



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**İNDOMETHAZİN İLE ÜLSER OLUŞTURULAN
SIÇANLARA 2100 VE 2600 MHz RADYOFREKANS
RADYASYON UYGULAMALARININ ETKİLERİ**

SİNEM ORUÇ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

OCAK 2023



**İNDOMETHAZİN İLE ÜLSER OLUŞTURULAN SIÇANLARA 2100 VE
2600 MHz RADYOFREKANS RADYASYON UYGULAMALARININ
ETKİLERİ**

Sinem ORUÇ

**DOKTORA TEZİ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2023

ETİK BEYAN

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

- 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 çalışmada 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.

Sinem ORUÇ

16.01.2023

İNDOMETHAZİN İLE ÜLSER OLUŞTURULAN SIÇANLARA 2100 VE 2600 MHz RADYOFREKANS RADYASYON UYGULAMALARININ ETKİLERİ

(Doktora Tezi)

Sinem ORUÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2023

ÖZET

Son yıllardaki teknolojik gelişmelerin sonucu olarak kullanımı ve kullanım alanı yaygınlaşan cep telefonları radyofrekans alanların insan hayatında yer alan en önemli kaynağıdır. Özellikle pandemi döneminde cep telefonları hem iş hayatında hem de sosyal hayatta sadece iletişim amacıyla değil eğitim, alışveriş, spor, sağlık vb. tüm günlük ihtiyaçlarımızın karşılanması için giderek artan bir şekilde kullanılmıştır ve insanların günlük alışkanlıklarını değiştirmiştir. Gastrik ülser dünya genelinde çok fazla insanı etkileyen mide ve bağırsak mukozasının tahribatı olarak tanımlanmakta, koruyucu ve tahrip edici faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşmaktadır. İndometazin ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), asit salgılamasında ve pepsin aktivitesinde artışa, mukus sekresyonu ve bikarbonat salgılamasında azalmaya neden olurken, lipid peroksidasyonunda artışa ve gastrik mukozada serbest oksijen radikali oluşumuna neden olarak ülseri tetiklemektedir. Bu klinik durum, yüksek morbidite, mortalite ve ekonomik kayıp nedeniyle dünya çapında sağlık sorunlarından en öne çıkan sorun olarak yer almaktadır. Bu tez çalışmasının amacı hastalara en sık reçete edilen NSAİİ'lerden biri olan indometazin (IND) ile birlikte 2100 MHz ve 2600 MHz Radyo Frekans Alan (RFA) maruziyetinin mide dokusu üzerinde etkilerini incelemektir. Çalışmada erkek wistar albino sıçan kullanıldı ve bu denekler toplam 56 adet olacak şekilde 7 gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol, taklit (sham), IND, 2100 MHz, 2600 MHz, IND+2100 MHz ve IND+2600 MHz gruplarıdır. Dokular biyokimyasal, histolojik ve moleküler olarak incelendi. Analizler için IBM SPSS Statistics v20.0 programı kullanıldı. IND ile birlikte RFA maruziyeti mide dokusunda oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümünü önemli bir şekilde arttırdı ($p<0.05$). IND+RFA gruplarında dikkat çekici şekilde 2600 MHz uygulaması 2100 MHz'den daha güçlü şekilde oksidatif hasarı artırdı. Özellikle IND+2600 MHz grubunda HSP-70 ve apoptotik hücre sayıları ciddi şekilde arttı ($p<0.05$). Bu çalışma RFA maruziyetinin mide hasarı üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu ve özellikle kronik NSAİİ kullanan hastaların cep telefonu kullanımına dikkat etmesi gerektiğine vurgu yapmaktadır. Aynı zamanda RFA'nın mide dokusu üzerindeki potansiyel zararlı etkilerini ortaya koyacak yeni araştırmaların etki mekanizmalarının gösterilmesine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bilim Kodu : 1008

Anahtar Kelimeler : Radyofrekans Alan, Mide dokusu, Ülser, İndometazin, HSP 70, Oksidatif Stres, Apoptozis

Sayfa Adedi : 120

Danışman : Prof. Dr. Bahriye SIRAV ARAL

EFFECTS OF 2100 AND 2600 MHZ RADIOFREQUENCY RADIATION ON ULCER INDUCED BY INDOMETHACIN IN RATS

(Ph. D. Thesis)

Sinem ORUÇ

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

January 2023

ABSTRACT

As a result of technological developments in recent years, mobile phones are the most important source of radiofrequency fields in human life. Especially during the pandemic period, mobile phones are used not only for communication purposes but also for applications of education, shopping, sports, health, etc. both in business life and social life. It has been increasingly used to meet all our daily needs and has changed people's daily habits. Gastric ulcer is defined as the destruction of the gastric and intestinal mucosa, which affects many people around the world, and occurs as a result of the disruption of the balance between protective and destructive factors. Indomethacin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cause an increase in acid secretion and pepsin activity, a decrease in mucus secretion and bicarbonate secretion, and an increase in lipid peroxidation and formation of free oxygen radicals in the gastric mucosa, triggering ulcers. This clinical situation is among the most prominent health problems worldwide due to its high morbidity, mortality and economic loss. The aim of this study is to examine the effects of 2100 MHz and 2600 MHz Radio Frequency Field (RFF) exposure on gastric tissue, together with indomethacin (IND), one of the most commonly prescribed NSAID drugs for patients. Male Wistar albino rats were used in the study and 56 rats were divided into 7 groups. Groups are control, sham, IND, 2100 MHz, 2600 MHz, IND+2100 MHz, and IND+2600 MHz. Tissues were examined biochemically, histologically, and molecularly. RFA exposure together with IND significantly increased oxidative stress, inflammation and cell death in gastric tissue ($p<0.05$). In IND+RFF groups, 2600 MHz application significantly increased oxidative damage stronger than 2100 MHz. Especially, in the IND+2600 MHz group, the number of HSP-70 and apoptotic cells increased significantly ($p<0.05$). This study emphasizes that RFF exposure has a significant effect on stomach damage and that patients using chronic NSAIDs should pay attention to mobile phone use. At the same time, it shows that new studies that will reveal the potential harmful effects of RFA on stomach tissue and RFF-stomach interaction mechanism should be investigated.

Science Code: 1008

Key Words : Radiofrequency Radiation, Stomach Tissue, Ulcer, Indomethacin, HSP 70, Apoptosis, Oxidative stress

Page Number: 120

Supervisor : Prof. Dr. Bahriye SIRAV ARAL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince hem engin mesleki bilgilerini ve tecrübelerini hem de hayat tecrübelerini benimle paylaşan, öğrencisi olmaktan ve birlikte çalışmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Bahriye SIRAV ARAL'a, Doktora eğitimimin her anında desteğini esirgemedi yanımda olan, fikirlerinden, bilim insanı kişiliğinden ve insaniyetinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Gökür GÜLER ÖZTÜRK'e,

Akademik hayatım boyunca sadece mesleki alanda değil her alanda bana öncülük eden, mesleğe bakış açımı değiştiren, çalışmayı yapmama ilham olan, oluşmasından tamamlanmasına kadar her aşamasında bana bütün yardımseverliğiyle zorlu maratonda her daim yanı başımda duran, benden desteğini bir an olsun esirgemeyen en iyi arkadaşım Doç. Dr. Ersen ERASLAN'a, Tez çalışmamın tamamlanmasında gösterdikleri desteklerden ötürü Doç. Dr. Yavuz ERDEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Mahmud Mustafa ÖZKUT'a, Prof. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN'e, Prof. Dr. Şükrü ÖZEN'e, Arş. Gör. Kayhan ATEŞ'e,

Deney sürecindeki yardımları için veteriner hekim Şeyda DİKER'e ve veteriner hekim Elvan ANADOL'a, tüm Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi personeline ve bilim için feda edilmiş olan deney hayvanlarına, elektrik alan ölçümlerinin yapılmasında Gazi İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne,

Bu çalışma 01/2020-13 kodlu bilimsel araştırma projesince desteklenmiştir. Projeyi destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Hayatımın her anında yanımda olan, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim, aldığım kararları her zaman destekleyen, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, evladı olmaktan her zaman gurur duyduğum annem Serap ORUÇ'a, tüm hayatım boyunca sadece kardeş değil benim en iyi arkadaşım olan ve bu hayattaki en büyük destekçim olup sevgisini hep yanı başımda hissettiğim en büyük şansım, meslektaşım ve kardeşim Öğr. Gör. Mehmet Sinan ORUÇ'a ve tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Elektromanyetik Alanlar	5
2.2. Elektromanyetik Spektrum.....	7
2.2.1. İyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik alanlar.....	8
2.2.2. İyonlaştırıcı elektromanyetik alanlar.....	11
2.3. Yakın – Uzak Alan.....	13
2.4. Radyofrekans Alanları Etkileyen Faktörler ve Biyolojik Etkileri.....	14
2.5. Frekans	15
2.6. Güç Yoğunluğu	17
2.7. Özgül Soğurma Oranı	17
2.8. Mobil İletişim Sistemleri.....	19
2.9. Radyofrekans Alanlarla İlgili Standartlar	20
2.10. Mide Ülseri.....	21
2.11. Prostaglandin Üretimi	22
2.12. Siklooksijenazlar	24
2.13. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar.....	24

	Sayfa
2.14. İndometazin.....	25
2.15. Asetilkolin Reseptörü.....	26
2.16. Kolesistokin B Reseptörü.....	27
2.17. Histamin 2 Reseptörü.....	28
2.18. Nükleer Faktör kappa B	28
2.19. Oksidatif Stres	29
2.20. Isı Şok Proteinleri.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	33
3.2. Deney Hayvan Grupları	33
3.3. Radyofrekans Alan Maruziyeti	34
3.4. Biyokimyasal Analizler.....	35
3.5. Hematoksilen-Eosin ve İmmünohistokimyasal Boyama	36
3.6. Western-blot Analizleri	37
3.7. İstatistiksel Metod	38
4. BULGULAR	39
4.1. SAR Hesaplamaları	39
4.2. Biyokimyasal Sonuçlar	41
4.2.1. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) sonuçları	41
4.2.2. İnterlökin 1 beta (IL-1 β) sonuçları.....	43
4.2.3. İnterlökin 4 (IL-4) sonuçları	45
4.2.4. İnterlökin 6 (IL-6) sonuçları	47
4.2.5. Total antioksidan kapasite (TAS) sonuçları.....	49
4.2.6. Total oksidan kapasite (TOS) sonuçları.....	51
4.2.7. Oksidatif stres indeksi (OSI) sonuçları	53
4.2.8. Malondialdehit (MDA) sonuçları.....	55

	Sayfa
4.2.9. Süperoksit dismütaz (SOD) sonuçları.....	57
4.2.10. Katalaz (CAT) sonuçları	59
4.2.11. Glutasyon (GSH) sonuçları	61
4.2.12. Glutasyon peroksidaz (GPx) sonuçları	63
4.2.13. Glutasyon disülfid (GSSG) sonuçları	65
4.3. Western-blot Sonuçları.....	67
4.3.1. PGE2 protein düzeyleri	67
4.3.2. COX1 protein düzeyleri	67
4.3.3. COX2 protein düzeyleri	67
4.3.4. p-NF-κB protein düzeyleri	67
4.3.5. Na ⁺ /K ⁺ ATPaz protein düzeyleri.....	68
4.3.6. H ⁺ /K ⁺ ATPaz protein düzeyleri.....	68
4.3.7. AChR protein düzeyleri	68
4.3.8. CCkBR protein düzeyleri.....	68
4.3.9. H2R protein düzeyleri	69
4.4. Histoloji Sonuçları	71
4.4.1. Hematoksilen eosin boyama sonuçları.....	71
4.4.2. HSP-70 immünohistokimyasal boyama sonuçları	73
4.4.3. Tunel boyama sonuçları	75
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	85
EKLER.....	113
Ek-1. Etik Kurul Onayı	114
Ek-1 (devam). Etik Kurul Onayı.....	115
ÖZGEÇMİŞ	116

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4. 1. 2100 ve 2600 MHz frekanslarında (W/kg) midenin SAR değerleri.....	40
Çizelge 4. 2. Sıçan mide homejenatlarından TNF- α değerleri	41
Çizelge 4. 3. Sıçan mide homejenatlarından IL-1 β değerleri	43
Çizelge 4. 4. Sıçan mide homejenatlarından IL-4 değerleri	45
Çizelge 4. 5. Sıçan mide homejenatlarından IL-6 değerleri	47
Çizelge 4. 6. Sıçan mide homejenatlarından TAS değerleri.....	49
Çizelge 4. 7. Sıçan mide homejenatlarından TOS değerleri.....	51
Çizelge 4. 8. Sıçan mide homejenatlarından OSI değerleri.	53
Çizelge 4. 9. Sıçan mide homejenatlarından MDA değerleri	55
Çizelge 4. 10. Sıçan mide homejenatlarından SOD değerleri	57
Çizelge 4. 11. Sıçan mide homejenatlarından CAT değerleri	59
Çizelge 4. 12. Sıçan mide homejenatlarından GSH değerleri	61
Çizelge 4. 13. Sıçan mide homejenatlarından GPx değerleri	63
Çizelge 4. 14. Sıçan mide homejenatlarından GSSG değerleri	65

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2. 1. Elektromanyetik dalga yayılımı.....	5
Şekil 2. 2. Elektromanyetik spektrum.....	8
Şekil 2. 3. Yakın ve uzak alan bölgeleri	13
Şekil 2. 4. Frekans.....	16
Şekil 2. 5 İndometazinin kimyasal yapısı.	26
Şekil 2. 6. Gastrik asit üretimi ve sekresyonu özetlenmiştir.....	27
Şekil 4. 1. 2100 MHz (a) ve 2600 MHz (b) frekanslarında 1 g ve 10 g için SAR dağılımları	40
Şekil 4. 2. Sıçan mide homejanatlarında TNF- α düzeyleri.	42
Şekil 4. 3. Sıçan mide homejanatlarında IL-1 β düzeyleri.....	44
Şekil 4. 4. Sıçan mide homejanatlarında IL-4 düzeyleri.....	46
Şekil 4. 5. Sıçan mide homejanatlarında IL-6 düzeyleri.....	48
Şekil 4. 6. Sıçan mide homejanatlarında TAS düzeyleri.	50
Şekil 4. 7. Sıçan mide homejanatlarında TOS düzeyleri.	52
Şekil 4. 8. Sıçan mide homejanatlarında OSI düzeyleri.	54
Şekil 4. 9. Sıçan mide homejanatlarında MDA düzeyleri..	56
Şekil 4. 10. Sıçan mide homejanatlarında SOD düzeyleri.....	58
Şekil 4. 11. Sıçan mide homejanatlarında CAT düzeyleri.....	60
Şekil 4. 12. Sıçan mide homejanatlarında GSH düzeyleri.....	62
Şekil 4. 13. Sıçan mide homejanatlarında GPx düzeyleri.....	64
Şekil 4. 14. Sıçan mide homejanatlarında GSSG düzeyleri.....	66
Şekil 4. 15. Jel görüntüleri ve protein analizleri.	70
Şekil 4. 16. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde H&E boyamasının skorlaması..	72
Şekil 4. 17. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde HSP-70 immünreaktivitesinin skorlaması.	74

Şekil**Sayfa**

Şekil 4. 18. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde TUNEL pozitif hücre sayılarının skorlaması.....	76
--	----



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3. 1. Sinyal jeneratörü açık konumda RFA maruziyet sistemi	35
Resim 3. 2. RF sinyal jeneratörü.....	35
Resim 4. 1. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde H&E boyama görüntüleri.....	71
Resim 4. 2. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde HSP-70 immünohistokimyasal boyama görüntüleri.	73
Resim 4. 3. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde TUNEL boyama görüntüleri..	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
μ	Manyetik geçirgenlik
μm	Mikrometre
$^{\circ}\text{C}$	Derece celsius
c	Işık Hızı (3×10^8 m/s)
eV	Elektron volt
G	Gram
h	Planck sabiti
kDa	Kilodalton
Kg	Kilogram
Mg	Miligram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
q	Elektrik yükü (1.602177×10^{-19} C)
S	Saniye
V/m	Volt/metre
λ	Dalga Boyu
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
ρ	Doku yoğunluğu
σ	Dokunun elektriksel iletkenliği

Kısaltmalar	Açıklama
AchR	Asetilkolin reseptörleri
CAT	Katalaz
CCKBR	Gastrin kolesistokinon B reseptörleri
COX	Siklooksijenaz
DMSO	Dimetil sülfoksit
C	Coulomb
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Elektrik alan
ELF	Oldukça Düşük Frekanslı
EMA	Elektromanyetik Alan
F	Elektrik kuvvet
f	Frekans
FCC	Amerika Federal İletişim Komisyonu
G	Nesil
G	Gauss
GHz	Gigahertz
GSH	Glutasyon
GSM	Küresel Mobil İletişim Sistemi
GSSG	Glutasyon disülfid
H	Manyetik alan
H⁺/K⁺ ATPaz pompası	Hidrojen/Potasyum ATPaz pompası
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
ICNIRP	Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu
IEEE	Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü
IL	İnterlökin
IND	İndomethazin
IR	Kızılötesi
MDA	Malondialdehid
MHz	Megahertz
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kısaltmalar	Açıklama
MW	Mikrodalga
Na⁺/K⁺ ATPaz pompası	Sodyum/Potasyum ATPaz pompası
NSAİİ	Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
OSI	Oksidatif stres indeksi
PG	Prostaglandin
RFA	Radyo Frekans Alan
ROT	Reaktif oksijen türleri
S	Güç yoğunluğu
SAR	Özgül Soğurma Oranı
SOD	Süperoksit dismutaz
T	Tesla
TAS	Total Antioksidan Kapasite
TNF-α	Tümör nekrozis faktör
TOS	Total Oksidan Kapasite
UV	Ultraviyole

1. GİRİŞ

Farklı ortamlarda yaşamlarını sürdüren canlılar ve özellikle de insanlar, doğal elektromanyetik alan (EMA)'lara maruz kalmakla beraber, ev ve iş yerlerindeki cihazlar, tıbbi teşhis ve tedavi ekipmanları, yüksek gerilim hatları, radarlar, baz istasyonları, kişisel bilgisayarlar, TV ve radyo transformatörleri, mesleki ekipmanlar tarafından üretilen EMA'lar [1-4], mobil iletişim aygıtları ve hatta giyilebilir teknolojiler ile birlikte giderek daha fazla radyasyona maruz kalmaktadır [5].

Küresel nüfusun yaklaşık % 95'i bir hücresel ağ tarafından kapsanan alanda yaşamaktadır [6]. Cep telefonu kullanımı başta sözlü ve yazılı iletişim olmak üzere bir bilgisayar gibi farklı işlemler yapabilme yeteneğinden dolayı son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır [7] ve nüfusun üçte ikisinden fazlası cep telefonu kullanıcısı olarak kabul edilmektedir [8, 9]. Cep telefonlarının giderek artan kullanımı ve artan sayıda ilişkili baz istasyonu, iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik radyasyonun yaygın kaynağı haline gelmiştir [10]. Cep telefonları, bilgi aktarmak için radyo frekans alan (RFA) alır ve yayar. Bu nedenle bu enerji biçimine günümüzde maruz kalmamak neredeyse imkansızdır [11, 12]. Teknolojik gelişmelerle birlikte farklı doz ve frekansta RF alanlar, canlı organizmalar üzerinde daha farklı biyolojik ve sağlık etkilerine neden olabilirler [13]. RFA frekansları 30 kHz ile 300 GHz arasında tanımlanabilir [14]. Cep telefonlarının çalışma frekansları 800-3500 MHz frekans aralığındadır [15]. 3. nesil (3rd Generation - 3G) cep telefonları 2100 MHz radyo frekansında çalışırken, 4. nesil (4th generation - 4G) cep telefonları 2600 MHz frekans bant genişliği verebilen hepsinde çalışmaktadır [16]. 4G teknolojileri, 2. veya 3. nesil cep telefonlarından daha fazla bant genişliği kullanır bu ise daha yüksek frekanslı radyasyona maruz kalma anlamına gelmektedir [17]. Radyasyon enerjisi iyonlaştırıcı radyasyon ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak sınıflandırılabilir [18]. Cep telefonları iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik radyasyon şeklinde RFA yayar [19].

EMA'lar halk sağlığı için risk oluşturmaktadır ve EMA'nın yoğunluğu ve süresi ile ilişkili farklı biyolojik etkilere neden olabilir [20]. EMA'lar, güç yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak normal hücre döngüsünü etkileyebilir ve hücrelerde morfolojik, fizyolojik veya davranışsal değişikliklere yol açabilir [21, 22]. Çok sayıda araştırma sonucu, bu enerji

formunun biyolojik sistemler üzerinde zararlı etkiler ortaya çıkarabileceğini düşündürmektedir [7, 23-27]. RFA'ya maruz kalmanın sonucu olarak, reaktif oksijen türlerinin (ROT) ve oksidatif stres seviyelerinin arttığını aynı zamanda dokuların antioksidan savunma mekanizmasını değiştirerek biyolojik sistemlerde ciddi etkilere neden olduğu ifade edilmiştir [28, 29]. Elektromanyetik dalgalara sürekli maruz kalınması sonucunda DNA'da bozulmalar, gen ve protein ekspresyonlarında hatalar, ROT ürünlerinde artış, hücre içi ve dışında yer alan iyon kompozisyonunda değişiklikler gibi birçok hücresel sistemde değişiklikler, hücre büyümesi ve hücre farklılaşmasında önemli rol oynayan hücre içi sinyalleşmesinde azalma gibi birçok olumsuz etkiler günümüze kadar birçok çalışmada rapor edilmiştir [30-33]. Cep telefonundan yayılan RFA, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından insanlar için muhtemel (Grup 2B) kanserojen olarak listelenmiştir [34].

Dünya genelinde artan sağlık problemleri sonucunda ilaç kullanımı giderek artmaktadır. Toplumda en çok reçete edilen ilaçlar arasında, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) sınıfına giren analjezikler, antikoagülanlar, antipiretikler ve antienflatuarlar bulunur. Bu ilaçlar ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve artrit tedavisinde de kullanılmaktadır [35-37]. NSAİİ'ler, ile indüklenen mide ülserleri etkilerini prostaglandin (PG) mekanizması üzerinden gösterir. PG ailesinden özellikle ProstaglandinE2 (PGE2) ve Prostasiklin2 (PGI2), mide mukoza savunma faktörlerinin en önemli düzenleyicilerindendir ve mide koruyucu mekanizmalarını güçlendirirler [38-40]. PGE2, birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol alan, eikozanoid tip lipid mediatörüdür. PGE2, fosfolipazlar aracılığı ile araşidonik asitten sentezlenir. Bu sentez aşamalarında Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve PGE sentazlar (PGES) rol alır [41, 42]. NSAİİ'ler, COX'ları inhibe ederek, araşidonik asitten PG sentezini engeller [43-45]. Özellikle PGE2, bikarbonat (HCO_3^-) ve mukus salgılanmasını artırır [40, 46, 47], mide asidi salgısını azaltır ve mukozadaki kan akışını iyileştirerek gastrik mukozanın korunmasına katkı sağlar [48]. PG sentezinin/üretiminin azalması ise, mukus ve mukozal kan akışını azaltır ve hücrelerin onarımını geciktirebilir [49]. Bunlara ek olarak nötrofil infiltrasyonu ve oksidatif stresi artırarak mide hasarına katkı sağlar [43, 44].

Vücuttaki dokuların su içeriği arttıkça iletkenlikleri de artar ve frekans bağımlı olarak RFA'nın dokuya nüfuz-etkisi daha güçlü ortaya çıkar. Mide başta mide ülseri olmak üzere hem morbidite hem mortalite açısından önemli sağlık problemlerinde akla ilk gelen hayati

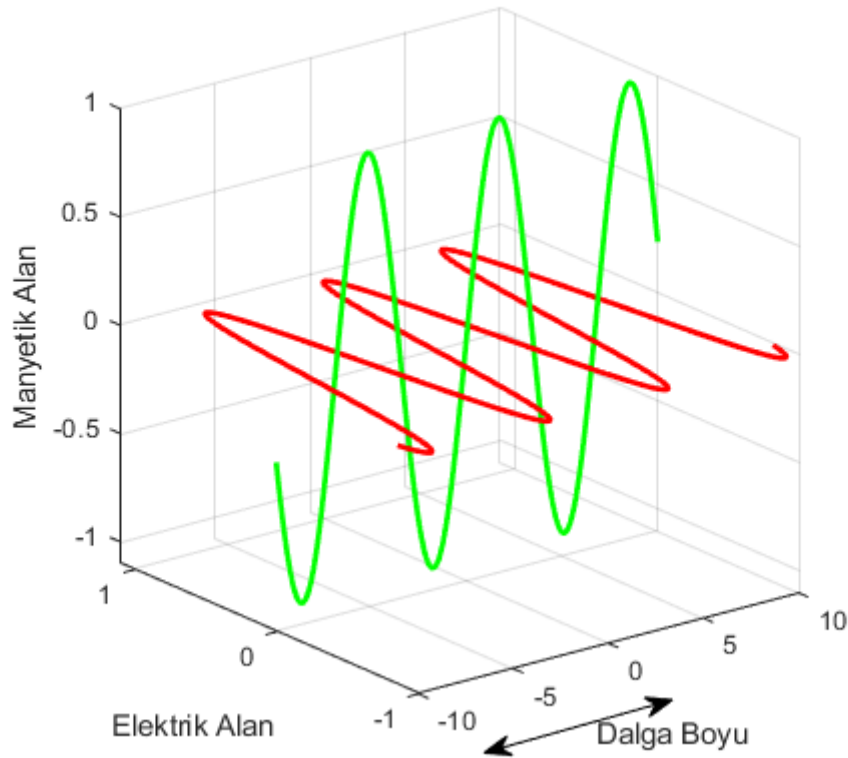
organlardan biridir [50]. Mide, kaslardan oluşan ve genişleyebilen bir sindirim sistemi organıdır. Mide sıvısının içeriğinde %97-98 oranında su bulunduğu için, mide içeriği yüksek oranda su ihtiva etmektedir. Bu nedenle RFA'nın çok fazla etkili olabileceği organ olarak düşünülmektedir. EMA maruziyetinin vücut içerisinde çeşitli organlar üzerindeki zararlı etkilerle ilişkili olduğu zaten belgelenmiştir [51].

Bu çalışmanın amacı, günümüzde özellikle günlük hayatın bir parçası haline gelen elektromanyetik alanlar ile kronik NSAİİ kullanımının bir araya gelmesiyle ortaya çıkabilecek mide yaralanmalarına dikkat çekmektir. Bu nedenle 2100-2600 MHz radyo frekans alana maruz bırakılan sıçanlara deney süresinde NSAİ bir ilaç olan indometazin (IND) uygulaması yapılarak mide ülser patogenezinin katkıları sunacak bir deney modeli tasarlandı. Bu çalışma RFA maruziyeti ile mide hasarı arasındaki ilişkinin detaylı şekilde araştırıldığı ilk çalışma olmasının yanında, mide dokusu ile 2 farklı (2100 MHz – 2600 MHz) frekansın etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Elektromanyetik Alanlar

Radyasyon, parçacıklar ve uzayda dalgalar şeklinde hareket eden enerji olarak tanımlanır [52, 53]. Elektromanyetik (EM) radyasyon, uzayda bir noktada ışık hızında zamanla değişen elektrik ve manyetik dalgaların birlikte hareket ettiği kütleli olmayan enerji paketidir. EM radyasyon aynı zamanda, elektrik ve manyetik alanın birbirine ve enerji yayılım yönüne dik olduğu dalga benzeri davranış sergileyen radyasyon türüdür [54]. Elektromanyetik alan, Maxwell denklemlerinde zamanla değişen elektrik ve manyetik alanların birbirini oluşturduğu şekilde ifade edilir [53, 55]. Bu nedenle bu değişen alanlar her ne kadar birbirine bağımlı olarak tanımlansalar da yine de canlılarda etkileşim mekanizmaları birbirinden farklıdır [53].



Şekil 2. 1. Elektromanyetik dalga yayılımı

Elektrik alan, belirli bir noktadaki elektrik yüküne etki eden bir vektörel kuvvet olarak tanımlanır [55, 56]. Aynı zamanda bir çizgi üzerinde yükler arasındaki kuvvet olarak da ifade edilebilir [57]. Yüklü parçacıklar, elektrik alanın etkisi altında birbiri üzerinde hareket ederler.

$$E = F/q \quad (2. 1)$$

E= Elektrik alan (N/C, V/m)

q = Parçacığın yükü (C)

F = Elektriksel kuvvet (N).

Parçacığın yükü (q) pozitif ise radyal olarak elektrik alan dışa doğru, negatif ise içe doğrudur [56].

Vücudu etkileyen radyofrekans radyasyonun ana bileşeni elektrik alandır [58]. Elektrik alan, sitoplazma zarının her iki tarafındaki serbest iyonlara bir elektriksel kuvvet uygulayarak her birini harekete geçirir. İyonların bu hareketi, zar üzerindeki iyon kanallarında bir takım konformasyonel ve biyokimyasal değişiklikler neticesinde tüm hücrel fonksiyonların bozulmasına neden olur [59, 60].

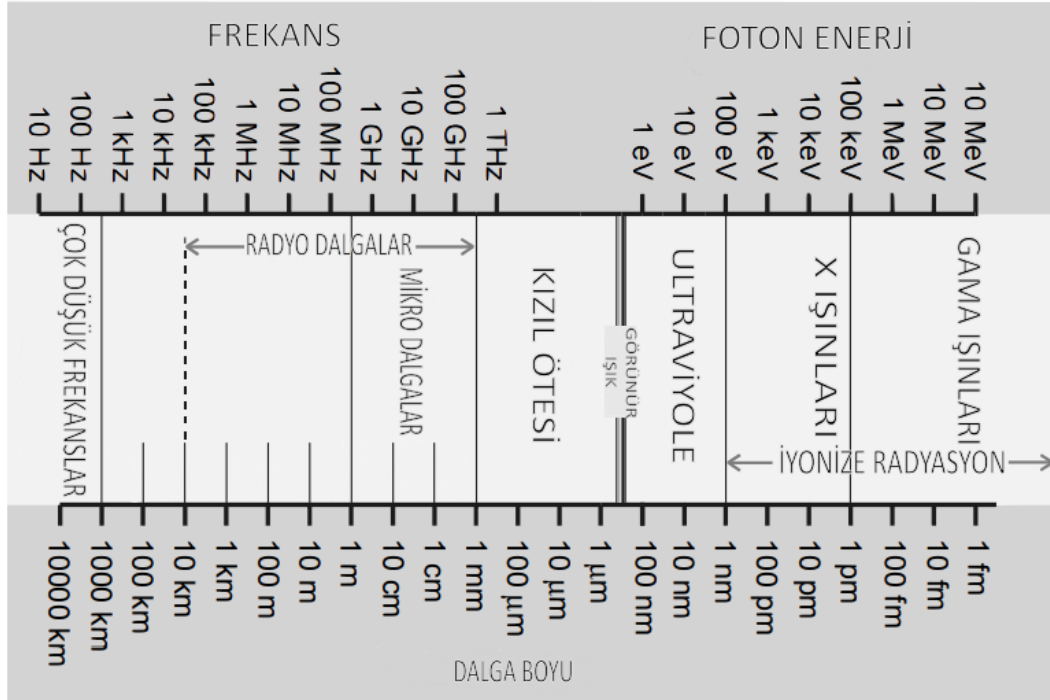
Manyetik alan, belirli bir noktada sonsuz derecede küçük, hareketli ve elektrik yüklü bir parçacığa uygulanan kuvveti tanımlayan vektörel bir büyüklüktür [55]. Elektrik yükleri hareket ettiği zaman manyetik alan oluşur. Bu nedenle elektrik akım olmadan manyetik alan oluşamaz [61]. Manyetik alanın oluşturduğu kuvvetin yönü, parçacığın hareketine ve manyetik alanın yönüne diktir [55]. Manyetik alan sembolü H ile gösterilir. Manyetik alan kuvvetinin birimi Amper/metre (A/m) olarak ifade edilir. Bu birime göre manyetik alan şiddeti, elektrik akım yoğunluğu ile doğru, mesafe ile ters orantılıdır. Manyetik akı yoğunluğunun SI birimi ise Tesla'dır (T). Amerika kıtası standart birim olarak Gauss ($10^4 \text{ G} = 1 \text{ T}$) kullanırken dünyanın geri kalanı Tesla birimini kullanmaktadır. Manyetik alanlar, insanlara, binalara ve hatta çoğu metal malzemelere kolayca nüfuz edebilirler [61]. İletim ve dağıtım hatları, trafo merkezleri, transformatörler, elektrik panoları, şalterler ve çeşitli elektrikli aletler manyetik alan kaynakları olarak gösterilebilirler.

