, E. H., Lim, H. J., Won, Y. S., Kim, E. K., Park, S. I., and Lee, S. J. (2025). Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: A review. *Cell Death Discovery*, 11(1), 19.

256. Rauf, A., Khalil, A. A., Awadallah, S., Khan, S. A., Abu-Izneid, T., Kamran, M., Hemeg, H. A., Mubarak, M. S., Khalid, A., and Wilairatana, P. (2024). Reactive oxygen species in biological systems: Pathways, associated diseases, and potential inhibitors—A review. *Food Science & Nutrition*, 12(2), 675-693.

257. Meyer, F., Bitsch, A., Forman, H. J., Fragoulis, A., Ghezzi, P., Henschenmacher, B., Kellner, R., Kuhne, J., Ludwig, T., Sachno, D., Schmid, G., Tsaioun, K.,, Verbeek, J., and Wright, R. (2024). The effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on biomarkers of oxidative stress in vivo and in vitro: A systematic review of experimental studies. *Environment International*, 194, 108940.

258. Jeong, Y. J., Son, Y., Han, N. K., Choi, H. D., Pack, J. K., Kim, N., Lee, Y. S., and Lee, H. J. (2018). Impact of long-term RF-EMF on oxidative stress and neuroinflammation in aging brains of C57BL/6 mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 2103.

259. Cao, H., Qin, F., Liu, X., Wang, J., Cao, Y., Tong, J., and Zhao, H. (2015). Circadian rhythmicity of antioxidant markers in rats exposed to 1.8 GHz radiofrequency fields. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(2), 2071-2087.

260. Çelik, Ö., Kahya, M. C. ve Nazıroğlu, M. (2016). Oxidative stress of brain and liver is increased by Wi-Fi (2.45 GHz) exposure of rats during pregnancy and the development of newborns. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 75, 134-139.

261. Sharma, A., Shrivastava, S., and Shukla, S. (2021). Oxidative damage in the liver and brain of the rats exposed to frequency-dependent radiofrequency electromagnetic exposure: biochemical and histopathological evidence. *Free Radical Research*, 55(5), 535-546.

262. Yavaş, M. C., Yegin, K., Oruç, S., Delen, K., and Sirav, B. (2021). Analysis of thiol/disulphide homeostasis and oxidant-antioxidant status as a result of exposure to radio-frequency electromagnetic fields. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 40(1), 84-91.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.12.2024-E.1127431

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-66332047-604.01-1127431 27.12.2024
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Bahriye SIRAV ARAL
Biyofizik Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Bahriye SIRAV ARAL, Nurhan ÖZDEMİR, Cemile Merve SEYMEN, Burak KAYABAŞI, Sinem ORUÇ, Sibel DİNÇER ve Gül Bayramiye ÖZMEN'den oluşan, G.Ü.ET-24.127 kod numaralı ve ***"3200 MHz Radyo-frekans Alanların Ratlarda Beyin Dokusuna Etkileri"*** başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-24.127 and entitled ***"Effects of 3200 MHz Radio-frequency Fields on Brain Tissue of Rats"*** is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Commitee regulations.

With my best regards.

Hayvan Türü : Sıçan Wistar Albino
Hayvan Sayısı : 34

Prof. Dr. Mustafa ARSLAN
Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :BSMML8RUM2 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr
Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.12.2024-E.1127431

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 20/12/2024	TOPLANTI SAYISI : 12
ADI-SOYADI	**İMZA**
Prof.Dr.Mustafa ARSLAN (Başkan)	
Prof.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Prof.Dr.İpek SÜNTAR	
Prof.Dr.Serkan YAVUZ	
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER	
Prof.Dr.Fatma Gökçe APAYDIN	
Prof.Dr.Elvan ANADOL	
Doç.Dr.Yeliz KILINÇ	
Doç.Dr.Zeliha Aycan ÖZDEMİRKAN	
Doç.Dr. Duygu AĞAGÜNDÜZ	
Doç.Dr. Abdullah ÖZER	
Doç.Dr. Sühan GÜRBÜZ	
Dr.Öğr.Üyesi Şevki Mustafa DEMİRÖZ	
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep YIĞMAN	
Dr.Öğr.Üyesi Nur Banu BAL	
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM	
Öğr.Gör.Dr. Beyza AYDOĞAN	
Vet.Hek.Burcu AVCI	
Osman İÇ	

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı	: ÖZDEMİR, Nurhan
Uyruğu	:
Doğum tarihi ve yeri	:
Medeni hali	:
e-mail	:
Telefon	:

Eğitim Derecesi	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet Tarihi**
Doktora	Gazi Üniversitesi /Biyofizik Ana Bilim Dalı	Devam ediyor
Yüksek lisans	Karabük Üniversitesi / Fizik Bölümü Ana Bilim Dalı	2019
Lisans	Ankara Üniversitesi / Fizik Bölümü	2007

İş Deneyimi

Yıl	**Yer**	**Görev**
2019-Devam ediyor	Ankara Medipol Üniversitesi	Öğretim Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

-



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