Elektromanyetik alan bulutu oluşturduğu söylenebilen (Elektrosmog), elektromanyetik alanlar (EMA) hissedilemez, görülemez veya koklanamaz olduklarından uzun süre maruz kalındığında biyolojik sistemlere zararları kısa süre içinde fark edilemez [17]. Elektromanyetik enerjinin dokulara nüfuz etmesi birçok değişken (farklı dokuların farklı elektriksel özellikleri, dielektrik sabitleri, iletkenlikleri, farklı frekans, farklı güç yoğunlukları, farklı ortamlarda maruziyet vb.) nedeniyle karmaşık bir işleve sahiptir [55].

2.2. Elektromanyetik Spektrum

Maxwell, Hertz ve Marconi'nin çalışmaları ile tanımlanmaya başlayan EM spektrum, dünyada elektromanyetik dalgaların frekans ve dalga boyuna göre sıralandığı bir ölçüt olarak ifade edilir [57]. Antik çağda, güneş ışığı ve onun aydaki yansımaları, insanlar için spektrumun büyük kısmını oluştururken, günümüzde ise birçok yapay ışık türü (akkor, flüoresan ve ışık yayan diyet), gündüz saatlerinde görünür ışık olan güneşin yerini almış durumdadırlar ve spektrumun şekillenmesinde aktif rol oynamışlardır [62].

EM spektrum bileşenleri dalga boyuna ve frekansa göre sıralanmaktadır [53]. Çok yüksek enerjili radyasyondan (yüksek frekans, kısa dalga boyu) çok düşük enerjili radyasyona (düşük frekans, uzun dalga boyu) kadar değişir [63]. EM spektrum enerjileri açısından, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon şeklinde 2 kısma ayrılmıştır [57, 64]. Aralarındaki ayrımın genellikle Ultraviyole bölgesinde 1 nm civarındaki dalga boyu hızasında olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca 10 elektron voltdan daha düşük enerjili fotonlar iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak sınıflandırılırken, yüksekler iyonlaştırıcı radyasyon olarak tanımlandığı için bu değer sınır değer olarak kabul edilir. EM spektrum, oldukça düşük frekanslı alanlardan (ODF - ELF), RFA'a, kızılötesi (IR) radyasyona, görünür ışığa, ultraviyole (UV), 1024 Hz'i aşan X-ışınları ve gama-ışını frekanslarına kadar uzanır [57]. Elektromanyetik spektrumun bir ucunda iyonlaştırıcı EMA'lar olarak bilinen X-ışınları, gama ışınları ve UV dalgaların bir bölümü vardır [65]. Diğer ucunda ise iyonlaşmaya neden olmayan ELF, radyo ve mikrodalgalar, görünür ışık ve UV dalgaların diğer bölümü yer almaktadır [64, 65]. Tüm EM radyasyon türleri, sapma, girişim, tutarlılık ve polarizasyon gibi aynı fiziksel özelliklere sahipken, enerji açısından farklılık gösterirler [57]. Yüksek enerjili bileşenler bir atomdan veya bir molekülden bir elektron koparmak için yeterli enerjiye sahiptirler [63]. İyonize radyasyon bileşenleri önemli biyolojik hasarlara neden olabilirler [66]. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonlar ise, bir elektronun daha yüksek bir enerji durumuna hareketi için yeterli enerjiye sahiptirler, ancak atomları veya molekülleri iyonize etmek için yeterli enerji taşımazlar [63]. EM spektrumda canlı dokulardaki yapısal hasar, bir foton tarafından taşınan enerji ile doğru orantılı olarak, yani dalga boyuyla ters orantılı olarak artma eğilimindedir. Bu sadece iyonlaştırıcı ve ultraviyole radyasyonlar için değil, aynı zamanda RFA, kızılötesi ve görünür ışık için de geçerlidir [67].



Şekil 2. 2. Elektromanyetik spektrum

2.2.1. İyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik alanlar

İyonlaştırıcı olmayan radyasyon 0 Hz statik alan ile başlayıp, UV dalgaların bir bölümünü kapsayacak şekilde sona erer [61]. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon, canlı sistemlerde iyonlaşmaya neden olmak için yeterli enerjiye sahip olmayan EM radyasyon olarak tanımlanır [17, 57]. İyonlaştırıcı olmayan radyasyona örnekler; güneş, radyo dalgaları yayan radyo yıldızları, kozmik kaynaklar ve tropik bölgelerdeki yıldırımlar gibi karasal kaynaklardır. Genel olarak, EM spektrumunun iyonlaştırıcı olmayan kısmı 6 ana başlığa ayrılır: Statik Alanlar, ELF alanlar, RFA, Mikro dalgalar, IR dalgalar, UV dalgaların bir bölümüdür [57]. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonların önemli özellikleri güç yoğunluğu ile orantılı olarak yarı katı maddelerden geçme kabiliyetine sahip olmalarıdır. Biyolojik sistemler tarafından absorbe edildiğinde, moleküllerin ayrışmasına ve termal enerjinin artmasına yol açabilirler [68]. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonun en önemli sağlık etkisi vücut dokusunda sıcaklık artışına neden olmasıdır [17].

Oldukça düşük frekans elektromanyetik alanlar

ELF alanlar, 0 ile 300 Hz aralığındaki frekansa sahip alanlar olarak tanımlanır. Bu frekansların dalga boyları oldukça uzundur (50 Hz'de 6000 km ve 60 Hz'de 5000 km). Bu aralıktaki elektrik ve manyetik alanlar birbirinden bağımsız hareket eder ve bağımsız olarak

ölçülür [57]. ELF alanlar genellikle, elektrik hizmetleri (iletim, dağıtım ve uygulamalar) ve denizaltı haberleşme için kullanılır [57, 62]. Fotokopi makineleri, elektrik hatları, transformatörler, ev aletleri, elektrikli trenler ve bilgisayarlar gibi ev ve iş yerlerinde kullanılan aletler tarafından ELF alanlar meydana gelmektedir. ELF'ler, bant genişliği aralığı ve frekans seviyeleri nedeniyle telekomünikasyon kullanımı için uygun değildir [57]. 2002'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bağlı olarak çalışan IARC, çocuk lösemisi epidemiyolojik çalışmalarına dayalı olarak ELF EMA'ların 2B sınıfı "insanlar için muhtemelen kanserojen" olduğunu ilan etmiştir [69].

Radyofrekans alan

Radyo frekans alan; radyo, televizyon, cep telefonu, radar, eğlence sistemleri, bilgisayarlar ve diğer iletişim uygulamaları için kullanılan bir terimdir [57, 70]. RFA, 3 kHz ile 300 GHz frekans aralığında yer alan dalgalardan oluşur [57]. Bu frekans aralığı yaklaşık olarak 1 mm ile 10 km aralığındaki dalga boylarına karşılık gelir [71]. RF enerjisinin en önemli kullanım alanı telekomünikasyondur. Radyo dalgaları telekomünikasyon kullanımında frekanslarına göre: çok düşük frekans, ses frekansı, düşük frekans, orta frekans, yüksek frekans, çok yüksek frekans, ultra yüksek frekans, süper yüksek frekans ve son derece yüksek frekans şeklinde sınıflandırılmıştır [72]. Düşük frekans 30 ile yaklaşık 500 kHz arasında yer alır. Deniz ve havacılıkta yön bulma alanında kullanılır. Yüksek frekans bandı 3 ile 30 MHz arasında yer alır ve dünyada iletişim için kullanılan bir banttır. 30 MHz ile 3 GHz arasında yer alan çok yüksek frekans ve ultra yüksek frekans bantları ise özellikle kablosuz, mobil ve uydu iletişimde kullanılmaktadırlar [57]. Dünyanın farklı yerlerinde cep telefonu ağları, telefonların bilgi taşımalarını sağlayan farklı frekans bantlarını ve farklı RF sinyal modülasyon biçimlerini kullanır [73].

RFA, kimyasal bağları kırmak veya molekülleri iyonize etmek için yeterli enerjiye sahip olmayan fotonları içerir. Bu nedenle iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak sınıflandırılırlar [74]. Aynı zamanda RFA bandının en yüksek frekansı olan 300 GHz'de bile, h 'nin Planck sabiti ve f 'nin frekans olduğu enerji kuantumunda, $h.f$, maddede iyonlaşmaya neden olmadığı için iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak adlandırılır [54, 74]. 2011 yılı itibari ile beyin tümörü epidemiyolojik çalışmalarına bağlı olarak IARC tarafından 2B sınıfı kabul edilmiştir.

Mikro dalgalar

300 MHz ile 300 GHz aralığına denk gelen 1 mm ile 1 m arasında değişen dalga boyuna sahip RFA'nın en yüksek bant aralığına sahip radyo dalgalarıdır [71, 75] Foton enerjileri 300 MHz'de yaklaşık 1 mikro elektronvolt (μeV) dur [71]. RFA ve mikrodalga terimleri birçok kaynak tarafından birbirinin yerine kullanılmaktadır [70]. Mikrodalga fırınlar, RF enerjinin iletişim dışı kullanımına en iyi örnektir [62]. Mikrodalga, potansiyel olarak en fazla termal etkiye neden olan en yüksek enerjiye sahip RFA'dır [75]. Mikrodalga fırınlar ve diğer RFA yayan cihazlar (örneğin, Wi-Fi ve cep telefonları) benzer frekanslar içerisinde yer alırlar, ancak güç ve sinyal özellikleri birbirinden farklıdır [70]. Fırınlar 1000 Watt (W) sürekli dalga radyasyonu ile çalışırken, kablosuz cihazlar daha düşük güçlerde bulunmaktadır. Örneğin bir cep telefonu, ortalama olarak 1W'dan daha az radyasyon kullanan iki yönlü bir mikrodalga radyasyondur [70].

Mikrodalga, bir atomdan veya molekülden bir elektronun koparılması veya bir bağın kırılması için yeterli enerji taşımadıkları için iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak kabul edilir. Sadece bir elektronun daha yüksek bir titreşim/dönme enerjisi durumuna geçmesi için yeterli enerjiye sahiptirler. Mikrodalga radyasyon, hücrelerin veya dokuların işleyişini etkileyebilecek fiziksel ve kimyasal değişikliklere neden olabilirler [76]. Mikrodalgalar, özellikle biyolojik sistemin sıcaklığını artıran termal etkilere sahiptirler [77]. Ancak termal etkilerinin yanı sıra bazı termal olmayan etkilerin de olduğu bilinmektedir [78]. Termal olmayan etkilerin, bir hücre, doku veya organizmanın sıcaklığını önemli ölçüde artırmamakla birlikte bir takım fiziksel veya biyokimyasal değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir [76]. Açığa çıkan sıcaklık fazla değil ise, vücudun termoregülasyon mekanizması olumsuz etkilere neden olmadan onu dağıtabilir. Eğer sıcaklık artışı yaklaşık 1 ile 2 °C'den daha yüksek ise doku hasarı meydana gelebilir [17]. Mikrodalga radyasyonun hücre döngüsünü, büyüme hızını, enzim aktivitelerini, membran yapısını, hücresel transformasyonu ve hücre yüzeyindeki reseptörleri etkileyebileceği gözlenmiştir. Aynı zamanda Mikrodalga radyasyonun neden olduğu serbest oksijen radikalleri (ROS), beyin, hipofiz ve yumurtalık arasındaki hormonal dengeyi bozduğu ifade edilmiştir [76].

Kızılötesi dalgalar

750 nm ile 1 mm aralığında dalga boyuna sahip EM spektrum bölgesidir [79]. IR dalgalar termal radyasyon içerirler. UV veya görünür ışık yayan çoğu kaynak IR radyasyon yaymaktadır. Bu tür kaynaklar yapay veya doğal kaynaklar olarak sınıflandırılabilir [57]. Yapay kaynaklar arasında floresan, deşarj lambaları ve ısıtıcılar yer alır. IR radyasyon için en iyi doğal kaynak güneştir [57]. IR bölgesi biyolojik etkilerine göre üç gruba ayrılır: IRA (0.78-1.4 μm), IRB (1.4-3 μm) ve IRC (3-1000 μm). IR, elektronik dedektörler kullanılarak ölçülebilir [57].

Ultraviyole dalgalar

UV dalgalar, 10 ile 310 nm (yaklaşık bir virüs boyutu) arasında dalga boyuna sahiptirler [79]. Doğal olarak güneş ışığında bulunmaktadır. Ayrıca, çeşitli insan yapımı kaynaklar tarafından da UV radyasyon yayılmaktadır. UV ışınlarının fotokimyasal reaksiyonları başlatabildiği ve dozlar yeterince büyük ise insan derisinde yanıklara neden olabileceği bilinmektedir. Raşitizmden korunmak için gerekli olan D3 vitamini de yine UV dalgalarından sağlanmaktadır UV dalgalarının çoğu, dünyanın üst atmosferindeki ozon tabakası tarafından engellenir. UV bölgesi, dalga boyları ve biyolojik etkileri nedeniyle üç bölgeye ayrılır: birçok maddede floresan indükleyebilen UVA (400-315 nm); Güneşten yeryüzüne ulaşan en zararlı UV olarak kabul edilen UVB (315-280 nm); ve hava tarafından emildiği için yeryüzüne ulaşamayan UVC (< 280 nm)'dir [57].

2.2.2. İyonlaştırıcı elektromanyetik alanlar

İyonize radyasyon, elektronları atomlardan uzaklaştırmak için yeterli enerjiye sahip bir radyasyon türü olarak tanımlanır. İyonlaştırıcı radyasyonun kaynağı, kararsız atom çekirdeğidir. Bu radyoaktif atomların daha kararlı hale gelmesi için çekirdekler, atom altı parçacıklar ve yüksek enerjili fotonlar fırlatırlar. X-ışınları, gama ışınları ve kozmik ışınlar EM spektrumunda iyonizan radyasyon sınıfı içerisinde yer alırlar. Yüksek frekansa sahip iyonizan radyasyon, kısa dalga boyları ve yüksek enerjileri ile bilinirler. İyonize radyasyon, hücrelerin kimyasal dengesinde değişikliklere neden olabilir ve bu da genetik materyale zarar verir [57].

Çok yüksek enerjiye sahip olduklarından canlılarda başlıca kromozom hasarı ve kanser oluşumundaki anomalilere neden olurlar. Biyolojik sistemlerde meydana gelen kimyasal değişiklikler zararlı ve hatta ölümcül olabilir. Kümülatif yani biriken etkisi olduğu bilinmektedir. İyonlaştırıcı radyasyonun birincil sağlık etkisi, canlı dokuları yok eder (akut) ve hücrenin genetik yapısını bozarak moleküler yapıyı değiştirir (kronik) [17].

X-ışını

X ışınları, 0.01 ile 10 nm arasında dalga boyuna sahip ışınlardır. Frekansı 3×10^{16} Hz ile 3×10^{19} Hz arasında değişmektedir [79]. X ışınları, yüksek soğurulma etkisine sahip yüksek enerjili dalgalardır. X ışınları dokulara ve oldukça kalın metallere nüfuz etme yeteneğine sahiptir [57].

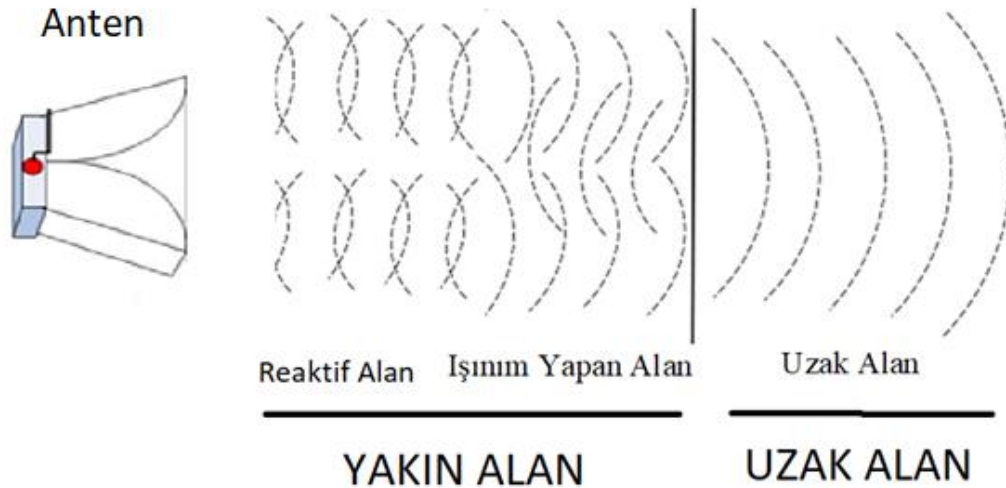
Bilgisayarlı tomografide, tıbbi röntgen görüntülemeye ve güvenlik ile ilgili cihazlarda yaygın olarak kullanılırlar. Güvenlik amacıyla kullanılan cihazlar, nesneleri sabit bir röntgen kaynağından geçirerek içerik hakkında bilgi veren cihazlardır. X-ışını cihazları bir X-ışını kaynağına ve bu kaynağın önündeki ışını algılayan dedektör grubuna sahiptir. Nesneler bu ışınların yoluna yerleştirilir ve nesnelerin içinden geçen ışınlar dedektörler tarafından algılanır [79]. Bu cihaz ile hekimler, Manyetik Rezonans (MR) cihazında olduğu gibi vücudun belirli bir bölgesinin kesit görüntüsünü inceleme yeteneğine sahip olurlar [80].

Gama ışını

Gama ışınları, 0.01 nm'den daha küçük dalga boyuna sahiptirler ve bir atom çekirdeğinin çapından daha küçük dalga boylarına sahip dalgalar içerirler. EM spektrumunda en düşük dalga boyuna, en yüksek enerji ve frekans bölgesine sahiptirler. Radyoaktif atomlar ve nükleer patlamalar sonucu açığa çıkarlar. İnsan yapımı kaynaklar arasında plütonyum-239 ve sezyum-137 bulunmaktadır. Gama ışınları, kanserli hücreleri öldürmek için tıpta oldukça fazla kullanılmaktadır. Gama ışınları insan vücudundan geçebilir ve doku tarafından emilebilir, bu nedenle tüm vücut için ciddi tehlike oluştururlar. Evrenin gama ışınlarıyla çekilmiş görüntüleri, yıldızların yaşamı, ölümü ve evrendeki diğer çeşitli süreçler hakkında önemli bilgiler vermektedir [79].

2.3. Yakın – Uzak Alan

RF radyasyon kaynağı ile maruz kalan cisim arasındaki bölge 3 alt bölgeye ayrılmaktadır: reaktif alan, ışınlam yapan yakın alan ve uzak alan. Işınlam yapan yakın alan, enerjiyi kaynaktan uzağa yayan kısımdır. Reaktif bileşen, reaktif yakın alan bölgesinde kaynağa yakın bir yerde baskınken, ışınlam yapan kısım uzak alan bölgesinde daha fazla hakimdir. Kabaca, kaynaktan bir dalga boyunun yaklaşık altıda biri içindeki mesafe reaktif yakın alan bölgesini tanımlarken, bir dalga boyundan daha büyük mesafeler uzak alan bölgesini tanımlar. Bu iki mesafe arasında kalan kısım ise, ışınlamsal alan bileşenlerinin baskın olduğu geçiş bölgesidir [54]. Işınlam yapan yakın alanın dalga empedansı 377 ohm'a eşittir ve düzlemsel özelliklere sahip değildir [81, 82]. Yakın alanda E ve H bileşenleri karmaşık özellik gösterirler. Uzak alanda, RF alanlar düzlem dalga özelliği göstermektedir. Düzlem dalgada E ve H bileşenleri birbirine ve yayılım yönüne dik olarak ilerler. Bir bileşeni hesaplayabilmek için diğer bileşeni bilmek yeterlidir. Kablosuz telekomünikasyon cihazlarının kullanımı ile hem yakın alan hem de uzak alan maruziyetleri meydana gelebilir [53]. EM alan özellikleri, kaynaktan uzaklaştıkça değişir. Dalga boyu frekansla ters orantılı olduğundan, 100 kHz – 300 GHz aralığındaki RFA'lar 10 km'den birkaç mm'ye kadar önemli ölçüde değişir [54].



Şekil 2. 3. Yakın ve uzak alan bölgeleri

Uzak alanda Güç Yoğunluğu (S);

$$S = \frac{E^2}{377} = 377H^2 \quad (W \ m^{-2}) \quad (2.2)$$

E: Elektrik Alan (V/m)

H: Manyetik Alan (A/m)

şeklinde ifade edilir [54].

Canlıların RF alana maruziyeti sadece üretilen elektromanyetik alanların gücüne değil, aynı zamanda kaynağa olan mesafesine bağlıdır. EMA gücü, ters kare yasasına göre kaynaktan uzaklaştıkça etki gücü hızla azalır [54].

2.4. Radyofrekans Alanları Etkileyen Faktörler ve Biyolojik Etkileri

Biyolojik etki, bir uyarının ardından biyolojik bir sistemde meydana gelen bir değişiklik olarak ifade edilebilir [83]. Biyolojik bir etkinin meydana gelmesi her zaman bir tehlike olduğu anlamına gelmez [84]. Bireyin veya onun yavrularının sağlığında saptanabilir bir bozulmaya neden olduğunda bir güvenlik tehlikesi haline gelir [85]. RF alanların, biyolojik bir etkiye neden olduğu söylenebilmesi için, biyolojik sisteme nüfuz (absorbe) edebilmesi gerekir [53]. RF alanların soğurumu; frekansa, yoğunluğa, polarizasyona, yakın alan - uzak alana, nesnenin boyutuna, nesnenin ve ortamın dielektrik özelliğine ve elektrik iletkenliğine bağlıdır [74].

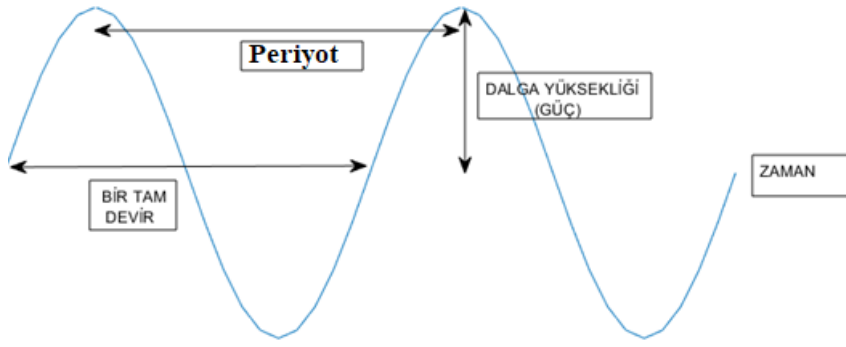
RF alanlar vücut dokularına nüfuz ederken saçılır ve zayıflar. Bu nedenle RF alanların soğurum derinliği önemli bir faktördür [86]. Absorbsiyon derinliği genellikle, gelen güç yoğunluğunun e^{-2} faktörü kadar, yani güç yoğunluğunun yaklaşık %13,5'ine düştüğü derinlik olarak ifade edilir. Biyolojik dokulardaki RF alanların büyüklüğü ve uzaysal dağılımı, su içeriğinin baskın olduğu dokunun dielektrik özelliğine ve elektriksel iletkenliğine bağlıdır. Dielektrik sabiti ve iletkenlik değerleri, RF aralığında (30 MHz ile 300 GHz) büyük ölçüde değişir [53]. Dokuların dielektrik sabiti ve iletkenliği geniş bir aralıkta değişir ve frekansa bağlıdır [83].

RF alanların biyolojik etkileri, termal ve termal olmayan etkiler olarak sınıflandırılmaktadır [63]. Termal olmayan etki, ROS üretimi ve RF alanların enerji miktarı ile ilişkilendirilmektedir [87]. Termal etki ise, deri ve yüzeysel dokular tarafından enerjinin emilmesi ve ısıya dönüştürülmesi ile ilişkilendirilir [59]. Termal etki aynı zamanda, canlı organizmalardaki birçok fizyolojik ve biyokimyasal parametreyi değiştirebilir [88]. RF alanlar, canlı hücrelerde ve dokularda termal etkiye neden olması için yeterli enerjiye sahiptirler. Biyolojik sistemlerde RF alanların en bilinen etkisi doku sıcaklığında artış meydana getirmesidir [53]. RF kaynakları maruz bırakılan biyolojik yapıda indüklenmiş elektrik ve manyetik alanlara yol açar ve bu alanlar sırayla insan vücudunda akımları indükleyebilir ve bölgesel sıcaklığı yükseltebilir [54].

IARC, RF alanlar beyin tümörü epidemiyolojik çalışmalarına bağlı olarak insanlar için muhtemel kanserojen (Grup 2B) olarak sınıflandırmıştır [34]. Bilimsel çalışmalarda RF alanlardan kaynaklanan olumsuz etkilerden bazıları, çok yüksek alan yoğunluğuna maruziyet sonucu vücut sıcaklığındaki artışa neden olmasıdır. Vücuttaki sıcaklık artışı, hücrede geçici fonksiyon bozukluğundan, kalıcı fonksiyon kaybına kadar pek çok olumsuz duruma neden olmaktadır [89]. Birçok çalışma RF alan maruziyeti ile diyabet, kanser, baş ağrısı, yorgunluk, depresyon, kulak çınlaması, cilt tahrişi, hormonal bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar ile ilişkisi saptanmıştır [90-93]. Aynı zamanda RF alanların kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirdiği de bildirilmiştir [94, 95]. RF alanlar, hücre büyümesi ve hücre farklılaşmasında önemli bir rol oynayan hücre içi sinyalleşmeyi azalttığı ve doğal proteinlerin denatüre olmasına veya yanlış katlanmasına neden olabileceği de bilinmektedir [33].

2.5. Frekans

Frekans, belirli bir noktadan bir saniyede geçen elektromanyetik dalga sayısıdır [96]. Aynı zamanda saniyedeki titreşim sayısı olarak da ifade edilmektedir ve birimi hertz (Hz)'dir [53]. RF alanlar dalga boyu ve frekans ile ifade edilmektedir. Dalgalar, boşlukta ve havada ışık hızında (c) hareket ederken, dielektrik ortamlarda daha yavaş hareket ederler [53].



Şekil 2. 4. Frekans

$$\lambda = c/f \quad (2. 3)$$

[97].

 λ = dalga boyu (metre),

f = frekans (Hz),

c = ışığın boşluktaki hızı

Frekans, elektromanyetik alanın önemli bir parametresidir. Elektrik ve elektronik devrelerin tasarımını, yayılımını ve ölçüm yöntemlerini etkiler. Frekans, telekomünikasyon ve spektral analizde kullanılan fiziksel bir nicelik olarak tanımlanır. Elektromanyetik alanların madde ile etkileşim mekanizmaları ve maruziyet sonrası gözlenen biyolojik etkileri büyük ölçüde frekansa bağlıdır. Eşit güç yoğunluğuna sahip bir alanın, frekansa bağlı olarak ya hiçbir etkisi olmayabilir ya da sağlık için önemli bir tehdit oluşturabileceği ifade edilmektedir [61]. Biyolojik veya biyolojik olmayan bir sistemde akım ve ısı (enerji) indüksiyonunun ana belirleyicisi frekanstır [17]. Frekans arttıkça radyo dalgaları vücut dokularına daha az nüfuz etmektedir [54]. İnsan vücudunun boyutlarına göre dozimetrik etkileşimler genellikle üç farklı frekans aralığında değerlendirilir: 30 kHz ile 10 MHz (vücut dalga boyundan daha büyük), 10 MHz ile 10 GHz (vücut boyutları dalga boyuna benzer) ve 10 GHz ile 300 GHz'dir (vücut boyutları dalga boyundan çok daha büyük) [53].

Dokuların dielektrik sabiti ve iletkenliği frekansa bağlıdır. Vücut içinde oluşan alanların gücü ve uzaysal dağılımı da frekansla değişir [55]. Ortalama SAR frekansla doğru orantılı olarak artar ve rezonans frekansında maksimuma ulaşır [98]. Belirli bir frekans için yerel SAR tüm vücut rezonansında maksimuma ulaşmaktadır [55].

2.6. Güç Yoğunluğu

Dalganın düzlem dalga olarak tanımlanabileceği bir mesafede, elektrik ve manyetik alan yönleri birbirine ve enerjinin yayılma yönüne dik açıdadır. Akış yönüne dik açılarda birim alan başına düşen elektromanyetik enerji miktarına güç yoğunluğu denir. S ile gösterilir ve birimi metre kare başına watt (W/m^2) olarak ifade edilir [54].

Bir elektromanyetik dalganın güç yoğunluğu (S), elektrik (E) ve manyetik alanların (H) çarpımına eşittir,

$$S = E \times H \quad (2.4)$$

Güç yoğunluğu, vücut tarafından soğurulan enerji miktarını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Öncelikle radyo verici cihazın çıkış gücüne ve verici antenin konfigürasyonuna bağlıdır. Antenden uzaklık arttıkça güç yoğunluğu ters kare yasasına ($S, 1/d^2$ ile orantılıdır, burada d , kaynağa olan uzaklıktır) göre azalır [54].

2.7. Özgül Soğurma Oranı

Birim zamanda birim kütle tarafından soğurulan enerji özgül soğurma oranı (Specific Absorption Rate - SAR) olarak ifade edilir. Bu oran, doku içinde indüklenen elektrik alan şiddetinin karesi $[E]^2$ ve dokunun elektriksel iletkenliği (σ) ile doğru, doku yoğunluğu (ρ) ile ters orantılıdır [54].

$$SAR = \frac{\sigma E^2}{\rho} \quad (2.5)$$

SAR değeri genellikle 1g ve 10g dokuda kilogram başına watt (W/Kg) birimiyle ifade edilir [83]. SAR genellikle ya tüm vücut üzerinden ya da 1 g veya 10 g doku üzerinden ifade edilir [52]. Tüm vücut ortalama SAR, maruz kalan bir biyolojik nesnenin uzamsal ortalama SAR değeridir. Yerel SAR ise, maruz kalan bir biyolojik nesnenin küçük bir bölümündeki SAR'ın büyüklüğünü ifade eder [55]. 100 kHz'den düşük frekanslarda SAR, maruz kalınan RF alanların etki gücünü ifade etmekte kullanılan temel parametredir. Vücut dokularında RF alan soğurumu, bu dokularda enerji birikmesine yol açar ve bu enerji metabolizma tarafından

üretileen enerjiye eklenir. Bu enerji, organizma üzerinde ek bir termoregülatör yüke neden olur. Enerji absorpsiyonu belirli bir seviyenin üzerine çıkarsa sıcaklık artışı olabilir. Lokalize sıcaklık artışı, enerjinin lokalize emilimine (absorpsiyonuna) yanıt olarak meydana gelebilir ve vücut dokuları boyunca enerji absorpsiyonuna yanıt olarak vücut sıcaklığı yükselebilir. 1 °C'den daha yüksek sıcaklık artış seviyesi, bireylerin normal çevre koşullarında yaklaşık 30 dakika boyunca yaklaşık 4 W/kg'lık bir SAR'a maruz kalması sonucu oluşur [54].

En yüksek yerel SAR genellikle maruz kalan bir nesnenin yüzeyinde veya yüzey yakınında meydana gelir. Kavisli yüzeyler ve “rezonanslı nesneler” için belirli noktalarda yüksek SAR değerleri gözlenir [99]. İnsan vücudu gibi karmaşık bir biyolojik sistem, çok sayıda farklı doku tabakasından oluşur. Her tabaka farklı dielektrik özelliğe sahiptir ve bir EMA sınırı oluşturur. Bu nedenle vücut RFA'ya maruz kaldığında, çok sayıda tabakanın olduğu ortam içinde yayılacaktır. Enerjinin bir kısmı tabakalardan geçerken yansır ve bir kısmı da sonraki tabakaya iletilir. Her tabakadaki iletim ve yansıma miktarı, dokuların dielektrik özelliklerindeki farklılığa bağlıdır. Yağ doku kalınlığı, doku eğriliği ve dalga boyuna göre vücudun, uzuvların ve baş boyutlarının tümü enerji dağılımını etkiler [55]. Bununla birlikte, vücutlarının farklı dielektrik özelliklerinden dolayı hamile ve hamile olmayan kadınların maruziyet sonrası gözlenen SAR değeri arasında bir fark olduğu belirlenmiştir [83]. SAR değeri, maruz kalınan sistemin özelliklerine, frekansa, modülasyona, polarizasyonuna, maruz kalma süresine ve maruz kalan kişinin cinsiyetine, yaşına, cihazların kullanım sırasındaki konumuna, doku yoğunluğuna, dielektrik özelliklerine göre değişir [32, 100]. SAR, canlıda kolayca ölçülemez ve genellikle insan vücudunun deneysel veya bilgisayar tabanlı modellerini kullanan simülasyonlardan SAR değerleri tahmin edilir. Vücuttaki her doku farklı elektriksel özelliklere sahip olduğundan dolayı SAR değeri vücudun her bölgesinde farklılık gösterir. Örneğin, bazı dokular diğerlerinden daha iyi elektriksel iletkenliğe sahiptir. RFA'a maruz kalındığında, uygulanan güç yoğunluğu aynı olsa dahi, enerji vücutta eşit olarak birikmez ve dağılmaz. SAR, esas olarak vücudun maruz kalan kısmının geometrisine ve kaynağın tam konumuna bağlıdır.

Cep telefonları için SAR değerleri maksimum iletim gücünü ifade eder [52]. Cep telefonlarından ve baz istasyonlarından gelen RF alanların değerlendirilmesi, biyolojik dokular tarafından emilen elektromanyetik enerji miktarının bir göstergesi olan SAR değerlendirilmesine dayanır [68]. Cep telefonları tarafından yayılan EM dalgalar yüksek frekansa sahiptir bu yüzden vücut sıcaklık seviyesini arttırabilir. Böylesi sıcaklık artışları

SAR ile kantitatif olarak ifade edilir [101]. Birçok ülkede, özellikle Avrupa'da, devlet kurumları cep telefonları için maksimum SAR seviyeleri belirlenmiştir. ABD ve Avrupa, cep telefonları için SAR değerlerini sırasıyla 1,6 W/kg ve 2 W/kg olarak ifade etmiştir [64]. Her cep telefonunun 1,6 W/kg SAR limit değeri olduğu ve bir kişi için günlük kullanım 6 dakika (360 saniye) olarak hesaplanmıştır. SAR limiti göz önüne alındığında, bir kişi güvenlik standartlarına uygun olarak günde 24 dakikadan fazla cep telefonu kullanmamalıdır. Ne yazık ki, cep telefonu kullanıcılarının büyük çoğunluğu bu durumu bilmemektedir. Bu nedenle birçok insan bu konunun sağlığa verdiği zararı bilmeden günde bir saatten fazla cep telefonu görüşmesi yapmaktadır [17].

2.8. Mobil İletişim Sistemleri

Mobil iletişim teknolojisi farklı jenerasyonlar olarak kategorize edilmiştir. İlk nesil (1st Generation - 1G) cep telefonları, 1980'lerin başında 450 MHz ve 800/900 MHz'de çalışan analog radyo sistemlerini kullanarak piyasaya çıkmıştır [54]. Bu nesil sesli iletişim hizmetleri sunmak için frekans modülasyonu ile çalışmıştır [53]. 1G büyük oranda 2000 yılında sona ermiştir. 2G, 1990'ların başında dijital mobil iletişim sistemlerinin geliştirilmesinin ardından kullanıma sunulmuştur. Bu teknoloji, dünyanın birçok ülkesinde 900 ve 1800 MHz (ABD'de 850 ve 1900 MHz) frekans bandında tasarlanmıştır. 2G sistemleri yine esas olarak ses uygulamaları için tasarlanmıştır. 2G sistemleri bazı temel veri hizmetlerini içerecek şekilde genişletilmiş, ancak gelişmiş veri hizmetlerine sahip sonraki sistemler genellikle 2.5G olarak adlandırılmıştır [102]. Kapsamlı veri hizmetlerine sahip 3G cep telefonları, 2000'lerin başında kullanıma sunulmuştur [53]. Avrupa'da Evrensel Mobil Telekomünikasyon Sistemi (UMTS) ve ABD'de Kod Bölmeli Çoklu Erişim (CDMA-2000) olarak da bilinen 3G sistemleri, 1900–2200 MHz'de çalışmış ve kullanıcılara internet tarama, e-posta erişimi ve yüksek hızlı müzik-video indirme, internet dahil çeşitli uygulamalar sunmuştur [54]. 3G cep telefonları esas olarak 2100 MHz frekansını kullanmaktadırlar [103]. Dördüncü nesil cep telefonu sistemlerine Uzun Vadeli Evrim (LTE) adı verilir. İlk ticari LTE ağları, Aralık 2009'da Oslo, Norveç ve Stockholm ve İsveç'te başlamıştır. LTE sistemlerinde kullanıcı bilgilerinin kodlanması ve modülasyon da farklılıklar vardır, bu da daha yüksek veri hızlarının desteklenmesine olanak tanır. Birden fazla anten kullanarak, sinyal alıcıya farklı yollardan ulaşabilir ve kablosuz iletişimin kalitesini artırır [54]. 4G, 2400 MHz ve daha yüksek frekans bantlarını içeren kablosuz iletişim teknolojisi olarak ifade edilir [16]. ABD Federal İletişim Komisyonu (Federal Communications Commission - FCC) tarafından

lisanslanan beşinci nesil (5G) teknolojisinin, daha yüksek frekanslar ile daha az mesafe kat etmesine rağmen daha fazla bant genişliği sağlayacağı ön görülmektedir [70].

RF alanların yayılmasını sağlayan antenlerin maksimum verimlilik sağlaması için yeterince yüksekte olmaları gerekir. 4G teknolojileri, 2G veya 3G ağlarından daha fazla bant genişliği kullanır (bu daha çok RF alanlara maruz kalma anlamına gelir). Akıllı telefonların daha fazla çekim gücü ve veri aktarımı yapabilmeleri için telefon şirketleri tek bir telefonda çok sayıda anten tasarlamaktadırlar. Sağlık uzmanlarına göre bu daha fazla radyasyona maruz kalmayı, dolayısıyla daha fazla sağlık sorunu beraberinde getirecektir [17].

2.9. Radyofrekans Alanlarla İlgili Standartlar

1992 yılında Montreal’de düzenlenen Uluslararası Radyasyondan Korunma Topluluğu (International Non-Ionizing Radiation Committee - IRPA) kongresinde yeni ve bağımsız bir organizasyon olan Uluslararası İyonize olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICNIRP) kuruldu. Bu komisyonun amacı; değişik formlardaki iyonlaştırıcı olmayan EMA maruziyetinin olası zararlarını incelemek ve bu olumsuz sağlık etkilerinden korunmak amacıyla genel halk ve mesleki maruziyetler için limit değerlerini belirlemektir.

ICNIRP kılavuzunda 2 sınıflandırma mevcuttur. Bunlar temel kısıtlamalar ve referans seviyelerdir. Temel kısıtlamalar; popülasyondaki biyolojik değişkenliği (örn. yaş, cinsiyet), temel koşullardaki değişimi (örn. doku sıcaklığı), çevresel faktörlerdeki değişimi (örn. hava sıcaklığı, nem, giysi) dikkate almaktadır. RFA’nın neden olduğu olumsuz sağlık etkileriyle yakından ilişkili olan fiziksel miktarlarla ilgilenir. Bu nedenle referans seviyeler ise temel kısıtlamalardan türetilmiştir.

Ayrıca kılavuzda mesleki olarak EMA’lara maruz kalan bireyler ile genel halk limit değerleri arasında ayırım yapılmaktadır. Mesleki maruz kalan bireyler, mesleki görevleri ile bağlantılı, kontrollü koşullar altında maruz kalan yetişkinler olarak tanımlanır. Genel halk, daha savunmasız grupları veya bireyleri içeren ve EMA'lara maruz kalmaları hakkında hiçbir bilgisi veya kontrolü olmayan her yaştan ve farklı statüdeki bireyler olarak tanımlanır. Bu ayırımın nedeni, genel halkın maruziyetini en aza indirmektir.

ICNIRP, Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü (Institute of Electrical and Electronic Engineers- IEEE) ve FCC, RFA'a maruz kalma için güvenlik yönergeleri geliştirmişlerdir. Güç yoğunluğu, elektrik alanı ve SAR değerlerini hem genel hem de mesleki düzeyde izin verilen maksimum sınırlara göre karar vermişlerdir [104]. Bu maruziyet sınırlamalarına ek olarak, birçok gelişmiş ülkenin RFA'a maruz kalma için kendi sağlık yönergeleri bulunmaktadır [104]. ICNIRP (1998) ve IEEE (2005), tüm vücut ortalama SAR için 0,08 W/kg, lokalize SAR insan kafası ve gövde için 2,00 W/kg ve uzuvlar için 4,00 W/kg referans seviyesi önermişlerdir [54]. 2020 yılı ICNIRP kılavuzunda ise 30 dakikalık süre içinde vücutta olumsuz sağlık etkilerine neden olacak 4 W/kg SAR değeri güvenlik değeri olarak belirlenmiştir. Yine aynı kılavuzda, 100 kHz ve 300 GHz frekans aralığında tüm vücut ortalama SAR değerinde mesleki maruziyet grup için referans değer 30 dakika için 4 W/kg'mın 10 da 1'i olan 0.4 W/kg iken, genel halk için 50'de 1'i olan 0.08 W/kg olarak ifade edilmiştir. 100 kHz ile 300 GHz frekans aralığındaki 10 g lokal SAR değeri mesleki maruziyet grup için referans değer 6 dakika için 10 da 1'i olan 10 W/kg iken genel halk için ise 50'de 1'i olan 2 W/kg'dır.

DSÖ'nün 31 Mayıs 2011 tarihinde Fransa'da düzenlediği IARC uzman panelinde, kablosuz cep telefonu kullanıcıları arasında kötü huylu beyin kanseri türü olan glioma ve akustik nöroma riskinin arttığına ilişkin insan epidemiyolojik kanıtlardan dolayı RF alan Grup 2B, olası insan kanserojeni olarak sınıflandırılmıştır [76]. 2019 yılında da bir IARC danışma grubu, yaptıkları çalışmalar ışığında 2011 sınıflandırmasının yeniden değerlendirilmesini tavsiye etmiştir [105]. 2018 yılında Miller ve arkadaşları ve Amerikan Ulusal Toksikoloji Programı da RF alanın Grup 1 de yer almasını savunmaktadırlar [106].

2.10. Mide Ülseri

Gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan patolojilerinden biri olan ülserler, özafagus, mide, duodenom ve kolon gibi birçok organda ortaya çıkabilir [107]. Mide ülseri, muskularis mukoza, submukoza hatta mukozanın derinlerine kadar uzanarak gastrik mukozanın bütünlüğüne zarar verir [108, 109]. Bazı vakalarda midenin farklı bölgelerinde kanama odakları ortaya çıkabilir hatta uzun süreli kanamalar gözlenebilir. Bunun yanında perforasyonlar, gastrointestinal obstrüksiyonlar ve maligniteler gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir [41, 110, 111]. Ülserler özellikle yaşlı bireylerde görülmekle birlikte insidansı yaşa, cinsiyete ve coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterir [108, 109, 112]. Mide ülserinin

yaygın semptomları arasında yanma, donuk ağrı, gece uyanmaları, kusma [113], karın ağrısı, ateş, zayıf oral tolerans ve kilo kaybı bulunur [114]. Ülserlerin genel olarak tedavisi güçtür ve yeniden ortaya çıkma ihtimalleri oldukça yüksektir [107].

Mide ülseri oluşumuna katkı sağlayan birçok faktör bulunmaktadır. Bunların arasında *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonu, stres, alkol tüketimi ve tütün kullanımı, NSAİİ kullanımı (örn: IND, aspirin vb.) ve Zollinger- Ellison sendromu bulunur [108, 109]. Toplumlarda giderek artan sağlık problemleri sonucunda farklı kimyasal içeriklere sahip ilaçların kullanımı daha yaygın hale gelmiştir. Günümüzde en çok reçete edilen ilaçlar arasında NSAİİ'ler sınıfına giren analjezikler, antikoagülanlar, antipiretikler ve antienflamatuarlar bulunur. Bu ilaçlar ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda, hipertansiyonda ve artrit tedavisinde kullanılmaktadır [35-37]. Uzun süreli NSAİİ'lerin kullanımı gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler ile böbreklerde ciddi olumsuz etkilere neden olur [37, 115, 116]. NSAİİ'ler, siklooksijenazlar (COX-1 ve COX-2) aracılığıyla prostaglandin sentezini inhibe ederler. Prostaglandin eksiliği ise mide asiditesinde ve pepsin düzeylerinde artışa neden olarak mide ülseri gelişimi için uygun ortam hazırlanmış olur [117, 118]. Oysa prostaglandin ailesinden özellikle PGE₂, mide koruyucu mekanizmaları güçlendirir [38-40]. Güçlü bir mediator olan PGE₂ [119], birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde rol alan, eikozanoid tip lipid mediatörüdür [41, 42]. PGE₂ bikarbonat (HCO₃⁻) ve mukus salgılanmasını artırır, [40, 46, 47] mide asidi salgısını azaltır ve mukozadaki kan akışını iyileştirerek gastrik mukozanın korunmasına katkı sağlar [48]. Ayrıca PG, pepsinojen sekresyonunu ve mide düz kasının hareketliliğini düzenler [120], mukozal epitel hücrelerinin yenilenmesini ve onarımını sağlar [111, 121]. Prostaglandinlerin bütün bu etkileri mide ülseri oluşumunda ne kadar önemli bir mediatör olduğunu göstermektedir.

2.11. Prostaglandin Üretimi

PG'ler, eikosanoid ailesinin (oksijenli C20 yağ asitleri) üyeleridir ve vücuttaki hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilir. Hücreler tarafından depolanmazlar. Siklooksijenazlar (COX-1 ve COX-2) yoluyla travma gibi uyaranlara ya da sinyal moleküllerine yanıt olarak araşidonik asitten sentezlenirler [122-124]. Prostanoid biyosentezi (prostaglandin G/H sentazı (PGHS)) için öncül bir yağ asidi olan araşidonik asit bir dizi metabolik sürece katılır. Araşidonik asit, membran fosfolipidlerinde bulunur ve fosfolipaz A₂'nin (PLA₂) hidrolitik etkisiyle sitozole salınır. Salınan araşidonik asit, prostanoidlere metabolize edilir. Bu

basamaktan sonra COX'lar, araşidonik asitin PGG₂ ve ardından PGH₂'ye dönüşümünü katalize eder. PGG₂'yi oluşturmak üzere araşidonik asidi oksijenleştirir ve siklize eder ve bunu peroksidaz işlevi aracılığıyla PGG₂'nin PGH₂'ye indirgenmesi izler. [49, 125-127]. Daha sonra PGG₂ ve PGH₂'den spesifik izomerazlar ve sentazlarla PGE₂, prostasiklin (PGI₂), PGD₂, PGF_{2A} veya tromboksan A₂ (TxA₂) ve TxB₂'ye işlenir [128-131].

İnsan vücudunda en bol bulunan prostanoid PGE₂'dir [132]. PGE₂ homeostatik [122, 133], inflamatuvar [134] veya bazı durumlarda anti-inflamatuvar [135] etkilerin ortaya çıkmasına aracılık eder [136]. ProstaglandinE₂ üretiminde, Prostaglandin E sentaz (PGES), COX'ten türetilen PGH₂'nin PGE₂'ye dönüşümünü katalize eder [137]. Günümüze kadar ki çalışmalarda memelilerde üç farklı PGES türü karakterize edilmiştir. Bunlardan;

1. Sitozolik prostaglandin E sentez (cPGES), p23 olarak da bilinir. Birçok hücrede eksprese edilir ve ağırlıklı olarak COX-1'den türetilen PGH₂'yi PGE₂'ye dönüştürür [138].
2. Mikrozomal prostaglandin E sentez-1 (mPGES-1), COX-2 ile bağlantılı gibi görünen uyarılabilir bir perinükleer enzimdir. COX-2 ve mPGES-1, NF-κB tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir ve her iki enzim de inflamasyon sırasında gecikmiş PGE₂ sentezi-yanıtları için gereklidir [130, 139, 140].
3. Mikrozomal prostaglandin E sentez-2 (mPGES-2), glutatyon-spesifik olmayan mPGES-2, COX-1 ve COX-2 ile birleşebilen ve hem doku homeostazında hem de hastalıklarda rol oynayan PGE₂ üretimini ortaya çıkarabilen bir PGES çeşididir [139, 141].

Prostaglandinlerin fizyolojik etkileri G-protein-kenetli reseptör ailesinden prostanoid reseptörleri aracılığı ile ortaya çıkar [142, 143]. Prostanoidler metabolik olarak hızla yıkıldıklarından, etkileri sentez bölgelerinin yakın çevresiyle sınırlıdır [144, 145]. Bu nedenle, prostanoidlerin biyolojik etkileri, prostanoidlerin ilgili reseptörleri ile etkileşimine bağlıdır [126, 146, 147]. Prostanoid reseptör alt ailesi, en büyük afiniteyle bağlanan prostanoid ligandına göre sınıflandırılan sekiz üyeden (DP, EP1-4, FP, IP ve TP) oluşur [148, 149]. Araştırmalar daha çok EP1-4 reseptörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. EP1 reseptörü, Gαq proteinlerine bağlanarak EP3 reseptörü ise Gαi proteinlerine bağlanarak aktive olurlar [143]. EP1 ve EP3, Gs-bağlı reseptörlere bağımlı değildir ve adenosin monofosfat (AMP) aktive edici fonksiyonları yoktur. Ancak, EP3'ün cAMP'yi inhibe etme özelliği vardır. EP1, Ca⁺²

salınımı yoluyla sinyal oluşturur [149, 150]. EP2 ve EP4 reseptörleri, G α s proteinlerine bağlanır ve adenilat siklaz ile tetiklenen cAMP/ protein kinaz A (PKA) / cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) yolunun aracılık ettiği Gs-bağlı reseptörler aracılığıyla sinyal göndererek PGE2'nin anti-inflamatuar ve baskılayıcı aktivitesine aracılık eder [151, 152]. cAMP seviyelerindeki değişiklikler, PKA aktivasyonu yoluyla pleiotropik hücresel tepkileri ve cAMP bağımlı ve cAMP bağımsız yollar aracılığıyla protein alışverişini indükler [153]. EP2 ve EP4 aynı işlevi paylaşıırken, farklı PGE2 konsantrasyonları tarafından tetiklenirler ve EP2'nin PGE2 işlevlerine daha uzun bir süre boyunca ve daha sonraki bir inflamasyon aşamasında aracılık etmesine izin verirken, EP4 hızla duyarsızlaşır [154]. Bu dört reseptörden EP3 ve EP4, EP1 ve EP2'ye kıyasla PGE2 için daha yüksek bir afiniteye sahiptir [150].

2.12. Siklooksijenazlar

NSAİİ'ler, siklooksijenazları inhibe ederek PG üretimini engellerler. Üç farklı gen, COX-1, COX-2 ve COX-3 olarak adlandırılan COX enzimlerini kodlar [127, 155]. COX enziminin iki izoformunun PG sentezine dahil olduğu bilinmektedir. COX-1 birçok dokuda yapısal olarak eksprese edilirken gastrointestinal sistem ve böbrek fonksiyonlarının korunması ile fonksiyonel trombositlerin üretiminde yer alan PG sentezine katılır. COX-2 ise daha çok fizyolojik ve patofizyolojik stresörler tarafından indüklenir (örn; polipeptidik büyüme faktörleri, glukokortikoidler, bakteriyel endotoksinler, inflamasyon araçları, mitojenler ve karsinojenler gibi) [125, 155-158]. COX-3 formu, köpek ve insan dokularında, özellikle de beyinde yer almaktadır [127]. COX-3 aslında COX-1'in ek varyantının bir ürünüdür. COX-3 hemen hemen COX-1 ile aynı diziye sahiptir [127, 159, 160].

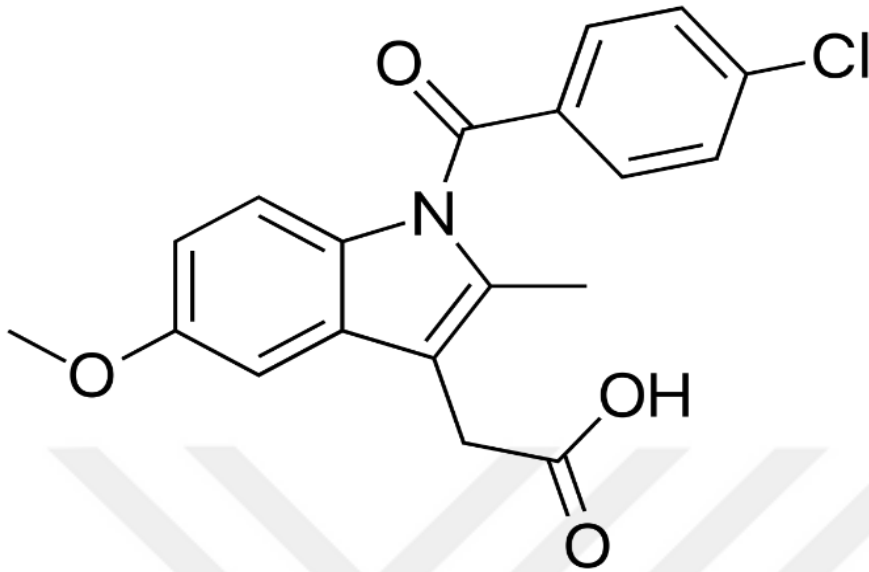
2.13. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, dünyada en sık reçete edilen ilaçlardır. Bu ilaçlar analjezik, anti-inflamatuar ve anti-trombotik etkilere sahiptir. Özellikle iskemik kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkların tedavisinde veya profilaksisinde yaygın olarak kullanılır [161-166]. NSAİİ'ler kullanımı sıklıkla peptik ülser oluşumu ile ilişkilidir [165]. NSAİİ'ler proinflamatuvar mediatörleri indükleyerek nötrofil adezyonunu artırır ve gastrik toksisiteye neden olur. Bunun sonucunda kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlarla birlikte mukozada hasar oluşturur [162, 167]. NSAİİ kaynaklı ülserlerin patogenezinin altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşık olmasına rağmen bilim

insanları araştırmalarını daha çok prostaglandin bağımlı mekanizmalar üzerine yapmışlardır. Prostaglandin bağımlı mekanizmalar siklooksijenazlar aracılığı ile ortaya çıkmaktadır [167, 168]. NSAİİ'ler esas olarak mide sıvısında iyonik olmayan bir durumda tutulur ve mide mukozası hücre zarından kolayca geçebilir ve hücreler içinde birikebilir. NSAİİ'lerin yüksek konsantrasyonları hücre zarının geçirgenliğini değiştirebilir, bu da ödem, dejenerasyon, nekroz ve mide mukozal epitel hücrelerinin dökülmesine neden olur. Zamanla mide mukozasının koruyucu bariyer etkisi bozulur ve gastrik ülserler meydana gelir [169].

2.14. İndometazin

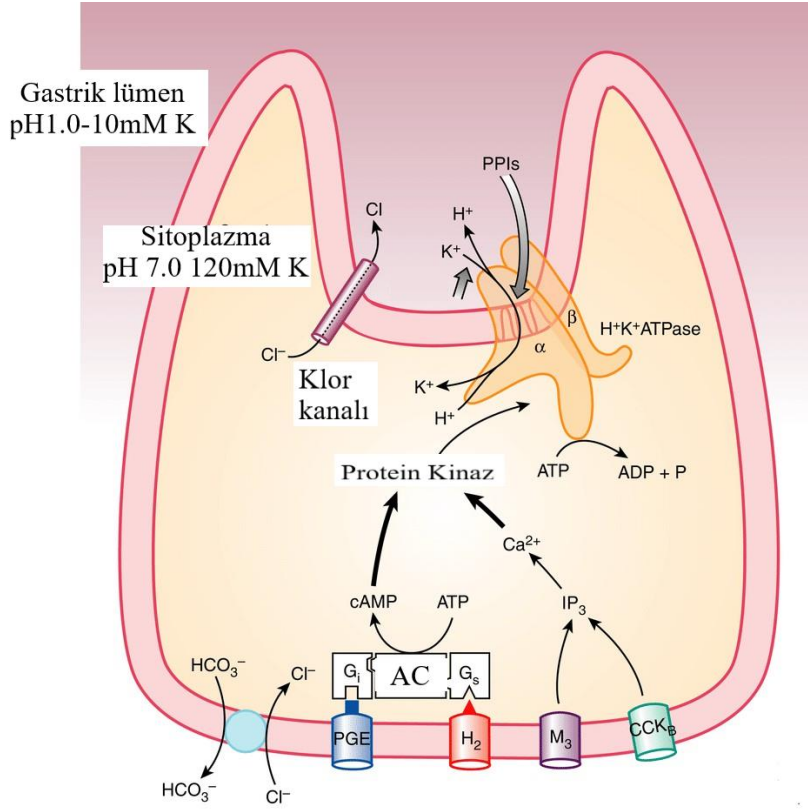
İndometazinin kimyasal adlandırılması, 1-(p-klorobenzoil)25-metoksi-2-metilindol-3-asetik asit şeklindedir ve bir indol-asetik asit türevidir [170] (Şekil 2.5). İndometazin, antipiretik, analjezik ve anti-inflamatuvar etkilere sahip artrit tedavisi, doğumda uterus kasılmalarını geciktirmek ve yenidoğanda patent duktus arteriyozus kapanmasını kolaylaştırmak için yaygın olarak kullanılırlar [170, 171]. NSAİİ'ler, yukarıda ifade edildiği gibi birçok yararlı etkisi olmasına rağmen, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem ile böbreklerde olumsuz yan etkilere neden olmaktadır [172, 173]. İndometazin, NSAİİ'ler gibi hem terapötik hem de toksik etkiler gösterir [174]. İndometazin kullanımı hem hayvanlarda hem de insanlarda agresif ülserojenik etkiler gösterebilir [171]. İndometazin emilimden sonra, mide mukozasının zar geçirgenliği artar, mukozal yüzeydeki yüzey aktif fosfolipidlerde yapısal bozulmalara neden olarak gastrointestinal sistemde ülseratif lezyonlar meydana getirir [175, 176]. Ayrıca NSAİİ'ler, potasyum kanallarının modülasyonunda rol alarak mukozal hücre hasarına ve/veya sitotoksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. NSAİİ'lerin, K^+ akışını uyardığı ve hücre zarının geçirgenliğini artırdığı gösterilmiştir [177, 178]. Dolayısıyla H^+/K^+ATPaz pompasının sağlıklı bir şekilde çalışması için hücre içi potasyum konstanrasyonunun belirli bir aralıkta tutulması zorunludur [179]. İndometazinin ülserojenik etkisi için önerilen en yaygın mekanizma, siklooksijenazlar aracılı gastrik sitoprotektif mediatörlerden, prostaglandinlerin inhibisyonudur. NSAİİ'ler tarafından prostaglandin sentezinin baskılanması zamanla gastrik nitrik oksit seviyesinin düşmesine, serbest radikallerin üretimi artmasına ve oksidatif stres yükselmesine neden olur. Bu olayları takiben inflamasyon hızlanır, mide asiditesi artar ve gastrointestinal toksisite sonucunda gastrik mukozal hücrelerde rejenarasyonu azalır ve bu hücrelerde genellikle apoptoz gözlenir [180-183].



Şekil 2. 5 İndometazinin kimyasal yapısı [184].

2.15. Asetilkolin Reseptörü

Muskarinik asetilkolin reseptörleri (mAChR'ler) beş alt tipten (M1–M5) oluşur ve gastrointestinal sistemi de içine alacak şekilde birçok periferik organda çeşitli otonomik fonksiyonlara aracılık ederek yaygın olarak eksprese edilir [185, 186]. Bu reseptörler, G proteinine bağlı reseptörlerdir; M1, M3 ve M5 reseptörleri Gq proteinine bağlanırken, M2 ve M4 reseptörleri Gi proteinine bağlanır [187]. Mide asidi salgılayan mide parietal hücrelerinin M3 reseptörlerini eksprese ettiği bilinmektedir [188-190]. G-proteinine bağlı bir reseptör olan muskarinik asetilkolin reseptörü-3 (M3), merkezi ve periferik sinir sisteminin birçok temel aktivitesini düzenleyen bir asetilkolin reseptörüdür [191]. M3 reseptörleri, Gq/11 yoluyla fosfolipaz C ile pozitif olarak birleşir, inositol 1,4,5-trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu indükler ve hücre içinde kalsiyum seviyesi artar bu süreç sonunda asit sekresyonu gerçekleşir [185, 186]. Bunlara ek olarak parasempatik sistemin postgangliyonik nöronları tarafından salınan asetilkolin, pariyetal hücrelerde, gastrin ve histamin salgılarını uyarak benzer şekilde gastrik asit sekresyonuna katılır [192].



Şekil 2. 6. Gastrik asit üretimi ve sekresyonu özetlenmiştir [193]. (AC: adenilat siklaz, PGE; prostaglandin E2, H2: Histamin 2 reseptörü, M3: Asetilkolin M3 reseptörü, CCKB: Kolesistokin B reseptörü, $H^+ K^+ ATPase$: $H^+ K^+ ATPaz$ pompası ve PPIs: Proton pompa inhibitörü).

2.16. Kolesistokinin B Reseptörü

Gastrin ve kolesistokinin hormonları gastrointestinal sistemde yer alan önemli hormonlardandır [194-196]. Bu hormonlar, biyolojik ve farmakolojik etkilerini kolesistokinin A reseptörü (CCK-AR/CCK1R) ve kolesistokinin B reseptörü (CCK-BR/CCK2R) olarak adlandırılan G protein aracılı reseptörler üzerinden gösterir [197-199]. CCK2R, beyin [200], mide epitelyal parietal hücreleri [201], enterokromafin benzeri hücreler ve D hücreleri, pankreas asiner hücreleri [202] ve periferik kan [203] gibi birçok yerde eksprese edilir. CCKBR, yedi transmembran alana sahip değişken bir N terminal uç ile bir COOH kuyruk ile karakterize rodopsin benzeri G protein-aracılı bir reseptördür [201, 204, 205]. CCKBR, asit sekresyonu, mukozal beslenme ve mide motilitesinin düzenlenmesinde yer alır [206-208]. Ayrıca hücre büyümesi, apoptoz ve hücre göçünde önemli roller üstlenir [209, 210].

2.17. Histamin 2 Reseptörü

Histamin, başlıca dört histamin reseptörü H1R, H2R, H3R ve H4R aracılığıyla fonksiyonlar gösteren önemli bir doku hormonudur [211, 212]. Hepsi G protein bağlı reseptörler (GPCR'ler) sınıfına aittir [213]. H2R, parietal hücreler, kas, epitel, endotel, nöron, hepatosit ve bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilir. H2R gastrointestinal motilite [214] ve mide asidi salgısını düzenler [215], PGE2 aracılı duodenal epitelyal bikarbonat salgısını inhibe eder [216]. Parietal hücre H2 reseptör aktivitesinin, gastrik H^+/K^+ ATPaz alfa alt biriminin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir [217]. Midedeki asit salgılanmasına, H pompalanmasından sorumlu H^+/K^+ ATPaz'ı taşıyan tübülo-veziküller olarak bilinen veziküller ve tübüler organellerle dolu parietal hücrelere aracılık eder [218]. Histamin gibi gastrik transmitterler, cAMP bağımlı bir sinyalleşme kaskadı başlatarak [219], Ca^{+2} miktarındaki çok küçük değişiklikler ile pariyetal hücrelerden gastrik asit sekresyonuna katılmaktadır [218, 220].

2.18. Nüklear Faktör kappa B

Nüklear faktör kappa B (NF- κ B), inflamatuvar sitokin genlerini aktive eden çok birimli transkripsiyon kompleksidir, bu nedenle inflamasyon sürecine katılan önemli bir elemandır [221, 222]. NF- κ B'ler, memelilerde 5 Rel proteininden, p65 (RelA), c-Rel, RelB, p50/p105 (NF- κ B1) ve p52/p100 (NF- κ B2)'den meydana gelir [223]. NF- κ B esas olarak p50 ve p65 alt birimlerinden oluşur. p65 alt birimi NF- κ B transkripsiyonunun aktivasyonundan sorumludur [224]. Hücre sel uyarı gerçekleşmediği sürece (dinlenim durumunda), NF- κ B, inhibitör- κ B (I κ B) ile bağlanarak sitoplazmada yer alır. I κ B kinaz (I κ K) proteini I κ B'yi fosforile ederek, I κ B'nin NF- κ B'den ayrılmasını sağlar [225, 226]. Serbest kalan NF- κ B p65 alt biriminin nükleer translokasyonunu teşvik ederek, NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açar [227, 228]. Aktive edilmiş NF- κ B, bağışıklık yanıtı ve inflamasyonun kontrolü [228], epitel rejenerasyonu, anjiyogenez ve nötrofil infiltrasyonu [229-231] dahil olmak birçok genin transkripsiyonunu ve protein ekspresyonunu gerçekleştirir. Çok sayıda araştırma NF- κ B'nin, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) gibi birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin seviyesini kontrol ettiğini göstermektedir [232-234]. Güçlü bir inflamatuvar ve immün yanıt olan NF- κ B sinyal yolu, sitokinlerin üretimini tetikleyen ROS tarafından da aktive edilebilir [235]. Ayrıca indometazin kullanımı, NF- κ B'yi aktive etmesi nedeniyle oksidatif hasara yol açar ve mukozal hasar oluşumunu teşvik eder [164, 236].

2.19. Oksidatif Stres

İndometazin, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek, sitokrom-c'nin mitokondriyal membranöz boşluktan sitozole salınmasına neden olur. Mitokondriyal akonitazın inaktivasyonu serbest radikal oluşumlarını indükler, serbest demir üretimi ile daha fazla mitokondriyal ROS üretilir, bu da mitokondriyal hasarı daha fazla artırarak oksidatif strese katkı sağlamayı artırır [237]. Devamında süperoksit anyonu ve H_2O_2 gibi reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi artar ve mitokondriyal disfonksiyon gerçekleşir [238, 239]. Oksidatif stres ve serbest radikaller epitelyal bazal membran bileşenlerinin bozulmasına, hücre metabolizmasının tamamen değişmesine ve DNA hasarına neden olarak mukozal hasarı teşvik eder [240, 241]. NSAİİ'ler mide epitel hücrelerinde oksidatif stresi indüklediği için oksidan ve anti-oksidan sistem arasındaki dengeyi bozar ve mide ülserine katkı sağlar [242].

Serbest radikaller, özellikle hidroksil radikali, hücre zarının peroksidasyonunu başlatarak araşidonik asit ve peroksil lipid serbest radikalının serbest kalmasına neden olur [243]. Peroksil radikali, lipid peroksidasyonunu teşvik eder, hidrojeni yağ asidinden uzaklaştırır ve son ürünün malondialdehit (MDA) olduğu bir zincir reaksiyonu başlatır. MDA, lipid peroksidasyon ürünlerinden biridir ve hücre ve doku hasarında oksidatif stres durumunun en sık ölçülen biyobelirtecidir [240, 241, 244]. Bunlara ek olarak çoklu doymamış yağ asitleri aynı anda serbest radikaller oluşturmak için peroksidasyona uğrarlar, mide mukozasının inflamasyonunda rol oynayabilirler [245]. Ayrıca, indometazin, mikro damarların nötrofiller tarafından tıkanmasına neden olarak gastrik endotelyuma doğrudan yapışmasını teşvik eder ve ardından mukozal kan akışında azalma ile ülserasyona yol açar [116]. Miyeloperoksidaz (MPO), H_2O_2 'den toksik hipokloröz asit üretimini katalize eden ve ayrıca H_2O_2 'yi oksitleyici bir ajan olarak kullanarak tirozinin tirozil radikaline oksidasyonunu katalize eden ve ardından inflamasyona ve apoptoz indüksiyonuna neden olan nötrofil infiltrasyonunun ana belirtecidir [246].

Antioksidanlar, ROT temizleyicileri olarak bilinir, bu nedenle biyolojik zarları oksidanlardan korurlar. ROT türlerine karşı savunma stratejileri arasında enzimler, antioksidanlar ve radikal temizleyici besinler (vitaminler ve karotenoidler) bulunur. Gastrointestinal sistem, antioksidan elemanları (süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH) ve katalaz (CAT)) ROT'lerine karşı savunmada yer alırlar [247, 248]. Süperoksit

anyonu, SOD enzimi tarafından dismutasyon reaksiyonunu katalize ederek elimine edilir. Aynı radikali oksijene ve H_2O_2 'ye dönüştürür. Bu da daha sonra CAT ve Glutasyon Peroksidaz (GSHPx) yoluyla H_2O_2 'yi oksijen ve suya ayırıştırır [249, 250]. Bu olaylar oksidatif strese ve sonuçlarına karşı koruma sağlar [250].

Birçok araştırmacı süperoksit anyon (serbest radikaller) oluşumunun hücrel hasarda anahtar faktör olduğunu ve bunun farklı akut ve kronik yaralanma modellerinde gösterildiğini ifade etmektedir. Bu hücrel saldırı dizisi, mide dokusunda SOD, CAT ve MDA, MPO ve GSH seviyeleri gibi çeşitli göstergeler veya işaretler kullanılarak belirlenmiştir [245, 247, 248, 250, 251].

2.20. Isı Şok Proteinleri

Isı şok proteinleri (HSP'ler), farklı stres faktörlerine karşı hücrel homeostazı koruyan stres proteinleridir [252]. Birçok organizmada ağır metaller, kimyasal ajanlar, glukoz, açlık, ısı, oksidatif ve fizyopatolojik streslere yanıt olarak ısı şok faktörü transkripsiyonel etkisi ile eksprese edilir veya üretilirler [253]. HSP proteinleri biyolojik fonksiyonları ve molekül ağırlıklarına göre beşe ayrılır; HSPA (HSP70), HSPB (küçük HSP'ler), HSPC (HSP90), HSPD (HSP60) ve DnaJB (HSP40). [253-256]. HSP ailesi, hücrel proteinlerin biyosentezinde, proteinlerinin yapısal farklılaşmasında (katlanmasında, açılmasında ve birleştirilmesinde) ve taşınmasında önemli olan moleküler şaperonlar olarak işlev görürler [257]. Üretilen HSP tipi ve/veya ekspresyon seviyesi, bir hücrenin strese veya uyarana tepki verme şekline göre düzenlenebilir. Gastrointestinal sistemde, HSP'ler sitoprotektif bir rol oynar [117]. Mide epitel hücreleri bazı stres koşullarına maruz kaldığında, termal şok faktörü-1 transkripsiyonu gerçekleşir ve HSP70 üretimini indükler [258]. HSP70, esas olarak farklı uyaranlara karşı hücrel canlanma için işlev gören büyük bir moleküler şaperondur [259]. Özellikle HSP70, iritan edici faktörler kaynaklı mide ülseri oluşumunu doğrudan engelleyerek [259, 260] gastroproteksiyona dahil olduğu gösterilmiştir [261]. HSP70 için çeşitli gastrik ülser tiplerinde ülser inhibe edici/iyileştirici/koruyucu gibi tanımlamalar kullanılmaktadır [117, 261-263]. Mide ülseri iyileşmesinin, hücre proliferasyonu ve migrasyonu ile anjiyogenezi ile ilişkili bir mekanizma olduğu bilinmektedir [260, 264, 265]. Ayrıca HSP70 gastrik ülser iyileşmesini hızlandırabilir ve hasarlı hücrelerde aşırı eksprese edilir [266]. HSP70 protein seviyesi genellikle ROS üretiminin neden olduğu protein bozunmalarına yanıt olarak artar [267]. HSP70 tıpkı PGE2 gibi gastrik mukozanın bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur [268-270]. HSP70,

siklooksijenaz-2 ve nitrik oksit sentazın ekspresyonunu düzenleyerek doku iyileşmesini destekler [270, 271]. Bu süreçte HSP70' hatalı üretilen proteinleri otofaji ile uzaklaştırırken ve hücre ölümüne sebep olan apoptotik proteinleri inhibe eder [266]. HSP70, Bax proteinini inhibe ederek mide ülserini inhibe eder ve yara ve mide ülseri iyileşmesini teşvik eder [264, 272, 273]. Benzer şekilde, HSP-70'in yukarı regülasyonunun, NF-κB'nin inhibisyonu ve NF-κB aracılı proinflamatuvar sitokinlerin modülasyonu yoluyla hücreyi koruduğu rapor edilmiştir [274].





3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılan tüm hayvanlar için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan G.Ü.ET- 20.025 kod numaralı etik onay alınıp deneye başlandı. Deneyde 250-300 gr ağırlığında 56 adet Wistar albino cinsi, erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar için deneyden önce ve deney esnasında Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme Deneysel Araştırma Merkezinde (GÜDAM) en uygun şartlar olan; ortamın sıcaklığı 23 °C ve 12 saat aydınlık – karanlık döngüsü sağlandı. Hayvanların deneye en uygun şekilde adapte olabilmesi için 1 hafta alıştırma süresi uygulandı. Hayvanlara içme suyu ve beslenmeleri için ad libitum yem verildi.

3.2. Deney Hayvan Grupları

Deneyde 56 adet Wistar albino erkek sıçanlar (n=8) ile oluşturulan 7 grup kullanmıştır.

Grup 1 (Kontrol grubu); Deney hayvanları hiçbir işleme tabi tutulmadı. Rutin yaşam alanlarında tutuldular.

Grup 2 (Taklit - Sham grubu); Sıçanlar pleksiglass kutulara alınarak 1 saat cihaz çalıştırılmadan hayvanlar bekletildi. Uygulamanın ardından 15 gün (5 gün/hafta – saat 17:00’da) sıçanların midelerine 0,3 ml dimetil sülfoksit (DMSO) intragastrik gavaj ile verildi.

Grup 3 (Ülser grubu); 15 gün (5 gün/hafta – saat 17:00’da) sıçanların midelerine 0,3ml DMSO içerisinde çözülmüş 4 mg/kg indometazin intragastrik gavaj ile verilerek kronik ülser oluşumu sağlanmıştır.

Grup 4 (2100 MHz RFA grubu); 15 gün (5 gün/hafta) sıçanlar pleksiglass kutulara alınarak her gün 1 saat 2100 MHz RF alana maruz bırakıldı.

Grup 5 (2600 MHz RFA grubu); 15 gün (5 gün/hafta) sıçanlar pleksiglass kutulara alınarak her gün 1 saat 2600 MHz RF alana maruz bırakıldı.

Grup 6 (2100 MHz RFA- Ülser grubu); Sıçanlar pleksiglass kutulara alınarak 1 saat 2100 MHz maruziyet uygulandı. Uygulamanın ardından 15 gün (5 gün/hafta – saat 17:00’da) sıçanların midelerine 0,3ml DMSO içerisinde çözölmüş 4 mg/kg indometazin intragastrik gavaj ile verilerek kronik ülser oluşumu sağlandı.

Grup 7 (2600 MHz RFA- Ülser grubu); Sıçanlar pleksiglass kutulara alınarak 1 saat 2600 MHz maruziyet uygulandı. Uygulamanın ardından 15 gün (5 gün/hafta – saat 17:00’da) sıçanların midelerine 0,3ml DMSO içerisinde çözölmüş 4 mg/kg indometazin intragastrik gavaj ile verilerek kronik ülser oluşumu sağlandı.

Dokuların toplanması, tartılması ve saklanması

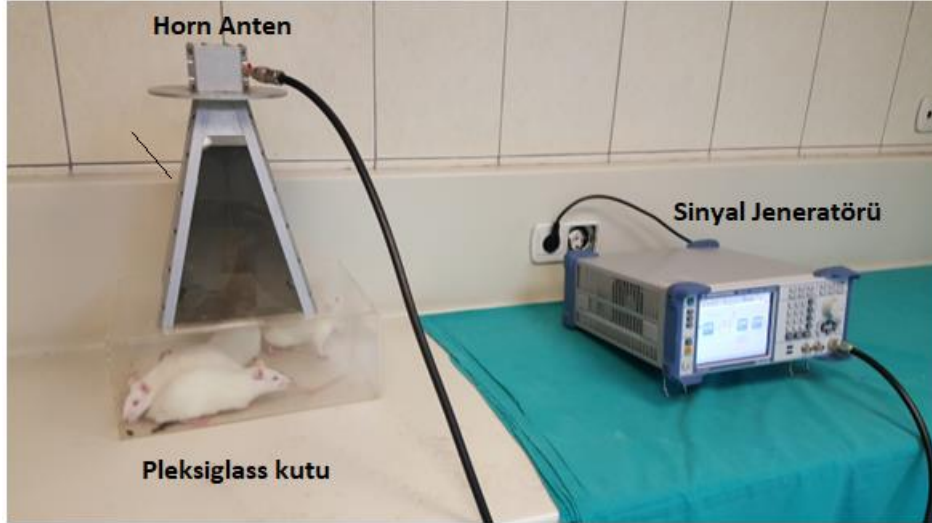
Çalışmanın son günü hayvanlar derin anestezi altında intrakardiyak kan alınarak ötenazi ile dekapite edildi. Hayvanların mideleri gastroözefagial bileşkenin altından eksize edilerek alındı. Mide içerikleri bir huni yardımıyla daha önce etiketlenmiş olan mikrosantrifüj tüplere aktarıldı ve hemen donduruldu. Total mide büyük kurvatuvar boyunca açılıp serum fizyolojik ile yıkandı. Daha sonra mide dokuları üç homojen parçaya ayrıldı. Biyokimyasal ve moleküler analizler için ayrılan dokular hemen kuru buz kullanılarak donduruldu ve -80 °C’de saklandı. Histopatolojik analizler için alınan numuneler ise %10 formalinde saklandı.

3.3. Radyofrekans Alan Maruziyeti

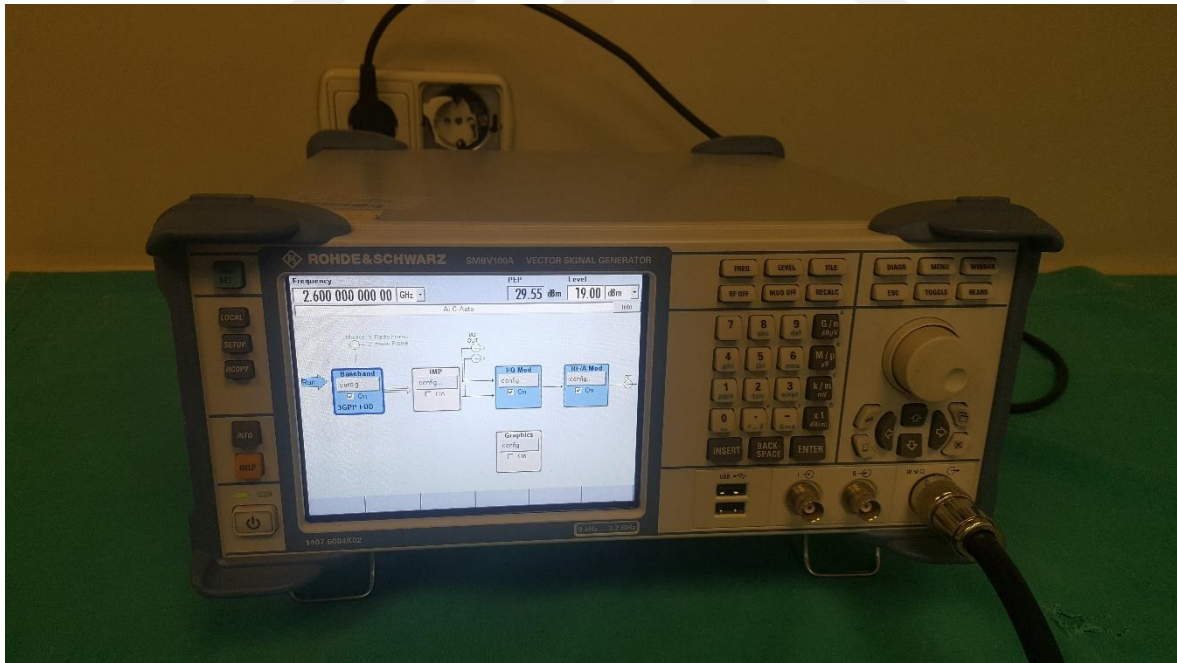
Radyofrekans alan uygulamaları Rohde & Schwartz markalı SMBV100A modeli EMA vektör sinyal jeneratörü ile yapıldı. Frekans aralığı: 400 MHz-6 GHz ETS Lindgren marka, 3164-03 Model horn anten ile uygulamalar yapıldı. 2100 MHz ve 2600 MHz RFA 3GPP modölasyon ile maruziyet boyunca her iki frekansta 29.55 dBm Güç Çıkışı Değeri ile kullanıldı. Sıçanlar 35 x 35 x 15 cm boyutunda pleksiglass kutu içersine bırakılarak RF alan uygulamaları yapıldı.

Elektrik alan ölçümleri Gazi İyonlaştırmacı Olmayan Radyasyondan Korunma Uygulama ve Araştırma Merkezi (GİRKUM) tarafından Narda-EMR 300 marka, tip 8.3 EMA probu kullanılarak yapıldı. E alan ölçümleri sinyal jeneratörü açık konumdayken kutunun

ortasında, sağında ve solunda ölçümler alınarak gerçekleştirildi. Sinyal jeneratörü kapalı konumdayken ise odada ölçümler yapılarak arka plan elektrik alanları kaydedildi.



Resim 3. 1. Sinyal jeneratörü açık konumda RFA maruziyet sistemi



Resim 3. 2. RF sinyal jeneratörü

3.4. Biyokimyasal Analizler

Doku homojenatının hazırlanması; Gastrik mukozalar soğuk fosfat tamponu 10 mM (pH 7.4) içinde homojenize edildi. Devamında homojenatlar 5000 rpm'de 10 dakika 4 °C'de santrifüjlenip faz ayrımı yapıldı ve süpernatanttan biyokimyasal analizler gerçekleştirildi [275].

ELISA kitleri kullanılarak TAS, TOS, MDA, SOD, GSH, GPx, GSSG, TNF- α , IL-1 β , IL-4 ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. ELISA cihazında yapılan ölçümler, temin edilen ticari (Elab science, Wuhan, China marka) ELISA kitin protokolüne uygun şekilde yapıldı.

3.5. Hematoksilen-Eosin ve İmmünohistokimyasal Boyama

Histopatolojik analizler Hematoksilen-Eosin (H&E) ve immünohistokimyasal boyamaları içermektedir. Her iki boyama içinde gerçekleştirilen işlemler aşağıda yer almaktadır.

Histopatolojik Değerlendirme; diseke edilen hayvanların mide dokuları çıkarılarak büyük eğrilik boyunca açıldı ve serum fizyolojik ile yıkandı. 24 saat boyunca %10 formalin içinde tespit edildi. Tespit işlemi tamamlandıktan sonra örnek dokular artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilen ile arındırılan mide dokuları, karşılaştırılabilir mide örnekleri şeklinde ayrılarak parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan kesitler (5 μ m kalınlığında) H&E ile boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi. Her bir histolojik kesitin birer cm uzunluğundaki bölümleri üç alana ayrıldı. Her alan, histolojik olarak 0-4 ölçeğinde puanlandı: 0- normal; 1- epitel hücre hasarı; 2- üst mukozada glandüler bozulma, vazokonjesyon veya ödem; 3- yumuşak alt mukozada mukozal bozulma, vazokonjesyon veya ödem; 4- mukozanın tüm kalınlığını kapsayan yaygın mukozal bozulma veya mukozal erozyon [276]. Her mide bölümü için en az on alan incelenerek histolojik bölümler, bir gözlemci yanlılığını ortadan kaldırmak için kodlanarak puanlamalar gerçekleştirildi. Bilgisayar aracılı bir dijital fotoğraf makinesi kullanılarak görüntüler fotoğraflandı.

İmmünohistokimyasal boyama parafine gömülmüş sıçan mide örneklerinde yapıldı. Numuneler ksilen ile muamele edilerek parafin ortamdan uzaklaştırıldı ve hidratlandı. 4-5 μ m kesitler alınarak 30 dakika monoklonal antikor ile inkübe edildi. Daha sonra 100 °C'de mikrodalga fırında antijenik geri kazanım gerçekleştirildi. Kesitler oda sıcaklığına soğutuldu ve endojen peroksidaz (peroksidaz bloke edici solüsyonda örn: % 3'lük H₂O₂) 5-10 dakika süreyle inkübasyon bloke edildi. Soğutulduktan sonra, kesitler primer antikorlar (her antikor için önerilen dilüsyon oranları kullanılarak) 30 dakika ve sekonder antikorla (her antikor uygun sekonder antikor ve önerilen dilüsyon oranları kullanıldı) ayrı ayrı inkübe edildi. Yaklaşık 30 dakika sonra fosfat tamponlu salin ile yıkandı. Yıkanan kesitler

diaminobenzidin kromojen solüsyonu (DAB) ile inkübe edildi ve su içinde yıkandı sonrasında mayers hematoksilen ile zıt boyanarak kurutuldu, sabitlendi ve entellan ile kapatıldı [277]. İmmünreaktivitenin belirlenmesinde genellikle, epitel hücrelerinin çekirdeğinde koyu kırmızimsı-kahverengi bir kromojenin varlığı ile tanımlandı. Kesitler, mikroskop altında 40x büyütmede optik yoğunluğun düşük ve yüksek olduğu 10 farklı alanda değerlendirildi. Görüntü analiz program (Image J program) kullanılarak sayımı yapıldı ve bilgisayar aracılı bir digital fotoğraf makinesi kullanılarak görüntüler fotoğraflandı [278].

İmmün boyamada HSP-70 monoklonal antikoru ve apoptotik hücre ölümünü göstermek için Tunel kiti kullanıldı. Apoptotik hücre ölümleri, marka temin edilen kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.6. Western-blot Analizleri

Mide dokuları lizis tamponu (RIPA Buffer) kullanılarak homojenizatörde parçalandı ve sonrasında 15.000 rpm'de 30 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant temiz bir tüpe transfer edildi ve örneklerdeki protein düzeyleri BCA protein analiz kiti ile belirlendi. Her bir örnekten toplam 20 µg protein içeriği, %10 - %15'lik (analiz edilen proteinin kDa ağırlığı dikkate alınarak hazırlanan) sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezinde yürütüldü ve elektroforez işlemi sonrası jeldeki protein bantları Bio Rad Trans Blot Turbo (BioRad, ABD) cihazı kullanılarak PVDF membranlara transfer edildi. Sonrasında membranlar TBS-T tampon (Tris-buffered saline-Tween 20) ile hazırlanan bloklama solüsyonu (%5 kuru süt tozu) ile 1 saat oda sıcaklığında bloke edildi. İnkübasyon sonrası bloklama solüsyonunda seyreltilen sıçan spesifik COX1, COX2, PGE2, Na⁺/K⁺ ATPaz pompası, H⁺/K⁺ ATPaz pompası, p-NF-κB, CCKB-R mAChR3 ve H2R primer antikolar ile +4 °C'de gece boyunca inkübe edildi. Muamele sonrası membranlar 3 defa 5 dk süre ile TBS-T içerisinde yıkandı. Ardından HRP veya biotin konjuge edilmiş anti-tavşan veya anti-fare sekonder antikoru (primer antikora uyumlu) ile 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Yükleme kontrolü olarak sıçan anti-β-aktin antikoru kullanıldı [279-281]. Kemilüminesan tarama, ECL tarama ajanları ile gerçekleştirildi. Blotlar Fusion FX-7 (Vilber, Almanya) görüntüleyici ile görüntülendi ve protein yoğunlukları ilgili cihazın kendi programı kullanılarak belirlendi. Tüm örneklerin protein analizleri en az 3 bağımsız deneme ile gerçekleştirildi [282, 283].

3.7. İstatistiksel Metod

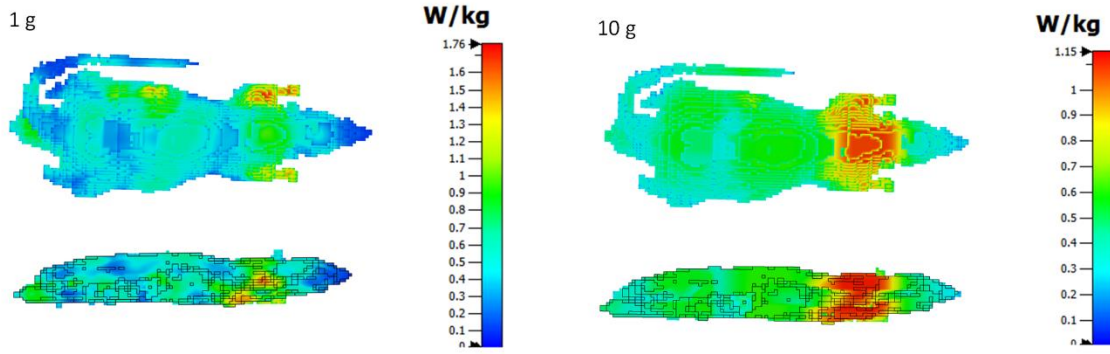
Veri analizleri için IBM SPSS Statistics v20.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar GraphPad Prism v8.0 kullanılarak grafiklere aktararak yorumlandı. Analiz sonuçları ilk olarak uç-değişken-farklı değerlere yönelik incelemeler yapıldı gerekli görülmesi halinde hatalı veri tüm analiz sonuçlarından dışlandı. Elde edilen nicel veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Verilerin dağılım Shapiro Wilk testi ile varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağım gösteren veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından çoklu karşılaştırmalar için uygun posthoc testi ile yapıldı. Nonparametrik analizlerde ise gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Önemli farklılık belirlendiğinde çoklu karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılığı göstermek için $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

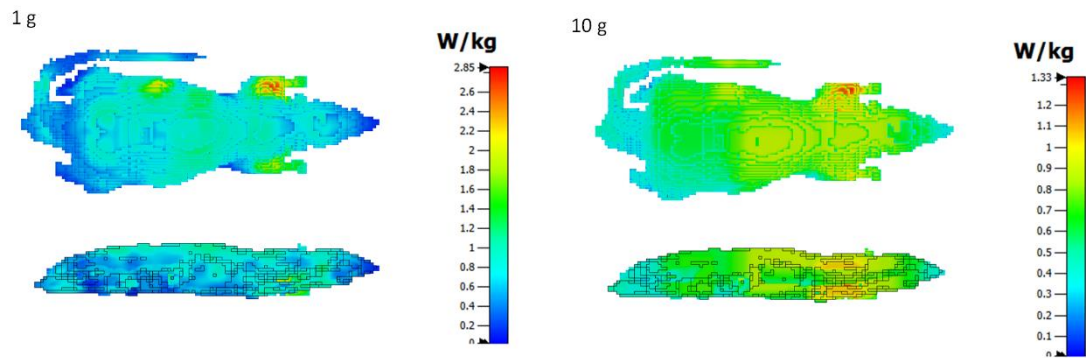
4.1. SAR Hesaplamaları

SAR simülasyonları, CST Microwave Studio (3DEXPERIENCE®, Dassault Systemes, Hamburg) adı verilen sonlu entegrasyon tekniği (FIT) tabanlı ticari yazılımla gerçekleştirildi. Simülasyondaki sıçan modelinde $1.827 \times 1.827 \times 2.015 \text{ mm}^3$ çözünürlüğe sahip vokseller kullanıldı. 2100 MHz ve 2600 MHz için elektrik alanlar sırasıyla 20,4 V/m ve 16,36 V/m ölçüldü. IEEE/IEC 62704 yöntemi kullanılarak 1g ve 10 g doku başına SAR simülasyonları gerçekleştirildi.

Şekil 4.1 2100 ve 2600 MHz frekanslarında indüklenen SAR dağılımlarını göstermektedir. 2100 MHz'de 1 g ve 10 g tüm vücut ortalama SAR değeri sırasıyla 1,76 W/kg ve 1,15 W/kg'dir. 2600 MHz'de 1 g ve 10 g tüm vücut ortalama SAR değeri sırasıyla 2,85 W/kg ve 1,33 W/kg hesaplanmıştır. Farklı frekanslar için mide dokusunda hesaplanan SAR değerleri Çizelge.4.1'de verilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 4. 1. 2100 MHz (a) ve 2600 MHz (b) frekanslarında 1 g ve 10 g için SAR dağılımları

(a) 2100 MHz SAR simülasyonları

(b) 2600 MHz SAR simülasyonları

Çizelge 4. 1. 2100 ve 2600 MHz frekanslarında (W/kg) midenin SAR değerleri.

Doku Modelleri	Frekanslar	
	2100 MHz	2600 MHz
Mide 1g	0.96	1.2
Mide 10g	0.61	0.88

4.2. Biyokimyasal Sonuçlar

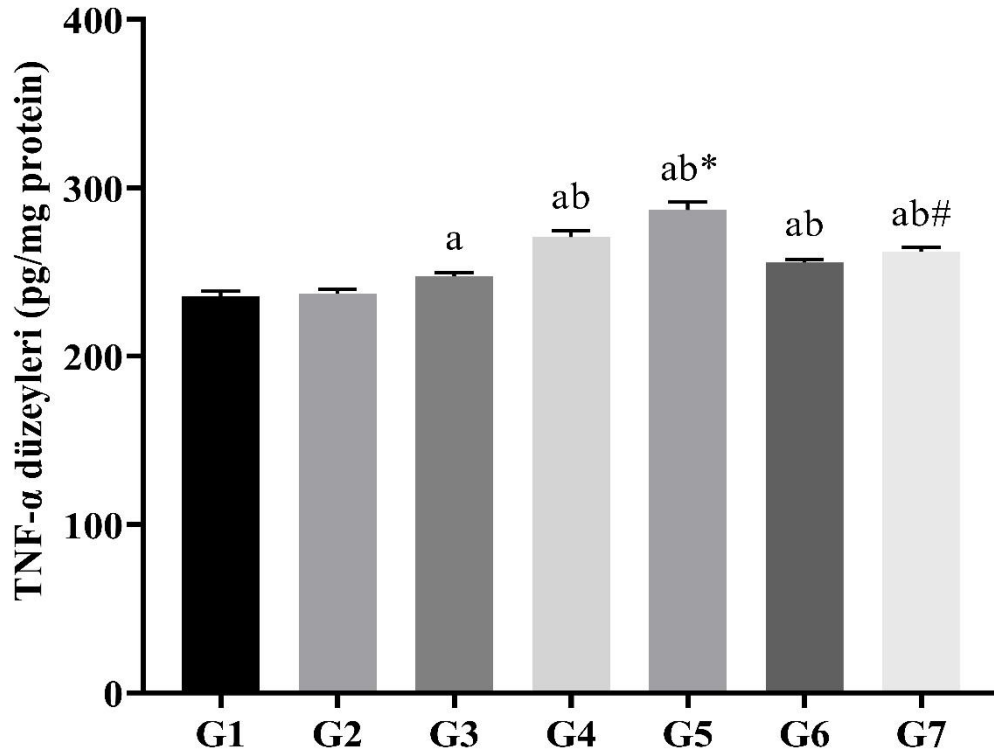
4.2.1. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) sonuçları

Mide homojenatlarından TNF- α düzeyleri, mikropate okuyucu cihaz yardımı ile sıçan TNF- α spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).

IND, 2100 MHz, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND uygulanan gruplar; kontrol ve taklit gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). RF ve RF+IND grupları IND grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna göre, 2600 MHz+IND grubu 2100 MHz+IND grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 2. Sıçan mide homejenatlarından TNF- α değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (SS)
Kontrol (G1)	235,45 $\pm$ 3,12
Taklit (G2)	237,07 $\pm$ 2,84
IND (G3)	247,35 $\pm$ 2,33
2100 MHz (G4)	270,67 $\pm$ 3,88
2600 MHz (G5)	286,86 $\pm$ 4,72
IND+2100 MHz (G6)	255,63 $\pm$ 1,91
IND+2600 MHz (G7)	262,02 $\pm$ 2,58



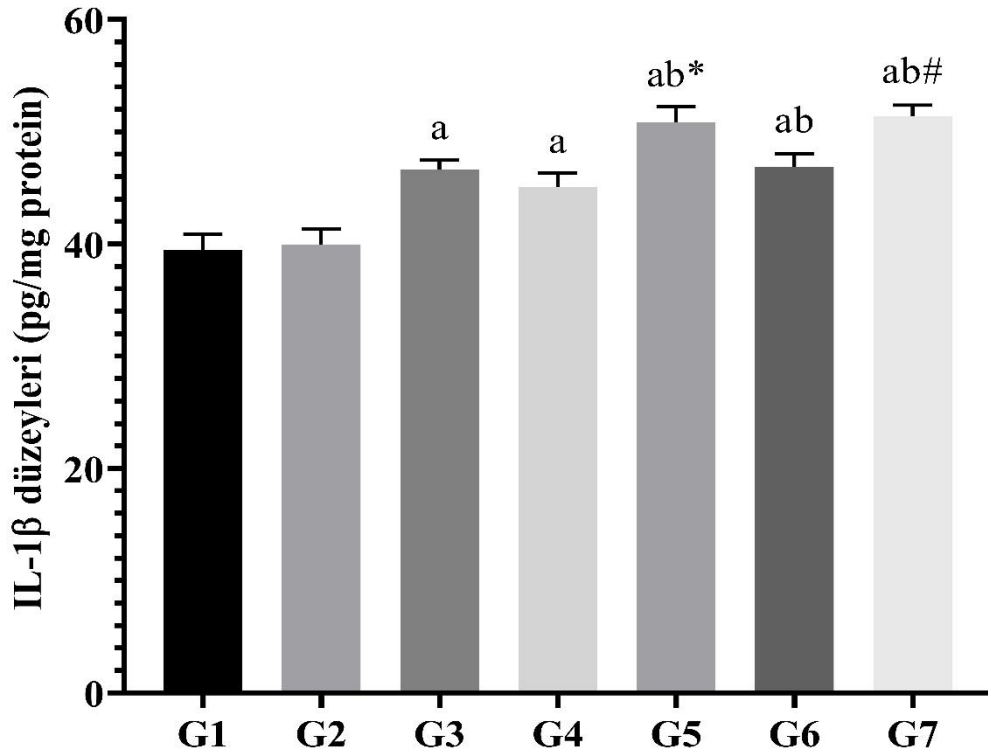
Şekil 4. 2. Sıçan mide homejanatlarında TNF- α düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^{*}p<0,001, G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

4.2.2. İnterlökin 1 beta (IL-1 β) sonuçları

Mide homojenatlarından IL-1 β düzeyleri, mikropate okuyucu cihaz yardımı ile sıçan IL-1 β spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.3, Şekil 4.3). IND, 2100 MHz, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND uygulanan gruplar; kontrol ve taklit gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). RF ve RF+IND grupları IND grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna göre, 2600 MHz+IND grubu 2100 MHz+IND grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 3. Sıçan mide homejenatlarından IL-1 β değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol	39,49 $\pm$ 1,4
Taklit	39,96 $\pm$ 1,36
IND	46,63 $\pm$ 0,84
2100 MHz	45,10 $\pm$ 1,22
2600 MHz	50,81 $\pm$ 1,44
IND+2100 MHz	46,88 $\pm$ 1,14
IND+2600 MHz	51,39 $\pm$ 0,95



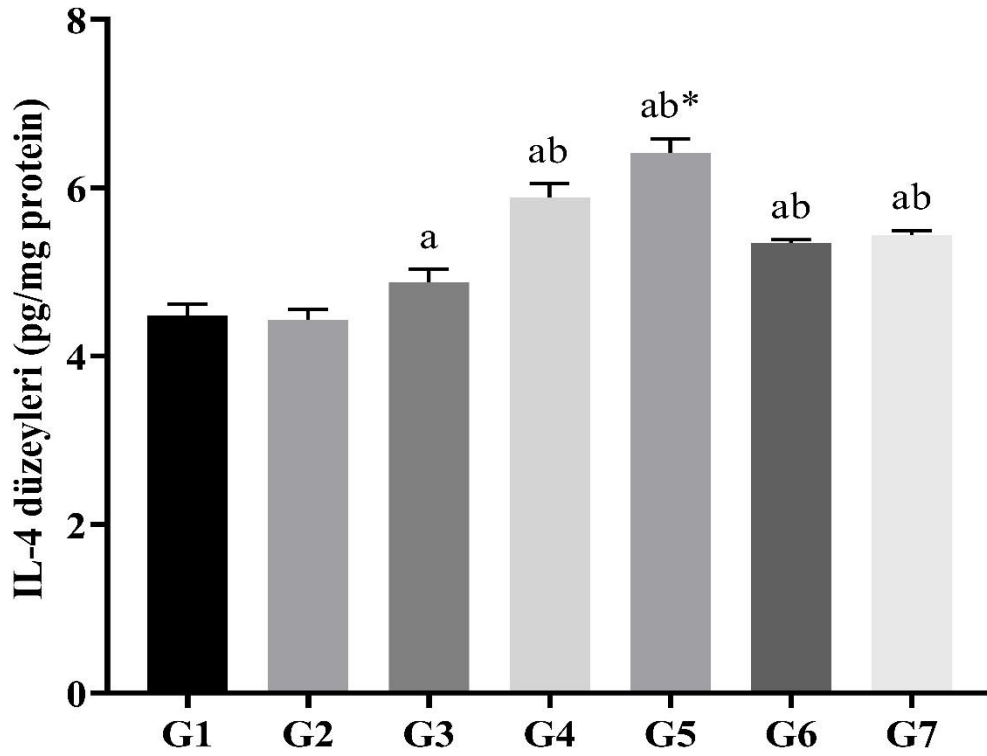
Şekil 4. 3. Sıçan mide homejanatlarında IL-1 β düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^{*}p<0,001, G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

4.2.3. İnterlökin 4 (IL-4) sonuçları

Mide homojenatlarından IL-4 düzeyleri, mikropate okuyucu cihaz yardımı ile sıçan IL-4 spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.4, Şekil 4.4). IND, 2100 MHz, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND uygulanan gruplar; kontrol ve taklit gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). RF ve RF+IND grupları IND grubuna kıyasla yüksek bulundu. 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Çizelge 4. 4. Sıçan mide homejenatlarından IL-4 değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	4,48 $\pm$ 0,13
Taklit (G2)	4,43 $\pm$ 0,12
IND (G3)	4,88 $\pm$ 0,15
2100 MHz (G4)	5,88 $\pm$ 0,16
2600 MHz (G5)	6,41 $\pm$ 0,16
IND+2100 MHz (G6)	5,34 $\pm$ 0,03
IND+2600 MHz (G7)	5,43 $\pm$ 0,05



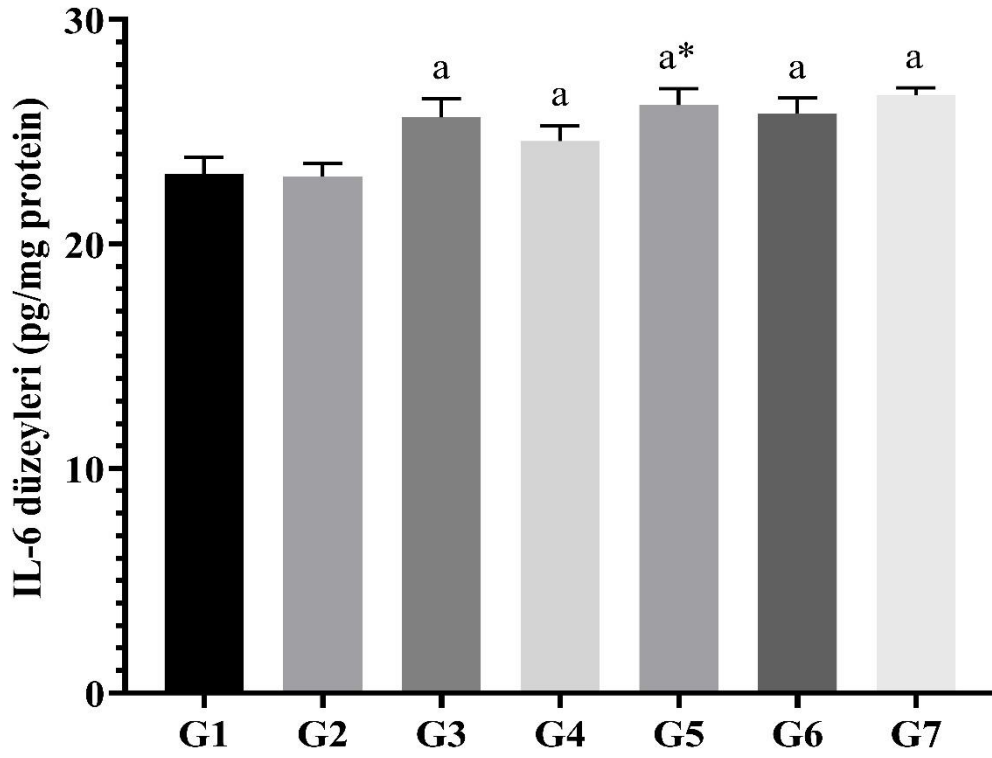
Şekil 4. 4. Sıçan mide homejanatlarında IL-4 düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark *p<0,001. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

4.2.4. İnterlökin 6 (IL-6) sonuçları

Mide homojenatlarından IL-6 düzeyleri, mikropate okuyucu cihaz yardımı ile sıçan IL-6 spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.5, Şekil 4.5). IND, 2100 MHz, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND uygulanan gruplar; kontrol ve taklit gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna kıyasla yüksek bulundu($p<0.05$). Ancak IND, 2100 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Çizelge 4. 5. Sıçan mide homejenatlarından IL-6 değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	23,11 $\pm$ 0,73
Taklit (G2)	23,00 $\pm$ 0,58
IND (G3)	25,64 $\pm$ 0,83
2100 MHz (G4)	24,58 $\pm$ 0,66
2600 MHz (G5)	26,17 $\pm$ 0,74
IND+2100 MHz (G6)	25,80 $\pm$ 0,71
IND+2600 MHz (G7)	26,63 $\pm$ 0,32



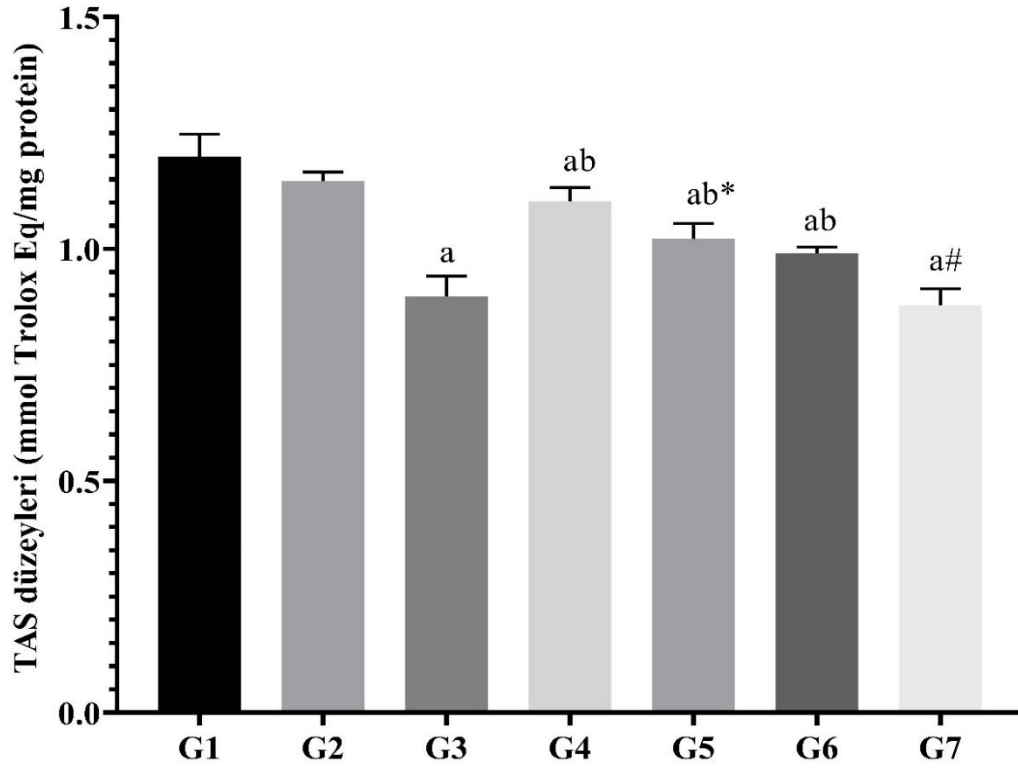
Şekil 4. 5. Sıçan mide homejanatlarında IL-6 düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^ap <0,001. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

4.2.5. Total antioksidan kapasite (TAS) sonuçları

Mide homojenatlarından TAS düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan TAS spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.6, Şekil 4.6). Kontrol ve taklit grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$). IND, 2100 MHz, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND uygulanan gruplar; kontrol ve taklit gruplarına kıyasla daha düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grupları IND grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna göre grubuna kıyasla daha düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz grubu 2600 MHz grubundan yüksek bulundu ($p<0.05$) ancak 2100 MHz ve grubu 2600 MHz grupları kontrol ve taklit gruplarından düşük bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 6. Sıçan mide homejenatlarından TAS değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	1,19 $\pm$ 0,04
Taklit (G2)	1,14 $\pm$ 0,01
IND (G3)	0,89 $\pm$ 0,04
2100 MHz (G4)	1,10 $\pm$ 0,02
2600 MHz (G5)	1,02 $\pm$ 0,03
IND+2100 MHz (G6)	0,99 $\pm$ 0,01
IND+2600 MHz (G7)	0,87 $\pm$ 0,03



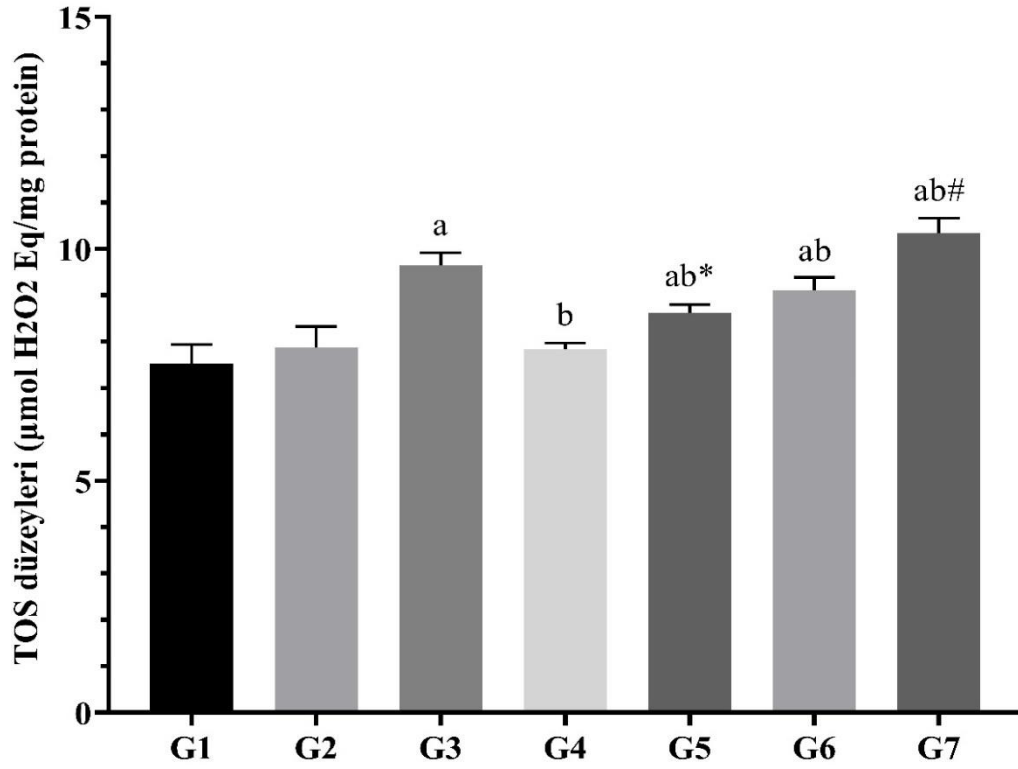
Şekil 4. 6. Sıçan mide homejanatlarında TAS düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^{*}p<0,001, G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

4.2.6. Total oksidan kapasite (TOS) sonuçları

Mide homojenatlarından TOS düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan TOS spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.7, Şekil 4.7). Kontrol ve taklit grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$). IND, 2100 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND uygulanan gruplar; kontrol ve taklit gruplara kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). RF ve RF+IND grupları IND grubuna kıyasla düşük bulundu. 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna göre, 2600 MHz+IND grubu 2100 MHz+IND grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$)

Çizelge 4. 7. Sıçan mide homejenatlarından TOS değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	7,52 $\pm$ 0,41
Taklit (G2)	7,86 $\pm$ 0,45
IND (G3)	9,64 $\pm$ 0,27
2100 MHz (G4)	7,83 $\pm$ 0,13
2600 MHz (G5)	8,62 $\pm$ 0,18
IND+2100 MHz (G6)	9,11 $\pm$ 0,26
IND+2600 MHz (G7)	10,34 $\pm$ 0,32



Şekil 4. 7. Sıçan mide homejanatlarında TOS düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^{*}p<0,001, G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

4.2.7. Oksidatif stres indeksi (OSI) sonuçları

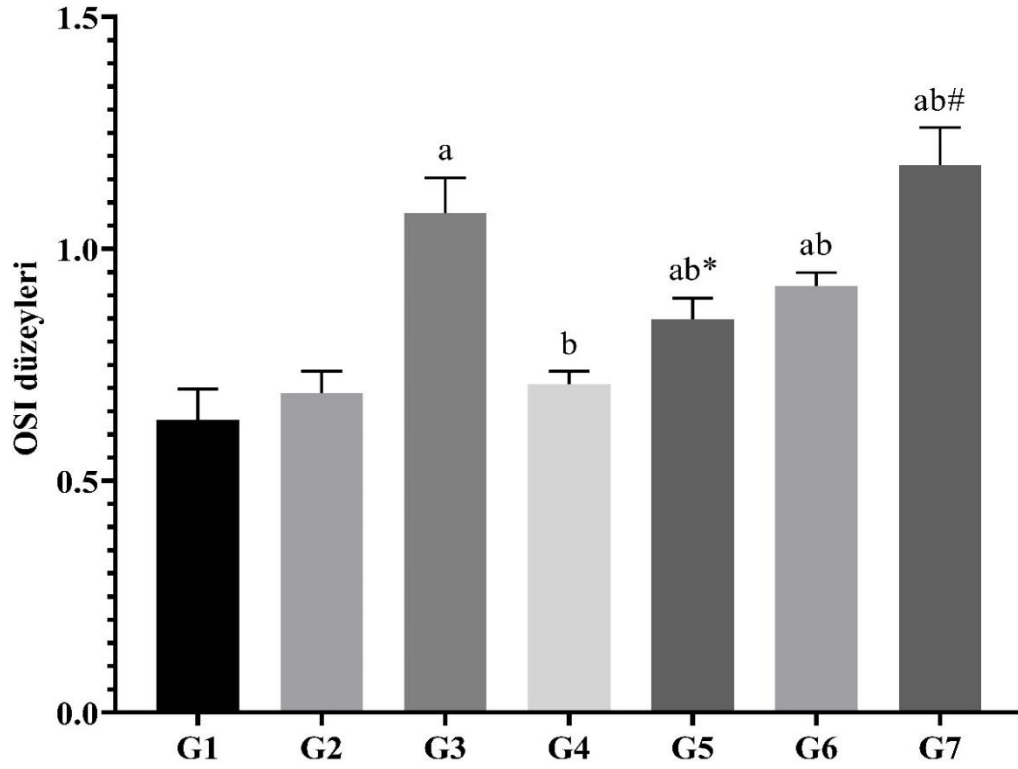
Mide homejenatlarından OSI düzeyleri aşağıdaki formülle ile hesaplanmıştır (Çizelge 4.8, Şekil 4.8).

$$OSI = (TOS \div TAS) \times 10$$

Kontrol ve taklit grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$). IND, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND uygulanan gruplar, kontrol ve taklit gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz grubu, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND gruplarından düşük bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz+IND uygulanan grup ise diğerlerine kıyasla en yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna göre, 2600 MHz+IND grubu 2100 MHz+IND grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 8. Sıçan mide homejenatlarından OSI değerleri.

Grup	Ortalama±SS
Kontrol (G1)	0,63±0,06
Taklit (G2)	0,68±0,04
IND (G3)	1,07±0,07
2100 MHz (G4)	0,70±0,02
2600 MHz (G5)	0,84±0,04
IND+2100 MHz (G6)	0,92±0,02
IND+2600 MHz (G7)	1,18±0,08



Şekil 4. 8. Sıçan mide homejanatlarında OSI düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^{*}p<0,001, G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

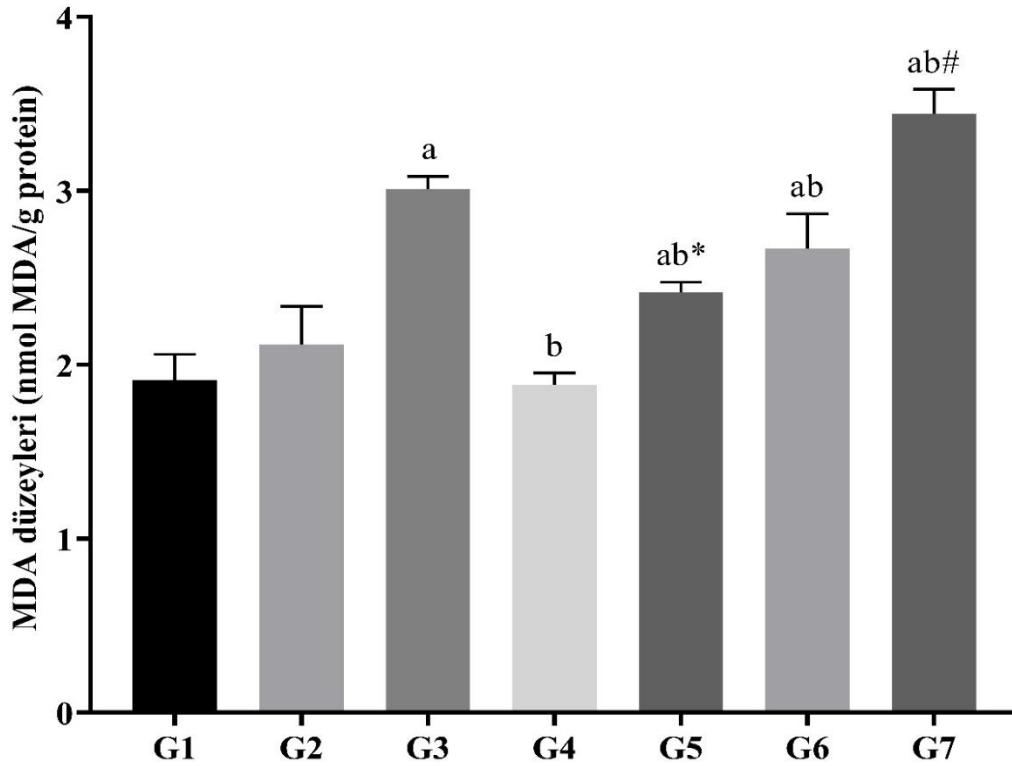
4.2.8. Malondialdehit (MDA) sonuçları

Mide homojenatlarından MDA düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan MDA spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.9, Şekil 4.9).

IND grubu, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND grupları kontrol ve taklit gruplarına kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grupları IND grubuna kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz grubu 2100 MHz grubuna kıyasla, 2600 MHz+IND grubu 2100 MHz+IND grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 9. Sıçan mide homejenatlarından MDA değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	1,91 $\pm$ 0,14
Taklit (G2)	2,11 $\pm$ 0,22
IND (G3)	3,01 $\pm$ 0,07
2100 MHz (G4)	1,88 $\pm$ 0,06
2600 MHz (G5)	2,41 $\pm$ 0,05
IND+2100 MHz (G6)	2,66 $\pm$ 0,20
IND+2600 MHz (G7)	3,44 $\pm$ 0,14



Şekil 4. 9. Sıçan mide homejanatlarında MDA düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^{*}p<0,001, G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

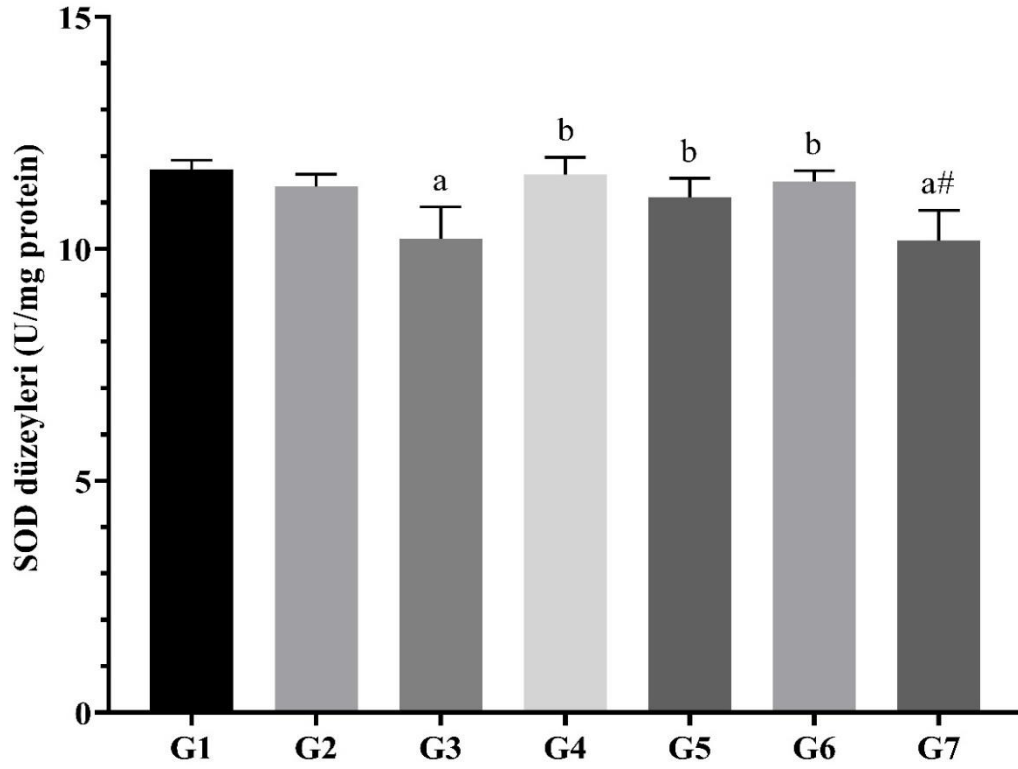
4.2.9. Süperoksit dismütaz (SOD) sonuçları

SOD düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan SOD spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.10, Şekil 4.10).

IND grubu ve 2600 MHz+IND grupları kontrol ve taklit gruplarına kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grupları IND grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz+IND grubu, 2100 MHz+IND grubuna kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2600 MHz + IND grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Çizelge 4. 10. Sıçan mide homejenatlarından SOD değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	11,71 $\pm$ 0,20
Taklit (G2)	11,33 $\pm$ 0,26
IND (G3)	10,22 $\pm$ 0,68
2100 MHz (G4)	11,59 $\pm$ 0,37
2600 MHz (G5)	11,11 $\pm$ 0,41
IND+2100 MHz (G6)	11,44 $\pm$ 0,23
IND+2600 MHz (G7)	10,17 $\pm$ 0,65



Şekil 4. 10. Sıçan mide homejanatlarında SOD düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p <0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

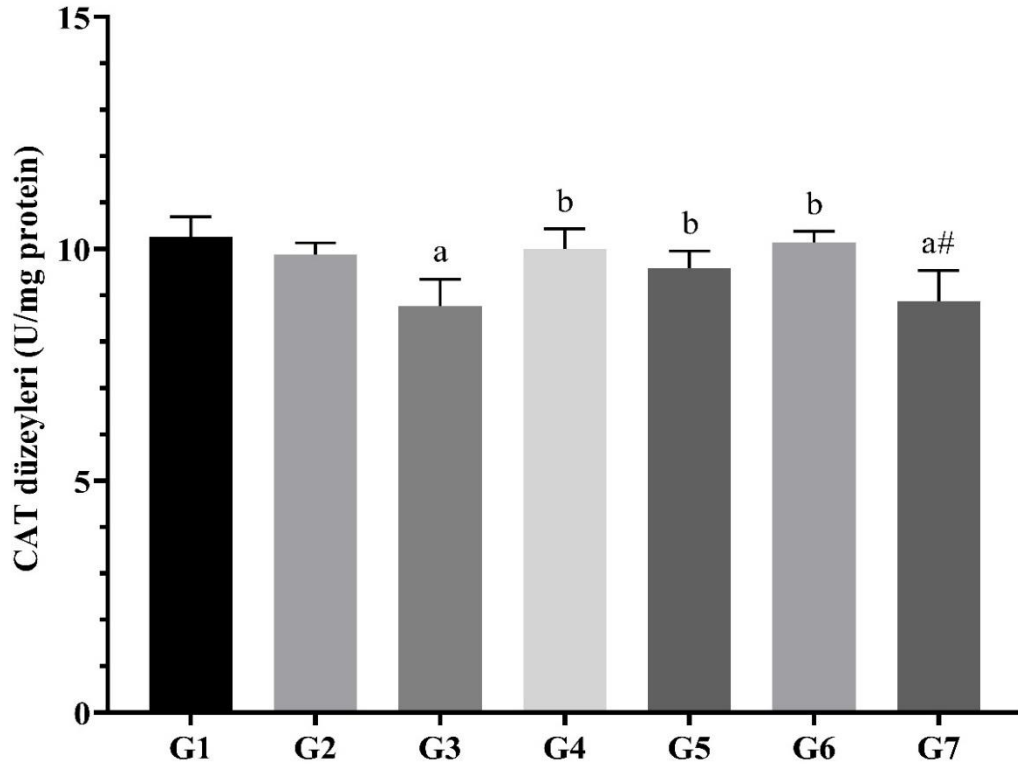
4.2.10. Katalaz (CAT) sonuçları

Mide homojenatlarından CAT düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan CAT spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.11, Şekil 4.11).

IND ve 2600 MHz+IND grupları kontrol ve taklit gruplarına kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grupları IND grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz+IND grubu, 2100 MHz+IND grubuna kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2600 MHz + IND grupları arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Çizelge 4. 11. Sıçan mide homejenatlarından CAT değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	10,26 $\pm$ 0,42
Taklit (G2)	9,88 $\pm$ 0,24
IND (G3)	8,77 $\pm$ 0,57
2100 MHz (G4)	9,99 $\pm$ 0,43
2600 MHz (G5)	9,57 $\pm$ 0,37
IND+2100 MHz (G6)	10,14 $\pm$ 0,23
IND+2600 MHz (G7)	8,87 $\pm$ 0,65



Şekil 4. 11. Sıçan mide homejanatlarında CAT düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p <0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

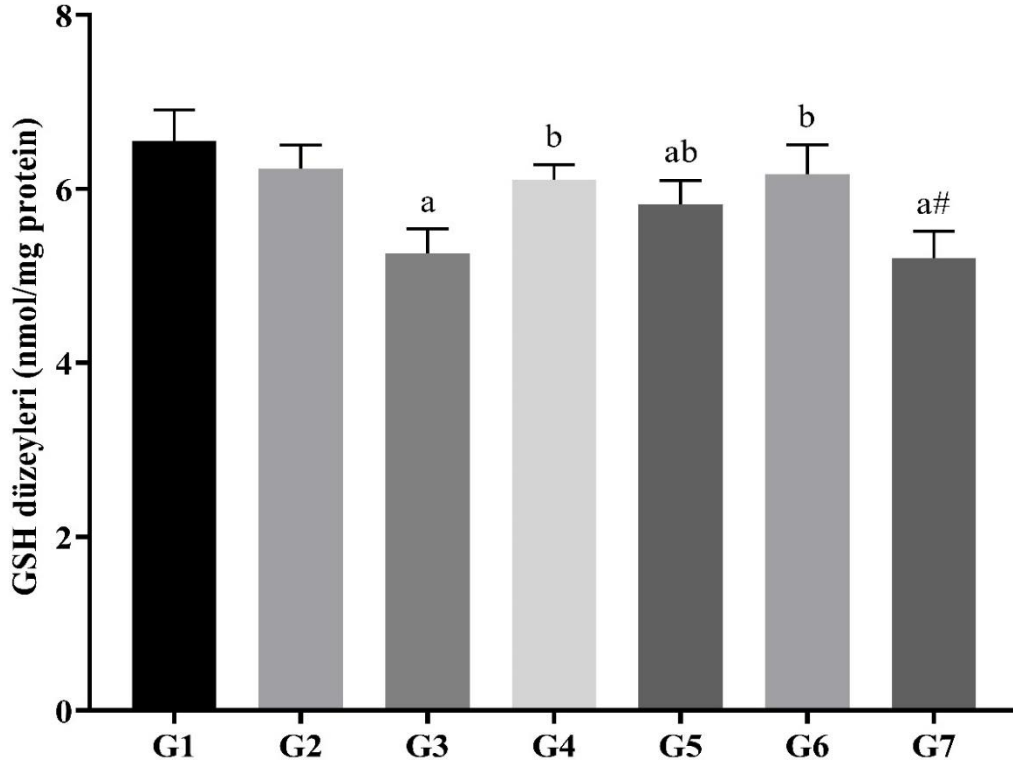
4.2.11. Glutasyon (GSH) sonuçları

Mide homojenatlarından GSH düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan GSH spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.12, Şekil 4.12).

IND grubu ve 2600 MHz+IND grupları kontrol ve taklit gruplarına kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grupları IND grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz+IND grubu, 2100 MHz+IND grubuna kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 12. Sıçan mide homejenatlarından GSH değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	6,55 $\pm$ 0,35
Taklit (G2)	6,23 $\pm$ 0,26
IND (G3)	5,25 $\pm$ 0,28
2100 MHz (G4)	6,10 $\pm$ 0,16
2600 MHz (G5)	5,82 $\pm$ 0,27
IND+2100 MHz (G6)	6,17 $\pm$ 0,33
IND+2600 MHz (G7)	5,20 $\pm$ 0,30



Şekil 4. 12. Sıçan mide homejanatlarında GSH düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

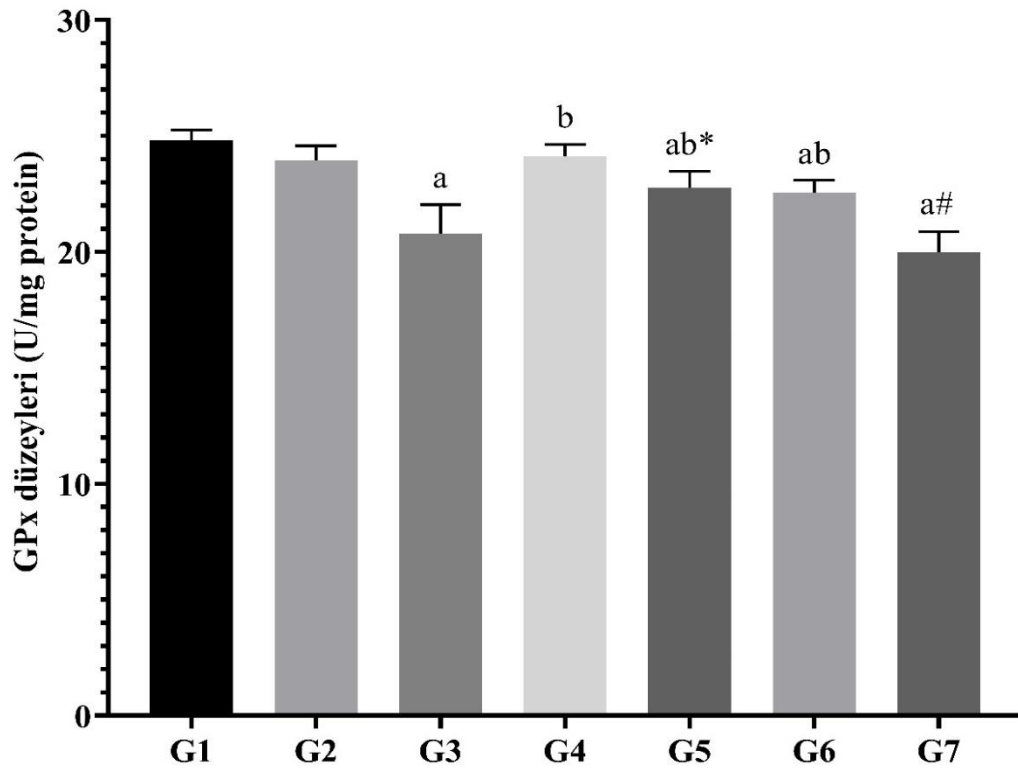
4.2.12. Glutatyon peroksidaz (GPx) sonuçları

Mide homojenatlarından GPx düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan GPx spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.13, Şekil 4.13).

IND grubu, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND grupları kontrol ve taklit gruplarına kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grupları IND grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz grubu 2600 MHz grubuna göre yüksek, 2600 MHz+IND grubu 2100 MHz+IND grubuna kıyasla daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 13. Sıçan mide homejenatlarından GPx değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	24,81 $\pm$ 0,43
Taklit (G2)	23,94 $\pm$ 0,62
IND (G3)	20,78 $\pm$ 1,24
2100 MHz (G4)	24,11 $\pm$ 0,51
2600 MHz (G5)	22,77 $\pm$ 0,69
IND+2100 MHz (G6)	22,53 $\pm$ 0,55
IND+2600 MHz (G7)	20,10 $\pm$ 0,88



Şekil 4. 13. Sıçan mide homejanatlarında GPx düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G4 ve G5 grupları arasındaki fark ^{*}p<0,001, G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

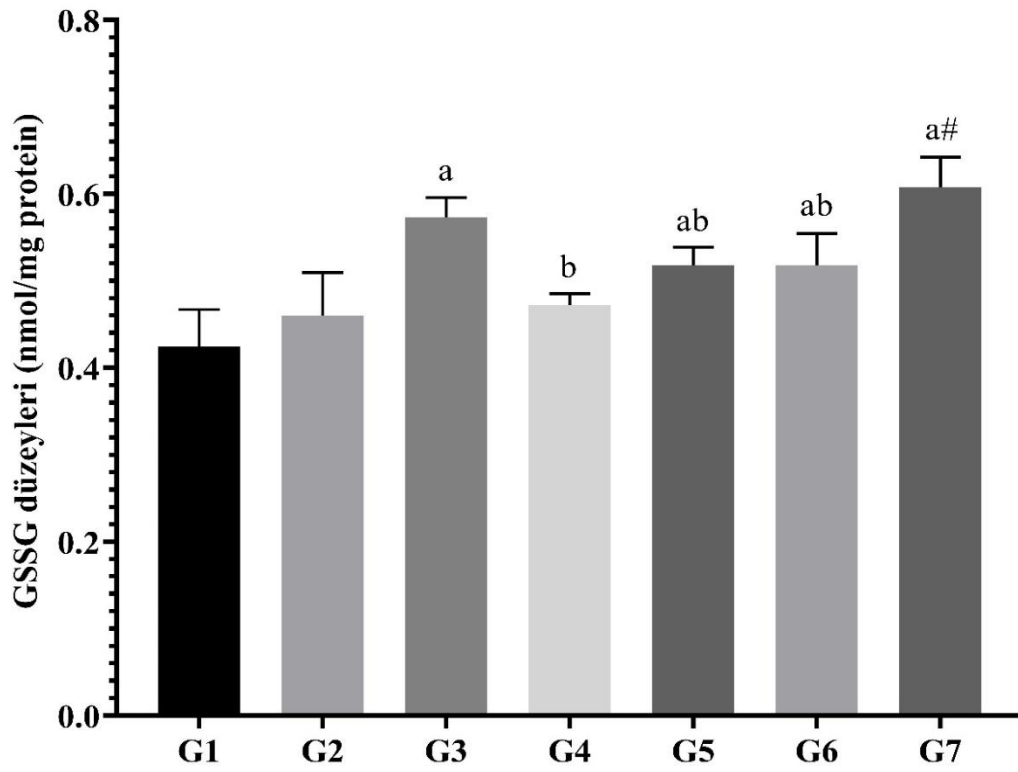
4.2.13. Glutatyon disülfid (GSSG) sonuçları

Mide homojenatlarından GSSG düzeyleri, mikropate okuyucu bir cihaz yardımı ile sıçan GSSG spesifik ELISA kitler kullanılarak belirlendi (Çizelge 4.14, Şekil 4.14).

IND grubu, 2600 MHz, 2100 MHz+IND ve 2600 MHz+IND grupları kontrol ve taklit gruplarına kıyasla yüksek bulundu ($p<0.05$). 2100 MHz, 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grupları IND grubuna kıyasla düşük bulundu ($p<0.05$). 2600 MHz+IND grubu 2100 MHz+IND grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4. 14. Sıçan mide homejenatlarından GSSG değerleri

Grup	Ortalama $\pm$ SS
Kontrol (G1)	0,42 $\pm$ 0,04
Taklit (G2)	0,46 $\pm$ 0,04
IND (G3)	0,57 $\pm$ 0,02
2100 MHz (G4)	0,47 $\pm$ 0,01
2600 MHz (G5)	0,51 $\pm$ 0,02
IND+2100 MHz (G6)	0,51 $\pm$ 0,03
IND+2600 MHz (G7)	0,60 $\pm$ 0,03



Şekil 4. 14. Sıçan mide homejanatlarında GSSG düzeyleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 ve G2 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap<0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp<0.001 dir. G6 ve G7 grupları arasındaki fark [#]p<0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tukey kullanılmıştır.

4.3. Western-blot Sonuçları

PGE2, COX1, COX2, p-Nf- κ B, Na⁺-K⁺ ATPaz, H⁺/K⁺ ATPaz, CCK-BR, AChR ve H2R proteinlerinin seviyeleri β -aktin seviyesine oranlanarak hesaplandı. Protein düzeyleri westernblot yöntemi kullanılarak belirlendi (Şekil 4.15).

4.3.1. PGE2 protein düzeyleri

PGE2 protein ekspresyonları; G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND), G4 (2100 MHz), G5 (2600 MHz) ve G7 (2600 MHz+IND) gruplarındaki protein ekspresyonları arasında bir fark belirlenmedi. G6 (2100 MHz+IND) grubunda diğer gruplardan yüksek bulundu (^ap<0.05).

4.3.2. COX1 protein düzeyleri

COX1 protein ekspresyonları; G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND), G4 (2100 MHz), G6 (2100 MHz+IND) ve G7 (2600 MHz+IND) gruplarındaki protein ekspresyonları arasında bir fark belirlenmedi. G5 (2600 MHz) grubu protein ekspresyonları diğer gruplardan yüksek bulundu (^ap<0.05).

4.3.3. COX2 protein düzeyleri

COX2 protein ekspresyonları; G5 (2600 MHz) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) gruplarından düşük bulundu (^{abcd}p<0.05). G6 (2100 MHz+IND) protein ekspresyonları grubu G5 (2600 MHz) grubundan yüksek bulundu (^ep<0.05). G7 (2600 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G6 (2100 MHz+IND) grubundan düşük bulundu (^fp<0.05).

4.3.4. p-NF- κ B protein düzeyleri

p-NF- κ B protein ekspresyonları; G2 (taklit – sham), G3 (IND), G4 (2100 MHz) ve G5 (2600 MHz) grupları protein ekspresyonları G1 (kontrol) grubuna kıyasla yüksek bulundu. G6 (2100 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G2 (taklit – sham) ve G4 (2100 MHz) gruplarından düşük bulundu. G7 (2600 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) ve G5 (2600 MHz) gruplarından düşük belirlendi (^{bcd}e p<0.05).

4.3.5. Na⁺/K⁺ ATPaz protein düzeyleri

Na⁺/K⁺ ATPaz protein ekspresyonları; G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) gruplarının protein ekspresyonları G1 (kontrol) ve G2 (taklit – sham) gruplarından düşük bulundu. G5 (2600 MHz) grubu protein ekspresyonu G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) gruplarından düşük bulundu. G6 (2100 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND), G4 (2100 MHz) ve G5 (2600 MHz) gruplarından yüksek bulundu. G7 (2600 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol) ve G2 (taklit – sham) ve G6 (2100 MHz+IND) gruplarından düşük G5 (2600 MHz) grubundan ise yüksek bulundu (^{abcde}p<0.05).

4.3.6. H⁺/K⁺ ATPaz protein düzeyleri

H⁺/K⁺ ATPaz protein ekspresyonları; G7 (2600 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) gruplarından düşük bulundu (^{abcd}p<0.05).

4.3.7. AChR protein düzeyleri

AChR protein ekspresyonları; G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) grupları protein ekspresyonları G1 (kontrol) grubundan düşük bulundu. G6 (2100 MHz+IND) grupları protein ekspresyonları G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) grupları protein ekspresyonlarından yüksek bulundu. G7 (2600 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G3 (IND) grubundan yüksek bulundu (^{bcd}p<0.05).

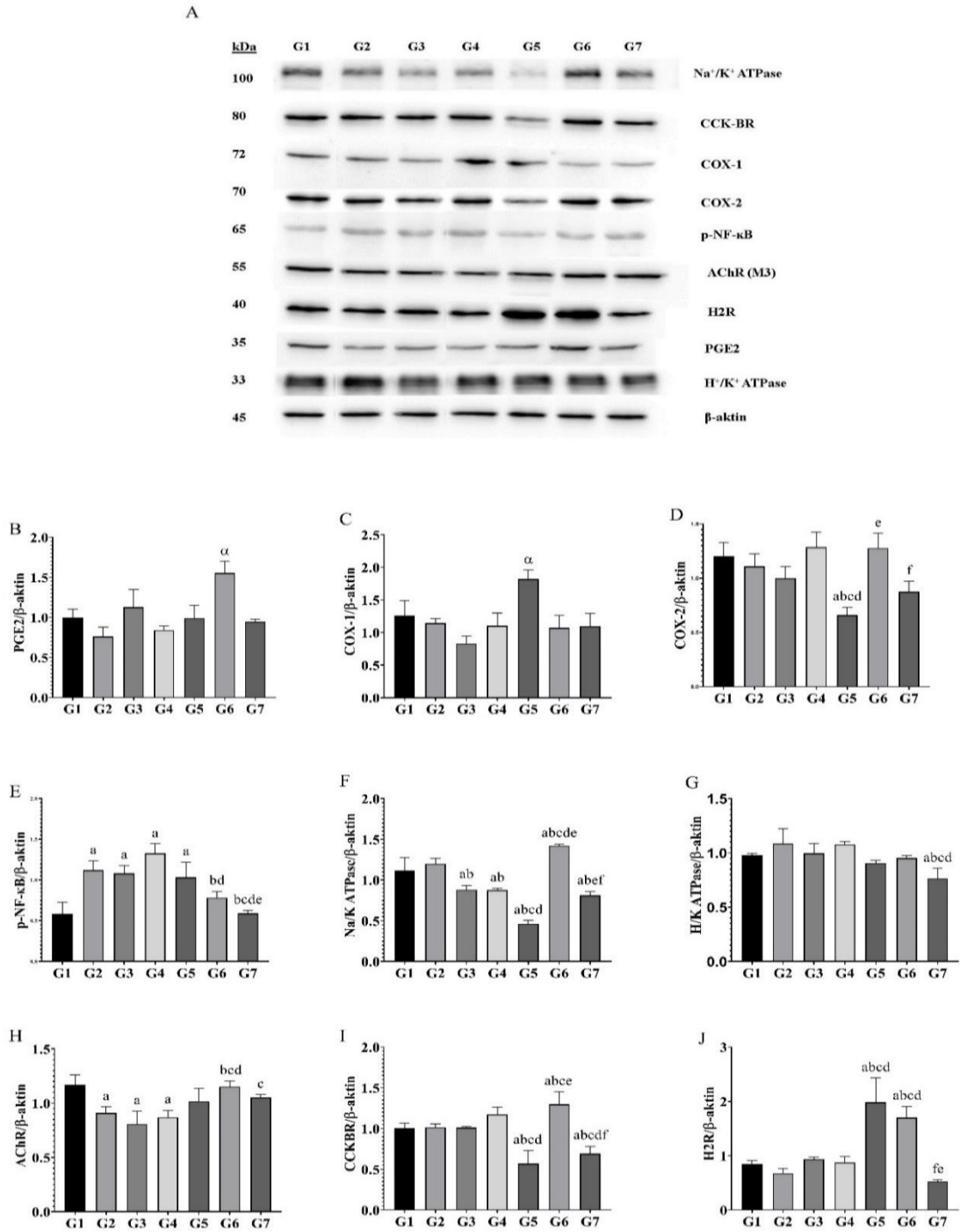
4.3.8. CCkBR protein düzeyleri

CCkBR protein ekspresyonları, G5 (2600 MHz) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) grubu protein ekspresyonlarından düşük bulundu. G6 (2100 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND)ve G5 (2600 MHz) grubu protein ekspresyonlarından yüksek bulundu. G7 (2600 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND), G4 (2100 MHz) ve G6 (2100 MHz+IND) grubu protein ekspresyonlarından düşük bulundu (^{abcdef}p<0.05).

4.3.9. H2R protein düzeyleri

H2R protein ekspresyonları; G5 (2600 MHz) ve G6 (2100 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G1 (kontrol), G2 (taklit – sham), G3 (IND) ve G4 (2100 MHz) grubu protein ekspresyonlarından yüksek bulundu. G7 (2600 MHz+IND) grubu protein ekspresyonları G5 (2600 MHz) ve G6 (2100 MHz+IND) grubu protein ekspresyonlarından düşük bulundu (^{abcd}p<0.05).



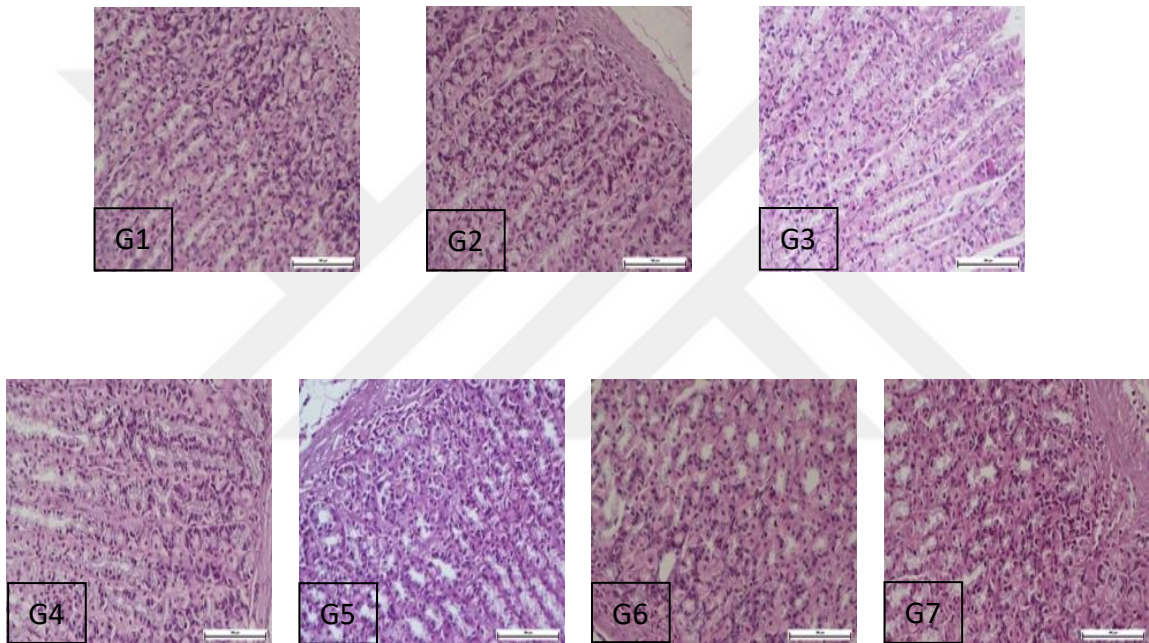


Şekil 4. 15. Jel görüntüleri ve protein analizleri. **A)** PGE2, COX1, COX2, p-Nf-κB, Na-K ATPaz, H-K ATPaz, CCK-BR, AChR ve H2R protein seviyelerinin jell görüntüleri, **B)** PGE2 protein seviyesi, **C)** COX-1 protein seviyesi, **D)** COX-2 protein seviyesi, **E)** p-NF-κB protein seviyesi, **F)** Na⁺-K⁺ ATPaz protein seviyesi, **G)** H⁺-K⁺ ATPaz protein seviyesi **H)** AChR protein seviyeleri **I)** CCK-BR protein seviyeleri **J)** H2R protein seviyeleri protein seviyeleri gösterildi. Tüm veriler ortalama ± SS (n=8) olarak sunulur. G1 grubuna kıyasla, ^ap<0.05; G2 grubuna kıyasla, ^bp<0.05; G3 grubuna kıyasla, ^cp<0.05; G4 grubuna kıyasla ^dp<0.05; G5 grubuna kıyasla ^ep<0.05; G6 grubuna kıyasla ^fp<0.05.

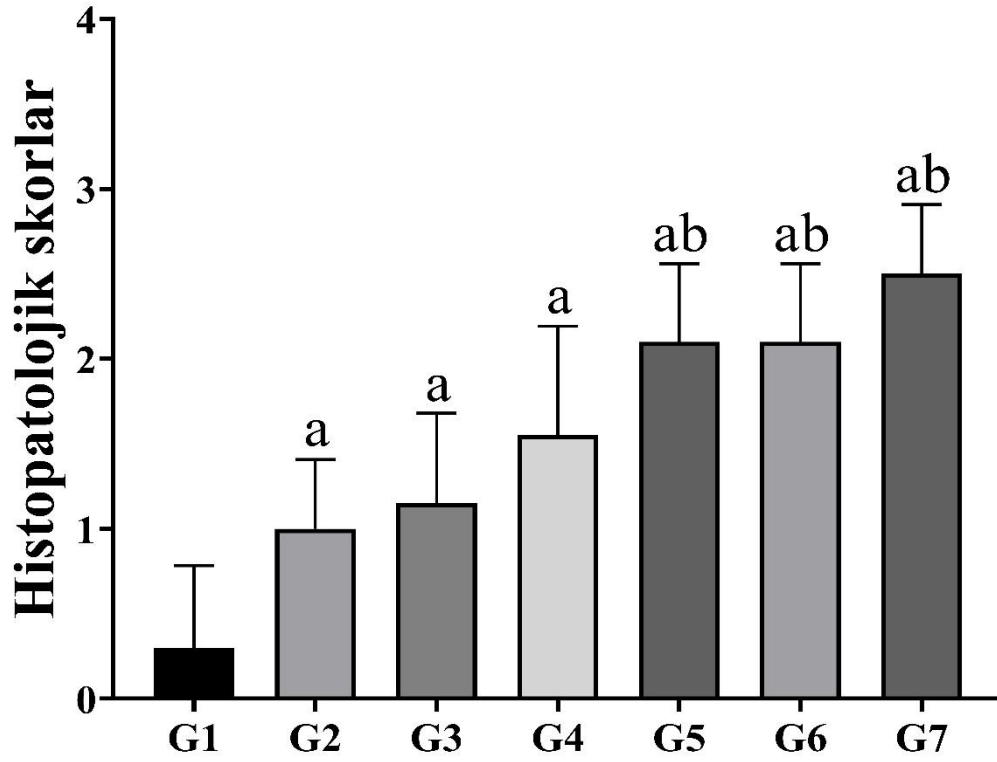
4.4. Histoloji Sonuçları

4.4.1. Hematoksilen eosin boyama sonuçları

Mide dokusunun H&E değerlendirmesi resim 4.1’de ve histopatolojik skorlama şekil 4.16’da gösterildi. Kontrol grubunda düzenli morfolojide yüzey mukus ve glandüler epitel hücreleri görülmektedir ve mide mukoza normal histolojik yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. G2-G7 gruplarında ise artan bir şekilde belirgin hemorajik alanlar, mukozal erozyonlar, ödem, lökosit infiltrasyonu ve mide epitel hücrelerinin lezyonları izlenmiştir.



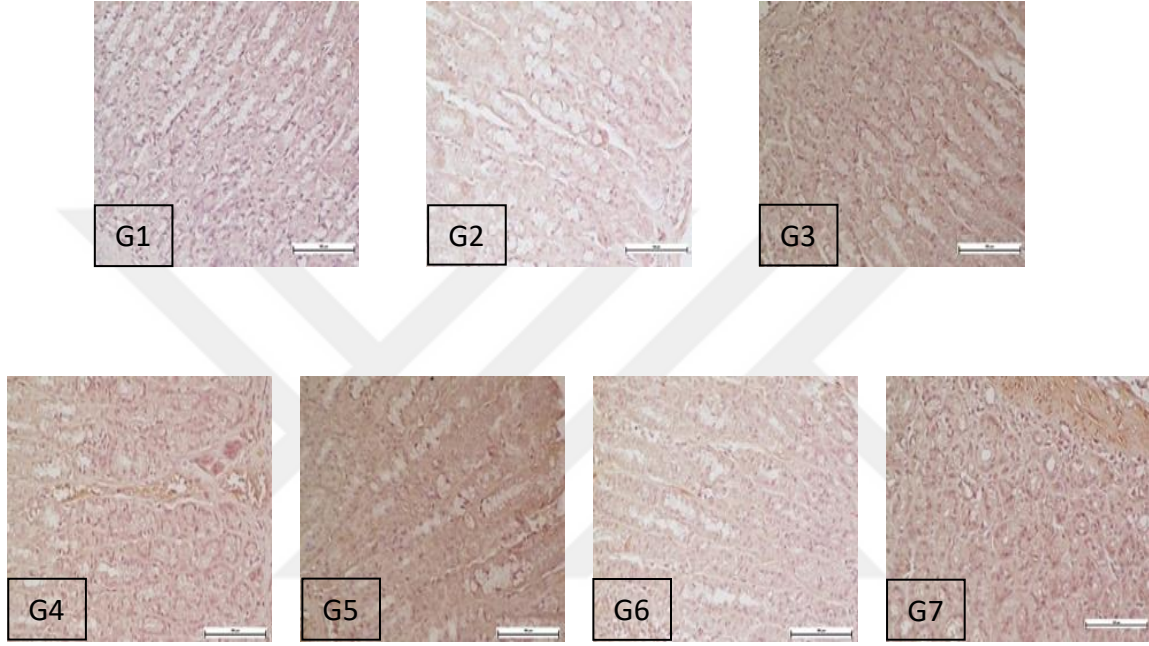
Resim 4. 1. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde H&E boyama görüntüleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları.



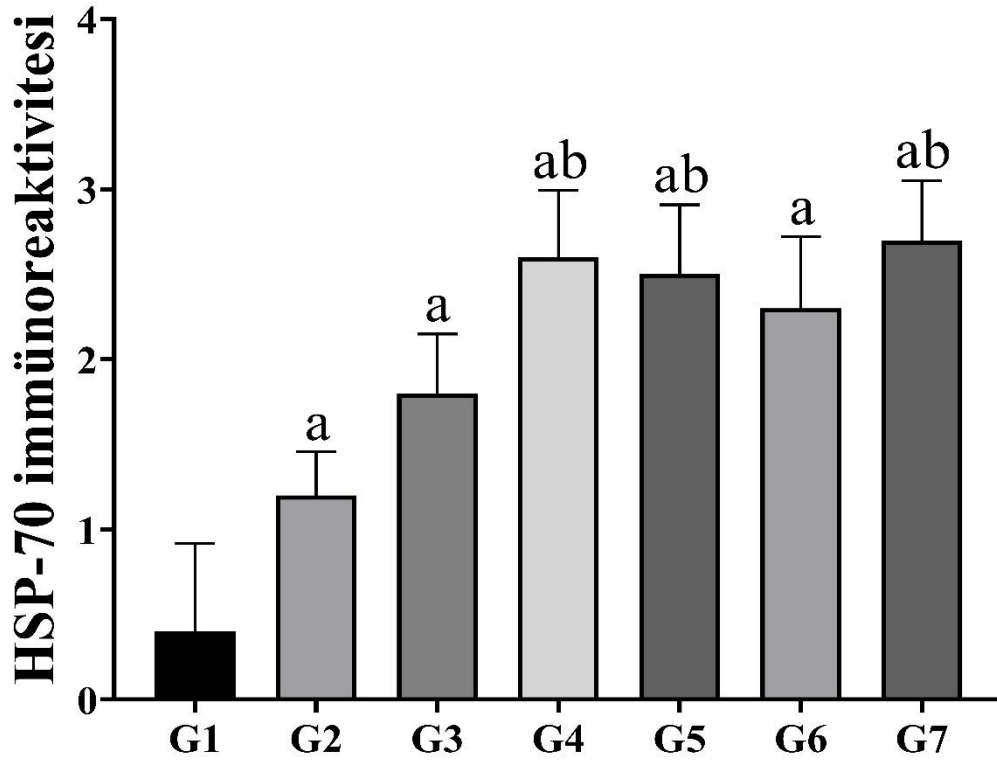
Şekil 4. 16. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde H&E boyamasının skorlaması. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dir (n=8). G1 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap <0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp <0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme kruskall wallis testi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tamhane's T2 kullanılmıştır.

4.4.2. HSP-70 immünohistokimyasal boyama sonuçları

Tüm grupların HSP-70 immünohistokimyasal boyaması resim 4.2’de ve immünreaktivitesinin skorlanması şekil 4.17’de sunuldu. Kontrol grubuna kıyasla tüm gruplarda HSP-70 immünpozitifliği yüksek bulundu. IND grubuna kıyasla 2100 MHz, 2600 MHz ve 2600 MHz+IND gruplarında HSP-70 immünpozitifliği yüksek saptandı.



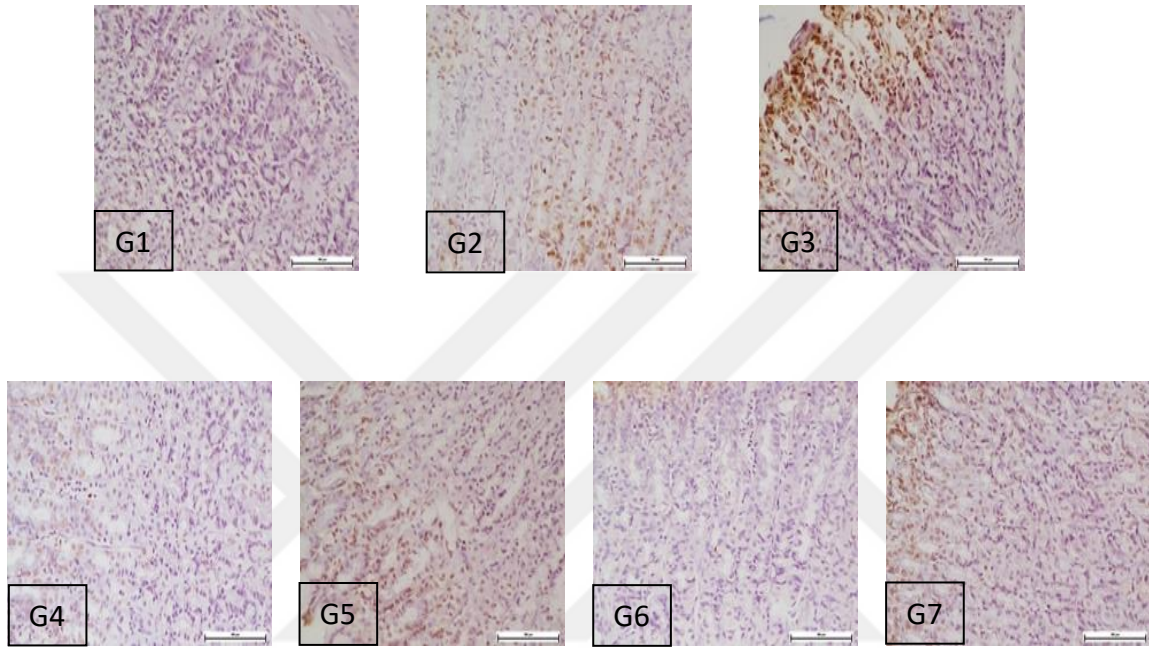
Resim 4. 2. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde HSP-70 immünohistokimyasal boyama görüntüleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları.



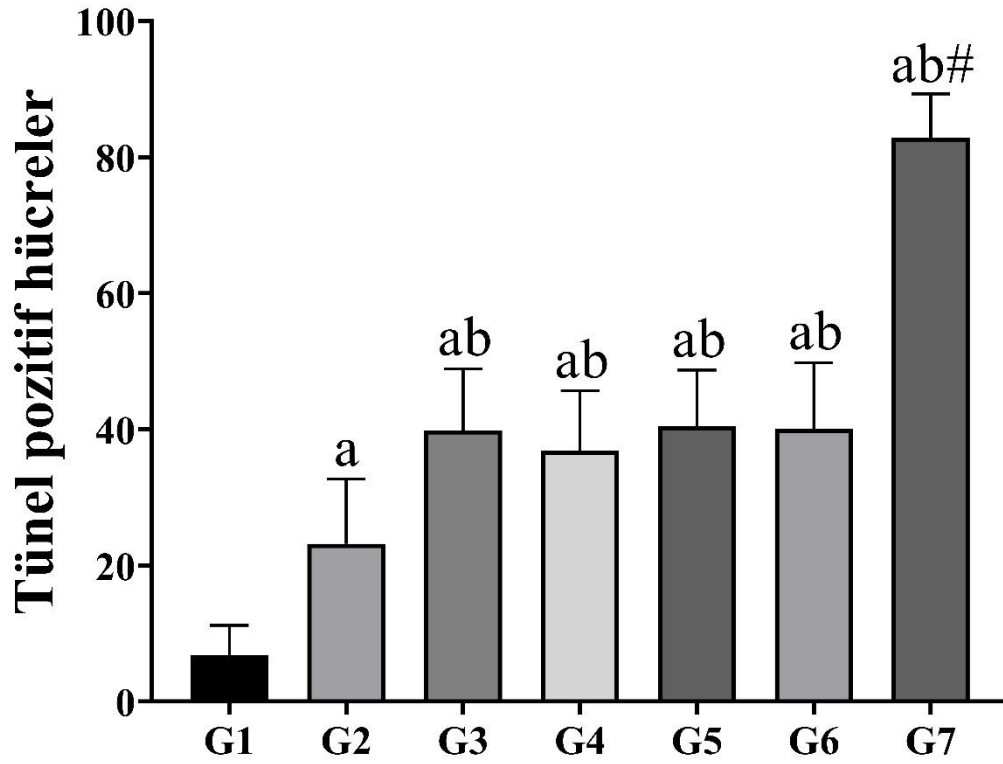
Şekil 4. 17. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde HSP-70 immünreaktivitesinin skorlaması. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dır (n=8). G1 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap <0.001 ve G3 grubu ile karşılaştırıldığında ^bp <0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme kruskall walis testi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tamhane's T2 kullanılmıştır.

4.4.3. Tunel boyama sonuçları

Tüm grupların Tunel boyamaları resim 4.3'te ve tunel pozitif hücrelerin skorlanması şekil 4.18'de sunuldu. Kontrol grubuna kıyasla tüm gruplarda Tunel pozitifliği yüksek bulundu. 2600 MHz+IND grubu en fazla pozitif boyamanın olduğu gruptur.



Resim 4. 3. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde TUNEL boyama görüntüleri. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları.



Şekil 4. 18. RFA maruziyeti ve indometazin uygulamasının mide doku kesitlerinde TUNEL pozitif hücre sayılarının skorlaması. G1) kontrol, G2) taklit, G3) IND, G4) 2100 MHz, G5) 2600 MHz, G6) 2100 MHz+IND ve G7) 2600 MHz+IND grupları. Tüm veriler ortalama $\pm$ SS'dır (n=8). G1 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^ap <0.001 ve G3 grubu ile tüm gruplar karşılaştırıldığında ^bp <0.001 dir. İstatistiksel değerlendirme kruskall walis testi ile gerçekleştirilmiş olup postdoc testi olarak Tamhane's T2 kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 15 gün (5 gün/hafta) kronik ilaç kullanımına kombine 2100 MHz (1 g doku başına SAR: 0.96 W/kg, 10 g doku başına SAR: 0.61 W/kg- elektrik alan: 20,4 V/m) ve 2600 MHz (1 g doku başına SAR: 1.2 W/kg, 10 g doku başına SAR: 0.88 W/kg - elektrik alan: 16.36 V/m) RF alan maruziyetinin mide dokusu üzerine etkilerini araştırdık. IND ile RFA maruziyetinin mide dokusunda oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümünü arttırdığını bulduk. Sonuçlarımız ayrıca 2100 MHz ve 2600 MHz RFA'nın etkilerinin farklı olabildiğini gösterdi.

Su, hücrenin önemli bir parçasıdır ve hücre metabolizmasında belirleyici bir role sahiptir. Bununla birlikte, termal olmayan RF alanlar, cilt ve cilt altı su içeriğinin fizikokimyasal özelliklerini değiştirebilir [284]. Narinyan ve Ayrapetyan'a (2017) göre, beyin dokusunda RF alan soğurumu doku hidrasyonuna bağlıdır ve beyin dokusu tarafından çok az enerji emilir [285]. Vücuttaki dokuların su içeriği arttıkça iletkenlikleri de artar ve frekans bağımlı olarak RFA'nın dokuya nüfuz etkisi daha güçlü ortaya çıkar. Mide başta mide ülseri olmak üzere hem morbidite hem mortalite açısından önemli sağlık problemlerinde akla ilk gelen hayati organlardan biridir [6]. Mide, kaslardan oluşan ve genişleyebilen bir sindirim sistemi organıdır. Mide sıvısının içeriğinde %97-98 oranında su bulunduğu için, mide içeriği yüksek oranda su ihtiva etmektedir. RF alan suyun fizikokimyasal özelliklerini değiştirerek hücre metabolizmasında ciddi değişikliklere neden olduğu bilinmektedir [286]. Bu bilgiler neticesinde mide RFA'nın çok fazla etkili olabileceği organ olarak düşünülmektedir.

Günümüzde artan sağlık problemleri sonucu kronik ilaç kullanımı oldukça yaygın bir hal almıştır. Bu ilaçlar içinde ise en önemli grubu NSAİİ'ler oluşturur. NSAİİ'lerin analjezik, antikoagülan, antipiretik ve antienflamatuar etkileri bulunur ve kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve artrit tedavisi gibi birçok hastalığında tedavisinde kullanılmaktadır [35-37]. NSAİİ'ler, COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek, PG sentezini engeller [43-45]. Bunun sonucu olarak da PGE2'nin mide koruyucu etkileri inhibe olarak mide savunmasız bir duruma gelir [38-40]. Son yıllarda RFA çalışmaları çok sayıda olmasına rağmen mide dokusu üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Farklı çalışmalarda mide hasarı üzerine RFA'nın etkileri değerlendirildiğinde mide dokusu derin bir doku olmasına rağmen EM alan maruziyetinden etkilendiği gösterilmiştir [287-289]. Ayrıca çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Jiao M. ve ark. düşük frekanslı elektromanyetik alanların mide dokusu üzerine etkilerini araştırmışlardır. 15 Hz pulslu elektromanyetik alana 8 gün boyunca 3 saat maruz bırakılan sıçanların mide ülserlerinde ciddi azalma olduğu aynı zamanda mide

mukozasının inflamasyon belirteçlerinden biri olan TNF- α sonuçlarında da 7. günün sonunda tamamen azalma meydana geldiği saptanmıştır [287]. Sieron ve ark. oldukça düşük frekanslı alanların ve RF alanların sıçanların dil, tükürük bezleri, yemek borusu, mide ve ince ve kalın bağırsak homojenatlarındaki pro-oksidatif ve antioksidatif parametreler üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Oldukça düşük frekans alana (frekans: 50 Hz; yoğunluk: 10 kV/m; manyetik indüksiyon: 4.3 pT) ve RF alana (900 MHz) 28 gün boyunca maruz bırakılan sıçanların mide dokusu CAT seviyelerinde ciddi bir azalma olduğu gözlenmiştir [288]. Bizim sonuçlarımızda IND ve IND+RFA gruplarında TNF- α sonuçlarında ciddi artış gözlenirken, antioksidan bir parametre olan CAT seviyesinde IND ve IND+2600 MHz gruplarında kontrol grubuna göre ciddi azalma gözlenmiştir.

Oksidatif stresteki artış, lipid peroksidasyonuna ve oksidatif hasara yol açarak hücre ölümüne neden olan birçok sistemik bozukluğu tetikler [290, 291]. Bunlara ek olarak strese bağlı hücre hasar sonucu daha agresif radikaller meydana gelebilir ve DNA hasarı ortaya çıkar [292, 293]. Oksidatif stresin kanser gelişiminde ve yaşlanmada da önemli bir rol oynadığı ve inflamatuvar yanıtta bir sinyal belirteci olduğu bilinmektedir. EM alanlar, serbest peroksidasyon ve antioksidan aktiviteyi değiştirerek organlarda oksidatif strese neden olma potansiyeline sahiptir [294]. Normal koşullar altında hücreler, çeşitli mekanizmalar ve antioksidan moleküller ile oksidatif hasara karşı korunur. Bu süreçte birçok enzimin tek veya birlikte çalışması serbest radikallerin ürettiği oksidatif stresten hücrelerin korunmasını sağlar. Cep telefonlarından kaynaklanan RFA'nın ise, serbest radikallerin artmasına ve antioksidan savunma sistemlerindeki değişikliklere sebep olması biyolojik sistemlerde oksidatif strese yol açmaktadır [28, 29]. Meral ve ark. 900 MHz RF alana (SAR: 0.95 W/kg) 30 gün boyunca 12 saat maruz bırakılan sıçanların beyin dokularında MDA düzeyinin arttığını, GSH düzeyinin ve CAT enzim aktivitesinin azaldığını ifade etmişlerdir. Ayrıca RFA uygulanan sıçanların kanında MDA ve CAT enzim aktivitesinin arttığını, GSH düzeyinin azaldığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar neticesinde cep telefonundan yayılan RF alanın sıçan beyin dokusunda oksidatif strese neden olduğu ifade edilmiştir [28]. İlhan ve ark. 900 MHz RF alana 7 gün boyunca günde 1 saat maruz bırakılan sıçanların beyin dokularında MDA ve NO düzeylerinde artış, SOD ve GSH-Px aktivitelerinde azalma olduğunu saptamışlardır [29]. Prostaglandin sentezinde indometazin inhibisyonunun, mide ülseri patogenezi için önemli bir risk olan ROS oluşumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Eraslan ve ark. çalışmasında indomethazin uygulanan gruplarda inflamasyon belirteci olan TOS seviyesinde ve oksidatif stres parametrelerinde artışa neden olduğunu ifade etmişlerdir [275].). Bu bilgiler bizlere RFA ve IND kombine uygulamasının oksidatif hasarı artırarak

hücrel antioksidan moleküllerin etkinliğini güçlü bir şekilde azaltacağını göstermektedir. Lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA mide hücrelerinde oksidatif strese neden olurken, SOD, GSH, GPx, GSSG ve CAT hücrel enzimler savunma mekanizmasına katkı sağlayan bazı antioksidan moleküllerdir [275, 295]. Delen ve ark. 2600 MHz RF alana (1 g doku başına SAR: 0,44 W/kg, 10 g doku başına SAR: 0,295 W/kg) 30 gün boyunca hergün 30 dakika maruz bırakılan sıçanların beyin dokularında oksidatif parametrelerde (MDA, MPO ve NOx) artışa, antioksidan seviyelerinde (GSH-Px, GSH ve SOD) ise azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca beyin dokusunda apoptoza neden olduğunu ifade etmişlerdir [296]. Güler ve ark. 1800 MHz RFA'ya maruz kalan tavşanların karaciğer ve beyin dokularında oksidatif parametrelerin, DNA hasarının ve lipid peroksidasyonunun arttığını göstermiştir [297]. Eser ve ark. 2 ay boyunca günde 1 saat RF alana (900 MHz, 1800 MHz ve 2450 MHz) maruz kalan sıçanların TAS düzeyinde önemli bir düşüş, TOS ve OSI düzeylerinde ise önemli bir artış olduğunu bulmuşlardır [298]. Dasdağ ve ark. (2012) uzun süreli (2 saat/gün, 7 gün/hafta, 10 ay) 900 MHz RFA uygulamanın, sıçanların beyinlerinde MDA, protein karbonil ve beta amiloid protein seviyelerini arttırdığını ifade etmişlerdir [299]. 2017 yılında yapılan bir çalışmada 2.45 GHz RF alana maruz bırakılan sıçanlarda histopatolojik ve oksidatif değişikliklere neden olabileceği ifade edilmiştir [31]. Başka bir çalışmada 7 gün boyunca (30 dakika/gün) 900 MHz RF alana maruz kalan tavşanlarda SOD düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [300]. Alkış ve ark. ise 6 ay boyunca günde 2 saat 900, 1800 ve 2100 MHz RF alan maruziyeti sonucunda TOS, OSI ve MDA seviyelerinde önemli bir artış ve TAS seviyelerinde önemli bir düşüş olduğunu göstermişlerdir. Bütün bu çalışmalar RF alan maruziyetinin oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozarak oksidatif strese neden olabileceğini ve oksidatif stresin neden olduğu hasarı artırabileceğini saptamışlardır [286]. Bizim sonuçlarımız IND uygulamasının TOS ve MDA düzeylerini yükselttiğini, 2600 MHz uygulamasının 2100 MHz'den daha güçlü şekilde oksidatif hasarı artırdığını göstermektedir. Benzer şekilde 2600 MHz+IND kombine uygulamasının da oksidatif hasarı daha çok artırdığını göstermektedir. 2100 MHz 1 gr dokuda 0.96 W/kg – 10 gr dokuda 0.61 W/kg iken, 2600 MHz 1 gr dokuda 1.2 W/kg – 10 gr dokuda 0.88 W/kg SAR'a neden olmuştur. Bu nedenle yüksek frekansta daha yüksek SAR değerleri olması nedeniyle mide hasarı üzerindeki etkinin 2600 MHz'de daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Tam tersi olarak IND uygulamasının antioksidan savunma elamanlarının seviyesini azalttığını, tek başına RFA uygulamasının TAS, SOD, GSH, GPx, GSSG ve CAT gibi hücrel savunma elemanları önemli ölçüde azaltmadığını ancak RFA+IND uygulamasının hücrel savunma elemanlarını ciddi şekilde inhibe ettiğini gösterdik.

Oksidatif stresteki artışa karşı hücrel savunma elemanlarının dramatik şekilde azalması RFA+IND mide yaralanmalarına katkı sağladığını gösterir. Sharma (900, 1800, 2100 MHz) [301] ve Alkış (900, 1800, 2100 MHz) [286] çalışmalarında farklı frekanslarda RF alan maruziyetlerinde bizim çalışmamızla tutarlı olacak şekilde en etkin dozun en yüksek frekansta olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca frekanstaki artış ile hasar seviyesindeki artışın, bizim çalışmamızda 2600 MHz RF alan uygulamasının oksidatif hasarda, inflamasyonda ve hücre ölümünde ciddi artışa neden olduğu gibi daha yüksek frekanslarda RF alan uygulamalarında dokuları olumsuz etkileyebileceğini ifade etmişlerdir.

NF- κ B, biyolojik ve fizyolojik süreçleri düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörüdür. NF- κ B yolu sıklıkla inflamatuvar reaksiyon ve immün aktivitelerle ilgili birçok hastalığın patofizyolosinde, bağışıklık yanıtı ve inflamasyonun kontrolü [228], epitel rejenerasyonu, anjiyogenez ve nötrofil infiltrasyonu [229-231] dahil olmak üzere birçok hücrel süreçte farklı roller üstlenir. NSAİİ'ler, oksidatif stres, ROT ve proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açarak [227, 228] çeşitli genlerin transkripsiyonunu ve özellikle TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin ekspresyonunu başlatır [225, 228, 302]. NSAİİ'lere benzer şekilde RFA'nın frekansı ve maruziyet süresi hücrelerin biyolojik tepkilerini değiştirebilir [303]. 2020 yılında yapılan bir çalışma RF alanın kolorektal kanser hücrelerinde (HCT-116 ve DLD-1) apoptoz, proliferasyon, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. 2100 MHz RFA, HCT-116 hücrelerinde NF- κ B düzeylerinde artışa neden olurken, DLD-1 hücrelerinde 900 MHz RFA maruziyetinde artışa neden olmuştur. 1800 MHz RFA maruziyetinde ise her iki hücre hattında değişikliğe sebep olmamıştır. Aynı zamanda RFA maruziyeti, HCT116 hücre hattında apoptozu ve inflamatuvar ciddi şekilde arttırdığı ifade edilmiştir. [304]. Mide yaralanmalarından korunmak için NF- κ B ekspresyonunun azalması önemlidir. Bu çalışmada p-NF- κ B ekspresyonunu ve TNF- α , IL-1 β , IL-4 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerini ölçerek IND ve RFA'nın bu süreçlere katkısını araştırdık. p-NF- κ B ekspresyonu kontrol grubuna kıyasla IND ve yalnızca RFA uygulanan gruplarda artış gösterirken, IND ve RFA kombine uygulanan gruplarda bir değişiklik göstermemiştir. Ancak TNF- α , IL-1 β , IL-4 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla IND, 2100 MHz ve 2600 MHz RFA uygulanan gruplar ile IND+RFA uygulanan gruplarda yüksek bulunmuştur. Mevcut sonuçlar NF- κ B inhibisyonu ile birlikte sitokin üretiminin de baskılanacağını düşündürse de birçok araştırmada bizim sonuçlarımız ile uyumlu şekilde PGE2 tarafından

NF- κ B aracılı transkripsiyonun inhibe edildiği gösterilmiştir [295, 305]. Hem IND hem de RFA; PGE2, COX1 ve COX2 seviyelerini artırarak NF- κ B yolunu aşağı doğru düzenler.

Isı şoku proteinleri (HSP), genellikle ısı şoku, ağır metallere maruz kalma ve EMA gibi çevresel etkilerle ilgilidir [306]. EMA'lar, öncelikle strese tepki olarak HSP üretiminin indükleyicileri veya aracıları olarak hareket edebilir [307]. RFA'ların, HSP70 gibi stres tepkisi genlerinin ekspresyonunu ve HSP70 gibi stres proteinlerinin artan seviyelerini indükleyerek hücrel stres tepkisini aktive edebildiği gösterilmiştir. Goodman ve ark. stres yanıtının hücrenin zararlı ajanlara karşı bir savunma reaksiyonu olarak tanımlandığı kavramına dayanarak, EMA'ya maruz kalma ile stres yanıtının başlamasının, manyetik alanın zararlı etkisinin bir göstergesi olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamıştır [308]. Gastrointestinal sistemde, HSP'ler sitoprotektif bir rol oynar [117]. Özellikle HSP-70, irrite edici faktörler kaynaklı mide ülseri oluşumunu doğrudan engelleyerek [259, 260] gastroproteksiyona dahil olduğu gösterilmiştir [261]. Mide epitel hücreleri bazı stres koşullarına maruz kaldığında, termal şok faktörü-1 transkripsiyonu gerçekleşir ve HSP70 üretimini indükler [258]. HSP-70 protein seviyesi genellikle ROS üretiminin neden olduğu protein bozulmalarına yanıt olarak artar [267]. Benzer şekilde, HSP-70'in yukarı yönlü regülasyonunun, NF- κ B'nin inhibisyonu ve NF- κ B aracılı proinflamatuvar sitokinlerin modülasyonu yoluyla hücreyi koruduğu rapor edilmiştir [274]. Kontrol gruplarına kıyasla IND, RFA ve RFA+IND gruplarında artan HSP-70 immünpozitifliği, oluşturulan oksidatif strese, hücre hasarına veya RFA kaynaklı strese atfedilebilir.

Tunel yöntemi, apoptotik hücrelerin in situ olarak etiketlenmesini sağlayan bir tekniktir [309]. Kontrol grubuna kıyasla IND, RFA ve RFA+IND gruplarında tunel pozitif hücre sayısının arttığı görülmektedir. Buradaki en güçlü etki IND+RFA uygulaması olan gruplarda ortaya çıkmaktadır. Özellikle 2100 MHz grubuna kıyasla 2600 MHz ve 2100 MHz+IND grubuna kıyasla 2600 MHz+IND gruplarında daha yüksek pozitif hücre bulunmaktadır. Delen ve ark. yaptığı çalışmada 30 gün, günde 30 dakika 2600 MHz (SAR: 0.44 W/kg) RFA maruziyeti uygulaması sonucu bizim sonuçlarımızla paralel şekilde Tunel pozitif hücre sayısında artışa neden olduğu bildirilmiştir [296].

RF alanların biyolojik etkileri, termal ve termal olmayan etkiler olarak sınıflandırılmaktadır [63]. Termal olmayan etki, ROT üretimi ve RF alanların enerji miktarı ile ilişkilendirilmektedir [87]. Termal etki ise, deri ve yüzeysel dokular tarafından enerjinin emilmesi ve ısıya dönüştürülmesi ile ilişkilendirilir [59]. Termal etki aynı zamanda, canlı organizmalardaki birçok fizyolojik ve biyokimyasal parametreyi değiştirebilir [88]. RF alanlar, canlı hücrelerde ve dokularda termal etkiye neden olması için yeterli enerjiye

sahiptirler. Biyolojik sistemlerde RF alanların en bilinen etkisi doku sıcaklığında artış meydana getirmesidir [53]. ICNIRP, IEEE ve FCC tarafından RF alanlar ile ilgili limitler belirlenmiştir ve bu limitler termal etkiler göz önüne alınarak hazırlanmıştır [310] ve RF alan maruziyetinin termal olmayan düzeyde etkili olmadığı ifade edilmiştir [311]. Fakat son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma termal olmayan düzeylerde uygulanan RF alan maruziyetlerinde ciddi olumsuz etkiler olduğu gözlenmiştir. Bu tez çalışmasında RF alanların termal olmayan düzeylerinde 2100 MHz ve 2600 MHz maruziyet uygulamaları gerçekleştirilmiş ve ciddi etkiler meydana geldiği gözlenmiştir.

Midede yer alan parietal hücreler, mide asidini üretmek ve salgılamak için benzersiz yapısal özelliklere sahiptir [312]. Parietal hücreler, asit sekresyonuna neden olan bir uyarı üzerine, hidroklorik asit, mide lümeninde kuvvetli asidik ($\text{pH} < 2$) ortam oluşturur [313, 314]. Yüksek düzeyde asit salgılanması mide mukozasının bütünlüğü için potansiyel olarak zararlı bir maddeyi temsil eder. Bu nedenle, mide mukozası, asit sekresyonu ile mukozal koruma mekanizmaları arasında bir denge sağlanmalıdır [315]. Parietal hücreler, CCK-BR, AChR-M3R ve H2R, H^+/K^+ ATPaz pompasının aktivitesini artırarak gastrik asit üretimine katılırlar [316]. Bu çalışmada sıçanlara IND ve RFA kombine uygulamasının gastrik asit salgılamasını uyaran reseptörler üzerine etkilerini değerlendirdik. AChR ekspresyonu gruplar arasında önemli değişiklikler göstermezken, CCKB-R 2600 MHz ve 2600 MHz+IND gruplarında ekspresyonun önemli şekilde azaldığını bulduk. H2R protein seviyeleri ise kontrol grubuna kıyasla 2600 MHz ve 2100 MHz+IND gruplarında önemli artışlar göstermiştir. Bu bulgular ile RFA'nın gastrik asit sekresyonuna katılan reseptörlerin ekspresyon düzeylerini değiştirebildiğini gösteren ilk kanıtları elde ettik. Aynı zamanda bu çalışma RFA maruziyeti ile mide hasarı arasındaki ilişkinin detaylı şekilde araştırıldığı ilk çalışma olmasının yanında, mide dokusu ile 2 farklı (2100 MHz – 2600 MHz) frekansın etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uzun süreli IND kullanımı mide dokusunda ciddi yaralanmalara sebep olmaktadır. Bu çalışmada kronik NSAİİ uygulanan hayvanlarda RFA maruziyetinin mide hasarına bir katkısı olup olmadığını göstermeye çalıştık. IND ve IND+RFA uygulamalarının oksidatif stres ve inflamasyonu önemli bir şekilde artırdığını gösterdik. Buna ek olarak özellikle IND+2600 MHz grubunda HSP-70 ve apoptotik hücre sayılarının arttığını ve mide yaralanmasına neden olabileceğini gösterdik. Bütün bu etkiler muhtemelen gastrik asit sekresyonundan bağımsız şekilde ortaya çıkmaktadır. Bütün bunlara rağmen çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak RFA'nın mide fonksiyon ve hücresel sistemlerdeki etkilerini net olarak bilmiyoruz. İkinci ise her ne kadar tüm analizler mide dokusundan gerçekleştirilse de deney hayvanları RFA'a bir bütün olarak maruz kalmaktadır ve periferik dokulardan üretilen birtakım sinyaller analiz sonuçlarını etkilemiş olabilir. Üçüncüsü mevcut çalışma 5+2 gün şeklinde 15 gün süren bir çalışmadır. Uygulamaların yapılmadığı zamanlarda bir adaptasyon süreci gerçekleşmiş olabilir başka bir ifadeyle kısa süreli IND ve RFA kombinasyonuna karşı mide dokusunun yanıtlarını bilmiyoruz. Ancak elde ettiğimiz sonuçlar RFA'nın mide dokusu üzerindeki potansiyel zararlı etkilerini ortaya koyacak yeni araştırmaların, mekanizmaların üretilmesine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. Sandstrom, M., Lyskov, E., Berglund, A., Medvedev, S., Mild, K. H. (1997). Neurophysiological effects of flickering light in patients with perceived electrical hypersensitivity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 39(1), 15-22.
2. Patruno, A., Tabrez, S., Pesce, M., Shakil, S., Kamal, M. A., Reale, M. (2015). Effects of extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) on catalase, cytochrome P450 and nitric oxide synthase in erythro-leukemic cells. *Life Sciences*, 121, 117-123.
3. Hardell, L., Carlberg, M., Soderqvist, F., Mild, K. H., Morgan, L. L. (2007). Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > or =10 years. *Occupational Environmental Medicine*, 64(9), 626-632.
4. Hardell, L., Sage, C. (2008). Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62(2), 104-109.
5. Mertz, L. (2016). Are Wearables Safe? We Carry Our Smart Devices with Us Everywhere--Even to Bed--But Have We Been Sleeping with the Enemy, or are Cautionary Tales Overinflated? *Institute of Electrical and Electronics Engineers Pulse*, 7(1), 39-43.
6. Sharma, A., Sharma, S., Shrivastava, S., Singhal, P. K., Shukla, S. (2019). Mobile phone induced cognitive and neurochemical consequences. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 102, 101684.
7. Kayabasoglu, G., Sezen, O. S., Eraslan, G., Aydin, E., Coskuner, T., Unver, S. (2011). Effect of chronic exposure to cellular telephone electromagnetic fields on hearing in rats. *The Journal of Laryngology & Otology*, 125(4), 348-353.
8. Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health, R. (2015). Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 36(6), 480-484.
9. Houston, B. J., Nixon, B., King, B. V., De Iuliis, G. N., Aitken, R. J. (2016). The effects of radiofrequency electromagnetic radiation on sperm function. *Reproduction*, 152(6), R263-R276.
10. Yurekli, A. I., Ozkan, M., Kalkan, T., Saybasili, H., Tuncel, H., Atukeren, P., Gumustas, K., Seker, S. (2006). GSM base station electromagnetic radiation and oxidative stress in rats. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 25(3), 177-188.
11. Dasdag, S., Akdag, M. Z., Ulukaya, E., Uzunlar, A. K., Ocak, A. R. (2009). Effect of mobile phone exposure on apoptotic glial cells and status of oxidative stress in rat brain. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 28(4), 342-354.

12. Demirel, S., Doganay, S., Turkoz, Y., Dogan, Z., Turan, B., Firat, P. G. (2012). Effects of third generation mobile phone-emitted electromagnetic radiation on oxidative stress parameters in eye tissue and blood of rats. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 31(2), 89-94.
13. Winklhofer, M. (2010). Magnetoreception. *Journal of the Royal Society. Interface*, 7 (2), S131-134.
14. Baan, R., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Islami, F., Galichet, L., Straif, K., Group, W. H. O. I. A. f. R. o. C. M. W. (2011). Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncology*, 12(7), 624-626.
15. Aydogan, F., Aydin, E., Koca, G., Ozgur, E., Atilla, P., Tuzuner, A., Demirci, S., Tomruk, A., Ozturk, G. G., Seyhan, N., Korkmaz, M., Muftuoglu, S., Samim, E. E. (2015). The effects of 2100-MHz radiofrequency radiation on nasal mucosa and mucociliary clearance in rats. *International Forum of Allergy Rhinology*, 5(7), 626-632.
16. Al-Chalabi, A. S., Asim, R., Rahim, H., Abdul Malek, M. F. (2021). Evaluation of the thermal effect of LTE 2600 MHz (4G) electromagnetic field (EMF) exposure: Thermographic study on rats. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 35(2), 279-285.
17. Sharma, A. B., Lamba, O. S. (2017). A Review: Source and Effect of Mobile Communication Radiation on Human Health. *Advances in Wireless and Mobile Communications*, 10(3), 423-435.
18. Habash, R. W., Elwood, J. M., Krewski, D., Lotz, W. G., McNamee, J. P., Prato, F. S. (2009). Recent advances in research on radiofrequency fields and health: 2004-2007. *Journal of Toxicology and Environmental Health B Crit Rev*, 12(4), 250-288.
19. Bhargava, S., Motwani, M. B., Patni, V. M. (2012). Effect of handheld mobile phone use on parotid gland salivary flow rate and volume. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*, 114(2), 200-206.
20. Piccinetti, C. C., De Leo, A., Cosoli, G., Scalise, L., Randazzo, B., Cerri, G., Olivotto, I. (2018). Measurement of the 100MHz EMF radiation in vivo effects on zebrafish *D. rerio* embryonic development: A multidisciplinary study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 154, 268-279.
21. Bas, O., Odaci, E., Kaplan, S., Acer, N., Ucok, K., Colakoglu, S. (2009). 900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Research*, 1265, 178-185.
22. Kerimoglu, G., Hanci, H., Bas, O., Aslan, A., Erol, H. S., Turgut, A., Kaya, H., Cankaya, S., Sonmez, O. F., Odaci, E. (2016). Pernicious effects of long-term, continuous 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence on hippocampus morphology, biochemistry and pyramidal neuron numbers in 60-day-old Sprague Dawley male rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 77, 169-175.

23. De Iuliis, G. N., Newey, R. J., King, B. V., Aitken, R. J. (2009). Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One*, 4(7), e6446.
24. Ozguner, F., Altinbas, A., Ozaydin, M., Dogan, A., Vural, H., Kisioglu, A. N., Cesur, G., Yildirim, N. G. (2005). Mobile phone-induced myocardial oxidative stress: protection by a novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester. *Toxicology and Industrial Health*, 21(9), 223-230.
25. Narayanan, S. N., Kumar, R. S., Karun, K. M., Nayak, S. B., Bhat, P. G. (2015). Possible cause for altered spatial cognition of prepubescent rats exposed to chronic radiofrequency electromagnetic radiation. *Metabolic Brain Disease*, 30(5), 1193-1206.
26. Pall, M. L. (2013). Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(8), 958-965.
27. Black, D. R., Heynick, L. N. (2003). Radiofrequency (RF) effects on blood cells, cardiac, endocrine, and immunological functions. *Bioelectromagnetics*, Suppl 6, S187-195.
28. Meral, I., Mert, H., Mert, N., Deger, Y., Yoruk, I., Yetkin, A., Keskin, S. (2007). Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs. *Brain Research*, 1169, 120-124.
29. Ilhan, A., Gurel, A., Armutcu, F., Kamisli, S., Iraz, M., Akyol, O., Ozen, S. (2004). Ginkgo biloba prevents mobile phone-induced oxidative stress in rat brain. *Clinica Chimica Acta*, 340(1-2), 153-162.
30. Akdag, M. Z., Dasdag, S., Cakir, D. U., Yokus, B., Kizil, G., Kizil, M. (2013). Do 100- and 500- μ T ELF magnetic fields alter beta-amyloid protein, protein carbonyl and malondialdehyde in rat brains? *Electromagnetic Biology and Medicine*, 32(3), 363-372.
31. Chauhan, P., Verma, H. N., Sisodia, R., Kesari, K. K. (2017). Microwave radiation (2.45 GHz)-induced oxidative stress: Whole-body exposure effect on histopathology of Wistar rats. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 36(1), 20-30.
32. Agarwal, A., Singh, A., Hamada, A., Kesari, K. (2011). Cell phones and male infertility: a review of recent innovations in technology and consequences. *International Brazilian Journal of Urology*, 37(4), 432-454.
33. Chiang, H. (1998). Microwave And Elf Electromagnetic Field Effects On Intercellular Communication. *Annual International Conference of the Institute of Electrical and Electronics Engineers Engineering in Medicine and Biology Society*, 20(6), 2798-2801.

34. International Agency for Research on Cancer (2011). *IARC Classifies Radiofrequency Electromagnetic Fields As Possibly Carcinogenic to Humans*. Lyon France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 1-6.
35. Brune, K., Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*, 8, 105-118.
36. Sonnenberg, A. (1988). Concordant occurrence of gastric and hypertensive diseases. *Gastroenterology*, 95(1), 42-48.
37. Behrman, S. W. (2005). Management of complicated peptic ulcer disease. *The Archives of Surgery*, 140(2), 201-208.
38. Konturek, P. C., Konturek, S. J., Hahn, E. G. (2004). Duodenal alkaline secretion: its mechanisms and role in mucosal protection against gastric acid. *Digestive and Liver Disease*, 36(8), 505-512.
39. El-Maraghy, S. A., Rizk, S. M., Shahin, N. N. (2015). Gastroprotective effect of crocin in ethanol-induced gastric injury in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 229, 26-35.
40. Vendramini-Costa, D. B., Monteiro, K. M., Iwamoto, L. H., Jorge, M. P., Tinti, S. V., Pilli, R. A., de Carvalho, J. E. (2014). Gastroprotective effects of goniothalamine against ethanol and indomethacin-induced gastric lesions in rats: Role of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryl compounds. *Chemico-Biology Interactions*, 224, 206-212.
41. Burian, M., Geisslinger, G. (2005). COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, 107(2), 139-154.
42. Zhou, Y., Boudreau, D. M., Freedman, A. N. (2014). Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(1), 43-50.
43. Suleyman, H., Albayrak, A., Bilici, M., Cadirci, E., Halici, Z. (2010). Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation*, 33(4), 224-234.
44. Drini, M. (2017). Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian Prescriber*, 40(3), 91-93.
45. Kataoka, H., Horie, Y., Koyama, R., Nakatsugi, S., Furukawa, M. (2000). Interaction between NSAIDs and steroid in rat stomach: safety of nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor in the stomach. *Digestive Diseases and Sciences*, 45(7), 1366-1375.
46. Musumba, C., Pritchard, D. M., Pirmohamed, M. (2009). Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(6), 517-531.

47. Takeuchi, K. (2012). Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology*, 18(18), 2147-2160.
48. Buttgereit, F., Burmester, G. R., Simon, L. S. (2001). Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *The American Journal of Medicine*, 110 Suppl 3A, 13S-19S.
49. Dubois, R. N., Abramson, S. B., Crofford, L., Gupta, R. A., Simon, L. S., Van De Putte, L. B., Lipsky, P. E. (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 12(12), 1063-1073.
50. Chaturvedi, A., Kumar, M. M., Bhawani, G., Chaturvedi, H., Kumar, M., Goel, R. (2007). Effect of ethanolic extract of *Eugenia jambolana* seeds on gastric ulceration and secretion in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 51(2), 131.
51. Devrim, E., Erguder, I. B., Kilicoglu, B., Yaykasli, E., Cetin, R., Durak, I. (2008). Effects of Electromagnetic Radiation Use on Oxidant/Antioxidant Status and DNA Turn-over Enzyme Activities in Erythrocytes and Heart, Kidney, Liver, and Ovary Tissues From Rats. *Possible Protective Role of Vitamin C. Toxicology Mechanisms and Methods*, 18(9), 679-683.
52. Narayanan, S. N., Jetti, R., Kesari, K. K., Kumar, R. S., Nayak, S. B., Bhat, P. G. (2019). Radiofrequency electromagnetic radiation-induced behavioral changes and their possible basis. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(30), 30693-30710.
53. IARC Monographs (2013). Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 38-40.
54. Agency, H. P. (2012). Health Effects from Radiofrequency Electromagnetic Fields. *Report of the independent Advisory Group on Non-ionising Radiation*, 12-48
55. Chou, C. K., Bassen, H., Osepchuk, J., Balzano, Q., Petersen, R., Meltz, M., Cleveland, R., Lin, J. C., Heynick, L. (1996). Radio frequency electromagnetic exposure: tutorial review on experimental dosimetry. *Bioelectromagnetics*, 17(3), 195-208.
56. Gabler, R. (2012). *Electrical Interactions in Molecular Biophysics*. Birinci Baskı. New York Academic Press, s 35-66.
57. Habash, R. W. Y. (2019). *Electromagnetic Fields and Radiation: Human Bioeffects and Safety*. Birinci Baskı. New York. CRC Press, s 5-20
58. ICNIRP (2020). For Limiting Exposure To Electromagnetic Fields (100 kHz to 300 GHz). *HEALTH PHYSICS*, 118(5): 483–524; 2020

59. Challis, L. J. (2005). Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics*, Suppl 7, S98-S106.
60. Foster, K. R., Repacholi, M. H. (2004). Biological effects of radiofrequency fields: does modulation matter? *Radiation Research*, 162(2), 219-225.
61. Staebler, P. (2017). *Human Exposure to Electromagnetic Fields: From Extremely Low Frequency (Elf) to Radiofrequency*. Birinci Baskı. London. Wiley, s 10-52
62. Kostoff, R. N., Heroux, P., Aschner, M., Tsatsakis, A. (2020). Adverse health effects of 5G mobile networking technology under real-life conditions. *Toxicology Letter*, 323, 35-40.
63. Shereen M. Shedid, G. A. E.-T., Fatma R. Algeda, Neama N. El-Fatihorcid, Noaman A. Eltahawy. (2019). The Impact of 950MHz Electromagnetic Radiation on the Brain and Liver of Rats and the Role of Garlic Treatment. *Egyptian Journal of Radiation Sciences and Applications*, 32(1), 51-60.
64. Mortazavi, S. A. R., Mortazavi, S. M. J., Paknahad, M. (2016). The role of electromagnetic fields in neurological disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 77, 78-79.
65. Belpomme, D., Hardell, L., Belyaev, I., Burgio, E., Carpenter, D. O. (2018). Thermal and non-thermal health effects of low intensity non-ionizing radiation: An international perspective. *Environmental Pollution*, 242(Pt A), 643-658.
66. Sm, S., Hn, S., Na, E., As, H. (2018). Curative role of pantothenic acid in brain damage of gamma irradiated rats. *Indian Journal Clinical Biochemistry*, 33(3), 314-321.
67. Jargin, S. V. (2020). Radiofrequency radiation: carcinogenic and other potential risks. *Journal of Radiation Oncology*, 9(1-2), 81-91.
68. Anita Franklin Akpolile, F. O. U. (2019). Assessment Of Radiofrequency Radiation Levels Of Mobile Phones And Evaluation Of Specific Absorption Rate To Tissues Of Human Head Layers. *FUW Trends in Science & Technology Journal*, 4(3), 643-650.
69. International Agency for Research on Cancer. (2002). *Non-ionizing radiation, part 1: Static and extremely low-frequency (elf) electric and magnetic fields*. IARC Press Lyon France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 35-45.
70. Clegg, F. M., Sears, M., Friesen, M., Scarato, T., Metzinger, R., Russell, C., Stadtner, A., Miller, A. B. (2020). Building science and radiofrequency radiation: What makes smart and healthy buildings. *Building and Environment*, 176.
71. International Agency for Research on Cancer (2013). Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields, *IARC Press Lyon France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer*, 102(Pt 2), 1.

72. International Telecommunication Union. (2008). *Radio Regulations*, 2(1).
73. Mustafa, E. (2017). Combined Effects of 872 MHz Radiofrequency Radiation and Known Genotoxic Agents on DNA Damage in Rat Primary Astrocytes. *University of Eastern Finland*, Kuopio, 8-27.
74. Stuchly, M. A. (1979). Interaction of radiofrequency and microwave radiation with living systems. A review of mechanisms. *Radiation Environmental Biophysics*, 16(1), 1-14.
75. Yakymenko, I., Tsybulin, O., Sidorik, E., Henshel, D., Kyrylenko, O., Kyrylenko, S. (2016). Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 35(2), 186-202.
76. Manna, D., Ghosh, R. (2016). Effect of radiofrequency radiation in cultured mammalian cells: A review. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 35(3), 265-301.
77. Van Deventer, E., Van Rongen, E., Saunders, R. (2011). WHO research agenda for radiofrequency fields. *Bioelectromagnetics*, 32(5), 417-421.
78. Behari, J. (2010). Biological responses of mobile phone frequency exposure. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48(10), 959-981.
79. Umut Özkaya, L. S., Ercan Yıldız. (2018). Analysis of Electromagnetic Radiation in Daily Life. *2nd International Symposium on Innovative Approaches in Scientific Studies, Samsun*. 505-512.
80. Steven D. Waldman (2011). Magnetic Resonance Imaging Imaging of Pain. *Saunders*, s. 19-21.
81. Lin, J. C. (2007). Dosimetric comparison between different quantities for limiting exposure in the RF band: rationale and implications for guidelines. *Health Physics*, 92(6), 547-553.
82. Markov, M. S. (2017). *Electromagnetic Fields in Biology and Medicine*. Birinci Baskı Routledge, CRC Press, s 6-38.
83. QADDI, M. H., SRIFI, M. N. (2016). RF/microwaves biological effects and dielectric properties of human tissues. *Materials Research Proceedings*, 1, 207-213.
84. Ulrich, Uysal İ. (2010). Non-Thermal Effects of Radio Frequency Exposure on Biologic Pharmaceuticals for RFID Applications. *RFID, 2010 Institute of Electrical and Electronics Engineers International Conference*. 266-273.
85. ICNIRP. (1998). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics*, 74(4), 494-522.
86. Kitchen, R. (2001). *RF and Microwave Radiation Safety*. İkinci baskı. UK, Newnes, s 38-79.

87. Tkalec, M., Malaric, K., Pevalek-Kozlina, B. (2007). Exposure to radiofrequency radiation induces oxidative stress in duckweed *Lemna minor* L. *Science of The Total Environment*, 388(1-3), 78-89.
88. Singh, R., Nath, R., Mathur, A. K., Sharma, R. S. (2018). Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *Indian Journal of Medical Research*, 148(Suppl), S92-S99.
89. M. Anto Bennet J., Surekha Poomathi C., Kalpana S., Sariga Priya (2017). Specific absorption rate assessment on human head due to radiations by mobile phone antenna. *International Journal on Smart Sensing and Intelligent Systems*, 2017(4):374-394
90. Bortkiewicz, A., Zmyslony, M., Szykowska, A., Gadzicka, E. (2004). Subjective symptoms reported by people living in the vicinity of cellular phone base stations. *Medycyna Pracy*, 55(4), 345-351.
91. Dasdag, O., Adalier, N., Dasdag, S. (2020). Electromagnetic radiation and Alzheimer's disease. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 34(1), 1087-1094.
92. Havas, M. (2013). Radiation from wireless technology affects the blood, the heart, and the autonomic nervous system. *Reviews on Environmental Health*, 28(2-3), 75-84.
93. Lerchl, A., Klose, M., Grote, K., Wilhelm, A. F., Spathmann, O., Fiedler, T., Streckert, J., Hansen, V., Clemens, M. (2015). Tumor promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 459(4), 585-590.
94. Mehmet Berköz, Badel Arslan, , Metin Yıldırım, , Nurcan Aras, , Serap Yalın, Ülkü Çömelekoğlu. (2018). 1800 MHz radio-frequency electromagnetic radiation induces oxidative stress in rat liver, kidney, and brain tissues. *Eastern Journal of Medicine*, 23(2), 71-78.
95. Sıray, B., 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.
96. Kemal Dervić, V. Š., Zeljko V Despotovic, Zeljko, Momcilo Bjelica, Vojin Kerleta. (2013). Radiation Of Electromagnetic Fields At Radio Frequencies. *III International Conference, Ecology Of Urban Areas*, 649-657.
97. ICNIRP (2009). On Limits Of Exposure To Static Magnetic Fields. *The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection Guidelines*, s 815-836.
98. Lin, J., Guy, A., Johnson, C. (1973). Power deposition in a spherical model of man exposed to i-20-mhz electromagnetic fields. *Institute of Electrical and Electronics Engineers Transactions on Microwave Theory and Techniques*, 21(12), 791-797.

99. Robert F. Cleveland, J., Ulcek, J. L. (1999). Questions and Answers about Biological Effects and Potential Hazards of Radiofrequency Electromagnetic Fields. *Science and Education*. 56, 1-36.
100. Kosatsky, T., Zitouni, A., Shum, M., Ward, H. D., Gallagher, R. P., Anselmo, F., Ross, R., Freeman, L., Oda, J., Lidstone, S. (2013). Radiofrequency toolkit for environmental health practitioners. *British Columbia Centre for Disease Control*, 13-25.
101. Kim, J. H., Lee, J. K., Kim, H. G., Kim, K. B., Kim, H. R. (2019). Possible Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure on Central Nerve System. *Biomolecules & Therapeutics*, 27(3), 265-275.
102. ICNIRP (2009). Exposure to high-frequency electromagnetic fields, biological effects, and health consequences (100 kHz-300 GHz). *The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection Guidelines*, s 2-96.
103. Celiker, M., Ozgur, A., Tumkaya, L., Terzi, S., Yilmaz, M., Kalkan, Y., Erdogan, E. (2017). Effects of exposure to 2100MHz GSM-like radiofrequency electromagnetic field on auditory system of rats. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83(6), 691-696.
104. Health, V. (2012). Radio Frequency Radiation and Health: *Smart Meters*. s 2-15.
105. Group, I. M. P. (2019). Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncology*, 20(6), 763-764.
106. Miller, A. B., Morgan, L. L., Udasin, I., Davis, D. L. (2018). Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102). *Environmental Research*, 167, 673-683.
107. Hunt, R. H., Camilleri, M., Crowe, S. E., El-Omar, E. M., Fox, J. G., Kuipers, E. J., Malfertheiner, P., McColl, K. E., Pritchard, D. M., Rugge, M., Sonnenberg, A., Sugano, K., Tack, J. (2015). The stomach in health and disease. *Gut*, 64(10), 1650-1668.
108. Soreide, K., Thorsen, K., Harrison, E. M., Bingener, J., Moller, M. H., Ohene-Yeboah, M., Soreide, J. A. (2015). Perforated peptic ulcer. *Lancet*, 386(10000), 1288-1298.
109. Zhang, B. B., Li, Y., Liu, X. Q., Wang, P. J., Yang, B., Bian, D. L. (2014). Association between vacA genotypes and the risk of duodenal ulcer: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, 41(11), 7241-7254.
110. Palmer, K. (2007). Acute upper gastrointestinal hemorrhage. *British Medical Bulletin*, 83, 307-324.
111. Colucci, R., Antonioli, L., Bernardini, N., Ippolito, C., Segnani, C., Awwad, O., Tuccori, M., Blandizzi, C., Scarpignato, C., Fornai, M. (2012). Nonsteroidal Anti-

- Inflammatory Drug-Activated Gene-1 Plays a Role in the Impairing Effects of Cyclooxygenase Inhibitors on Gastric Ulcer Healing. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 342(1), 140-149.
112. Brown, L. F., Wilson, D. E. (1999). Gastroduodenal ulcers: causes, diagnosis, prevention and treatment. *Comprehensive Therapy*, 25(1), 30-38.
 113. Radovanovic, N., Simic, A., Skrobic, O., Kotarac, M., Ivanovic, N. (2014). Highly selective vagotomy and gastrojejunostomy in the treatment of peptic ulcer induced gastric outlet obstruction. *Vojnosanitetski Pregled*, 71(11), 1013-1017.
 114. Espinoza-Rios, J., Bravo Paredes, E., Pinto Valdivia, J., Guevara, J., Huerta-Mercado, J., Tagle Arrospide, M., Bussalleu Rivera, A. (2017). Penetrating gastric ulcer as a manifestation of multisystemic tuberculosis. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 37(1), 91-93.
 115. Frohlich, E. D. (1994). Hypertension in the elderly: only the end of the beginning. *Hypertension*, 23(3), 286-287.
 116. Shim, Y. K., Kim, N. (2016). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 67(6), 300-312.
 117. Laine, L., Takeuchi, K., Tarnawski, A. (2008). Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41-60.
 118. Wallace, J. L. (2008). Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*, 88(4), 1547-1565.
 119. Chell, S., Kaidi, A., Williams, A. C., Paraskeva, C. (2006). Mediators of PGE2 synthesis and signalling downstream of COX-2 represent potential targets for the prevention/treatment of colorectal cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1766(1), 104-119.
 120. Araki, H., Ukawa, H., Sugawa, Y., Yagi, K., Suzuki, K., Takeuchi, K. (2000). The roles of prostaglandin E receptor subtypes in the cytoprotective action of prostaglandin E2 in rat stomach. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14 Suppl 1, 116-124.
 121. Chatterjee, A., Chatterjee, S., Das, S., Saha, A., Chattopadhyay, S., Bandyopadhyay, S. K. (2012). Ellagic acid facilitates indomethacin-induced gastric ulcer healing via COX-2 up-regulation. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 44(7), 565-576.
 122. Smith, W. L. (1989). The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochemical Journal*, 259(2), 315-324.
 123. Berenbaum, F. (2000). Proinflammatory cytokines, prostaglandins, and the chondrocyte: mechanisms of intracellular activation. *Joint Bone Spine*, 67(6), 561-564.

124. Funk, C. D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 294(5548), 1871-1875.
125. Herschman, H. R. (1996). Prostaglandin synthase 2. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1299 (1), 125-140.
126. Smith, W. L. (1992). Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *American Journal of Physiology*, 263(2 Pt 2), F181-191.
127. Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, 99(21), 13926-13931.
128. Wang, M. T., Honn, K. V., Nie, D. (2007). Cyclooxygenases, prostanoids, and tumor progression. *Cancer Metastasis Reviews*, 26(3-4), 525-534.
129. Jakobsson, P. J., Thoren, S., Morgenstern, R., Samuelsson, B. (1999). Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, 96 (13), 7220-7225.
130. Murakami, M., Nakatani, Y., Tanioka, T., Kudo, I. (2002). Prostaglandin E synthase. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, 68-69, 383-399.
131. Urade, Y., Eguchi, N. (2002). Lipocalin-type and hematopoietic prostaglandin D synthases as a novel example of functional convergence. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, 68-69, 375-382.
132. Serhan, C. N., Levy, B. (2003). Success of prostaglandin E2 in structure-function is a challenge for structure-based therapeutics. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, 100 (15), 8609-8611.
133. Sugimoto, Y., Narumiya, S., Ichikawa, A. (2000). Distribution and function of prostanoid receptors: studies from knockout mice. *Progress in Lipid Research*, 39 (4), 289-314.
134. Davies, P., Bailey, P. J., Goldenberg, M. M., Ford-Hutchinson, A. W. (1984). The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annual Review of Immunology*, 2, 335-357.
135. Takayama, K., Garcia-Cardena, G., Sukhova, G. K., Comander, J., Gimbrone, M. A., Jr., Libby, P. (2002). Prostaglandin E2 suppresses chemokine production in human macrophages through the EP4 receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 277 (46), 44147-44154.

136. Vane, J. R., Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*, 110 (5-6), 255-258.
137. Sampey, A. V., Monrad, S., Crofford, L. J. (2005). Microsomal prostaglandin E synthase-1: the inducible synthase for prostaglandin E2. *Arthritis Research and Therapy (Arthritis Research & Therapy)*, 7 (3), 114-117.
138. Tanioka, T., Nakatani, Y., Semmyo, N., Murakami, M., Kudo, I. (2000). Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 275 (42), 32775-32782.
139. Murakami, M., Nakashima, K., Kamei, D., Masuda, S., Ishikawa, Y., Ishii, T., Ohmiya, Y., Watanabe, K., Kudo, I. (2003). Cellular prostaglandin E2 production by membrane-bound prostaglandin E synthase-2 via both cyclooxygenases-1 and -2. *Journal of Biological Chemistry*, 278 (39), 37937-37947.
140. Ogino, N., Miyamoto, T., Yamamoto, S., Hayaishi, O. (1977). Prostaglandin endoperoxide E isomerase from bovine vesicular gland microsomes, a glutathione-requiring enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 252 (3), 890-895.
141. Watanabe, K., Kurihara, K., Tokunaga, Y., Hayaishi, O. (1997). Two types of microsomal prostaglandin E synthase: glutathione-dependent and -independent prostaglandin E synthases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 235 (1), 148-152.
142. Narumiya, S., Sugimoto, Y., Ushikubi, F. (1999). Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiological Reviews*, 79 (4), 1193-1226.
143. Sugimoto, Y., Narumiya, S. (2007). Prostaglandin E receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 282 (16), 11613-11617.
144. Breyer, M. D., Breyer, R. M. (2000). Prostaglandin receptors: their role in regulating renal function. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 9 (1), 23-29.
145. Samuelsson, B. (1987). An elucidation of the arachidonic acid cascade. Discovery of prostaglandins, thromboxane and leukotrienes. *Drugs*, 33 Suppl 1, 2-9.
146. Hao, C. M., Breyer, M. D. (2007). Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *Kidney International*, 71(11), 1105-1115.
147. Narumiya, S., FitzGerald, G. A. (2001). Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *Journal of Clinical Investigation*, 108(1), 25-30.
148. Hirai, H., Tanaka, K., Yoshie, O., Ogawa, K., Kenmotsu, K., Takamori, Y., Ichimasa, M., Sugamura, K., Nakamura, M., Takano, S., Nagata, K. (2001). Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *Journal of Experimental Medicine*, 193(2), 255-261.

149. Hata, A. N., Breyer, R. M. (2004). Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacology & Therapeutics*, 103(2), 147-166.
150. Kalinski, P. (2012). Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *Journal of Immunology*, 188(1), 21-28.
151. Fujino, H., Salvi, S., Regan, J. W. (2005). Differential regulation of phosphorylation of the cAMP response element-binding protein after activation of EP2 and EP4 prostanoid receptors by prostaglandin E2. *Molecular Pharmacology*, 68(1), 251-259.
152. Regan, J. W. (2003). EP2 and EP4 prostanoid receptor signaling. *Life Science*, 74(2-3), 143-153.
153. Cheng, X., Ji, Z., Tsalkova, T., Mei, F. (2008). Epac and PKA: a tale of two intracellular cAMP receptors. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 40(7), 651-662.
154. Nishigaki, N., Negishi, M., Ichikawa, A. (1996). Two Gs-coupled prostaglandin E receptor subtypes, EP2 and EP4, differ in desensitization and sensitivity to the metabolic inactivation of the agonist. *Molecular Pharmacology*, 50(4), 1031-1037.
155. Kanaoka, S., Takai, T., Yoshida, K. (2007). Cyclooxygenase-2 and tumor biology. *Advances in Clinical Chemistry*, 43, 59-78.
156. Telliez, A., Furman, C., Pommery, N., Henichart, J. P. (2006). Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 6(3), 187-208.
157. Laine, L., Bombardier, C., Hawkey, C. J., Davis, B., Shapiro, D., Brett, C., Reicin, A. (2002). Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*, 123(4), 1006-1012.
158. Wadleigh, D. J., Reddy, S. T., Kopp, E., Ghosh, S., Herschman, H. R. (2000). Transcriptional activation of the cyclooxygenase-2 gene in endotoxin-treated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, 275(9), 6259-6266.
159. Wu, D., Meydani, S. N. (2004). Mechanism of age-associated up-regulation in macrophage PGE2 synthesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 18(6), 487-494.
160. Simmons, D. L. (2003). Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. *Thrombosis Research*, 110(5-6), 265-268.
161. Shin, S. J., Noh, C. K., Lim, S. G., Lee, K. M., Lee, K. J. (2017). Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intestinal Research*, 15(4), 446-455.
162. Teichert, M., Griens, F., Buijs, E., Wensing, M., De Smet, P. A. (2014). Effectiveness of interventions by community pharmacists to reduce risk of gastrointestinal side

- effects in nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(4), 382-389.
163. Garcia Rodriguez, L. A., Barreales Tolosa, L. (2007). Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*, 132(2), 498-506.
 164. Yadav, S. K., Adhikary, B., Chand, S., Maity, B., Bandyopadhyay, S. K., Chattopadhyay, S. (2012). Molecular mechanism of indomethacin-induced gastropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(7), 1175-1187.
 165. Lee, H. L., Chua, S. S., Mahadeva, S. (2016). Utilization of gastroprotective strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal events in a major teaching hospital. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 1649-1657.
 166. Abdellatif, K. R. A., Abdelgawad, M. A., Labib, M. B., Zidan, T. H. (2015). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory evaluation and ulcerogenic liability of novel triarylpyrazoline derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(24), 5787-5791.
 167. Musumba, C., Pritchard, D. M., Pirmohamed, M. (2009). Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(6), 517-531.
 168. Ohyama, K., Shiokawa, A., Ito, K., Masuyama, R., Ichibangase, T., Kishikawa, N., Imai, K., Kuroda, N. (2012). Toxicoproteomic analysis of a mouse model of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 420(1), 210-215.
 169. Marotta, F., Tajiri, H., Safran, P., Fesce, E., Ideo, G. (1999). Ethanol-related gastric mucosal damage: evidence of a free radical-mediated mechanism and beneficial effect of oral supplementation with bionormalizer, a novel natural antioxidant. *Digestion*, 60(6), 538-543.
 170. Winter, C. A., Risley, E. A., Nuss, G. W. (1963). Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of Indomethacin, 1-(P-Chlorobenzoyl)-5-Methoxy-2-Methylindole-3-Acetic Acid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 141, 369-376.
 171. Simon, L. S. (1993). Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. *Current Opinion in Rheumatology*, 5(3), 265-275.
 172. Bakr, R. B., Azouz, A. A., Abdellatif, K. R. A. (2016). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory evaluation and ulcerogenic liability of new 1-phenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 6-12.
 173. Chowdhury, M. A., Abdellatif, K. R. A., Dong, Y., Yu, G., Huang, Z. J., Rahman, M., Das, D., Velazquez, C. A., Suresh, M. R., Knaus, E. E. (2010). Celecoxib analogs

- possessing a N-(4-nitrooxybutyl)piperidin-4-yl or N-(4-nitrooxybutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl nitric oxide donor moiety: Synthesis, biological evaluation and nitric oxide release studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(4), 1324-1329.
174. Wallace, J. L. (1997). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology*, 112(3), 1000-1016.
 175. Lichtenberger, L. M., Romero, J. J., Dial, E. J. (2007). Surface phospholipids in gastric injury and protection when a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (Coxib) is used in combination with aspirin. *British Journal of Pharmacology*, 150(7), 913-919.
 176. Sukul, A., Poddar, S. K., Saha, S. K., Das, S. C. (2016). Synthesis and Characterization of Cobalt and Manganese Complexes of Indomethacin and Comparative Study of Local Analgesic, Anti-Inflammatory, and Anti-Ulcerogenic Properties. *Russian Journal of General Chemistry*, 86(8), 1935-1943.
 177. Lichtenberger, L. M. (2001). Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Topical injury revisited. *Biochemical Pharmacology*, 61(6), 631-637.
 178. Tomisato, W., Tanaka, K., Katsu, T., Kakuta, H., Sasaki, K., Tsutsumi, S., Hoshino, T., Aburaya, M., Li, D., Tsuchiya, T., Suzuki, K., Yokomizo, K., Mizushima, T. (2004). Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 323(3), 1032-1039.
 179. Heitzmann, D., Warth, R. (2007). No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion. *Physiology*, 22, 335-341.
 180. Morsy, M. A., El-Moselhy, M. A. (2013). Mechanisms of the protective effects of curcumin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacology*, 91(5-6), 267-274.
 181. El-Ashmawy, N. E., Khedr, E. G., El-Bahrawy, H. A., Selim, H. M. (2016). Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition*, 32(7-8), 849-854.
 182. Lehmann, J. M., Lenhard, J. M., Oliver, B. B., Ringold, G. M., Kliewer, S. A. (1997). Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Biological Chemistry*, 272(6), 3406-3410.
 183. Matsui, H., Shimokawa, O., Kaneko, T., Nagano, Y., Rai, K., Hyodo, I. (2011). The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 48(2), 107-111.
 184. Chauhan, A. S. (2018). Dendrimers for Drug Delivery. *Molecules*, 23(4).

185. Caulfield, M. P., Birdsall, N. J. (1998). International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacological Reviews*, 50(2), 279-290.
186. Wess, J. (1996). Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Critical Reviews in Neurobiology*, 10(1), 69-99.
187. Takeuchi, K., Endoh, T., Hayashi, S., Aihara, T. (2016). Activation of Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtype 4 Is Essential for Cholinergic Stimulation of Gastric Acid Secretion: Relation to D Cell/Somatostatin. *Front Pharmacology*, 7, 278.
188. Kajimura, M., Reuben, M. A., Sachs, G. (1992). The muscarinic receptor gene expressed in rabbit parietal cells is the m3 subtype. *Gastroenterology*, 103(3), 870-875.
189. Pfeiffer, A., Rochlitz, H., Noelke, B., Tacke, R., Moser, U., Mutschler, E., Lambrecht, G. (1990). Muscarinic receptors mediating acid secretion in isolated rat gastric parietal cells are of M3 type. *Gastroenterology*, 98(1), 218-222.
190. Wilkes, J. M., Kajimura, M., Scott, D. R., Hersey, S. J., Sachs, G. (1991). Muscarinic responses of gastric parietal cells. *The Journal of Membrane Biology*, 122(2), 97-110.
191. Kruse, A. C., Hu, J., Pan, A. C., Arlow, D. H., Rosenbaum, D. M., Rosemond, E., Green, H. F., Liu, T., Chae, P. S., Dror, R. O., Shaw, D. E., Weis, W. I., Wess, J., Kobilka, B. K. (2012). Structure and dynamics of the M3 muscarinic acetylcholine receptor. *Nature*, 482(7386), 552-556.
192. Goyal, R. K., Hirano, I. (1996). The enteric nervous system. *The New England Journal of Medicine*, 334(17), 1106-1115.
193. Abdel-Aziz, Y., Metz, D. C., Howden, C. W. (2021). Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 53(7), 794-809.
194. Reubi, J. C., Schaer, J. C., Waser, B. (1997). Cholecystokinin(CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Research*, 57(7), 1377-1386.
195. Brand, S. J., Klarlund, J., Schwartz, T. W., Rehfeld, J. F. (1984). Biosynthesis of tyrosine O-sulfated gastrins in rat antral mucosa. *Journal of Biological Chemistry*, 259(21), 13246-13252.
196. Larsson, L. I., Rehfeld, J. F. (1977). Evidence for a common evolutionary origin of gastrin and cholecystokinin. *Nature*, 269(5626), 335-338.
197. Chen, Y., Asico, L. D., Zheng, S., Villar, V. A., He, D., Zhou, L., Zeng, C., Jose, P. A. (2013). Gastrin and D1 dopamine receptor interact to induce natriuresis and diuresis. *Hypertension*, 62(5), 927-933.

198. Von Schrenck, T., Ahrens, M., de Weerth, A., Bobrowski, C., Wolf, G., Jonas, L., Jocks, T., Schulz, M., Blaker, M., Neumaier, M., Stahl, R. A. (2000). CCKB/gastrin receptors mediate changes in sodium and potassium absorption in the isolated perfused rat kidney. *Kidney International*, 58(3), 995-1003.
199. Asahara, M., Kinoshita, Y., Nakata, H., Matsushima, Y., Naribayashi, Y., Nakamura, A., Matsui, T., Chihara, K., Yamamoto, J., Ichikawa, A., et al. (1994). Gastrin receptor genes are expressed in gastric parietal and enterochromaffin-like cells of *Mastomys natalensis*. *Digestive Diseases and Sciences*, 39(10), 2149-2156.
200. Dockray, G., Dimaline, R., Varro, A. (2005). Gastrin: old hormone, new functions. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 449(4), 344-355.
201. Kopin, A. S., Lee, Y. M., McBride, E. W., Miller, L. J., Lu, M., Lin, H. Y., Kolakowski, L. F., Jr., Beinborn, M. (1992). Expression cloning and characterization of the canine parietal cell gastrin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, 89(8), 3605-3609.
202. Mantyh, C. R., Pappas, T. N., Vigna, S. R. (1994). Localization of cholecystokinin A and cholecystokinin B/gastrin receptors in the canine upper gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 107(4), 1019-1030.
203. Iwata, N., Murayama, T., Matsumori, Y., Ito, M., Nagata, A., Taniguchi, T., Chihara, K., Matsuo, Y., Minowada, J., Matsui, T. (1996). Autocrine loop through cholecystokinin-B/gastrin receptors involved in growth of human leukemia cells. *Blood*, 88(7), 2683-2689.
204. Noble, F., Roques, B. P. (2002). Phenotypes of mice with invalidation of cholecystokinin (CCK(1) or CCK(2)) receptors. *Neuropeptides*, 36(2-3), 157-170.
205. Cayrol, C., Clerc, P., Bertrand, C., Gigoux, V., Portolan, G., Fourmy, D., Dufresne, M., Seva, C. (2006). Cholecystokinin-2 receptor modulates cell adhesion through beta 1-integrin in human pancreatic cancer cells. *Oncogene*, 25(32), 4421-4428.
206. Reuben, M., Rising, L., Prinz, C., Hersey, S., Sachs, G. (1994). Cloning and expression of the rabbit gastric CCK-A receptor. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1219(2), 321-327.
207. Zeng, Q., Ou, L., Wang, W., Guo, D. Y. (2020). Gastrin, Cholecystokinin, Signaling, and Biological Activities in Cellular Processes. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 112.
208. Sachs, G., Prinz, C., Loo, D., Bamberg, K., Besancon, M., Shin, J. M. (1994). Gastric acid secretion: activation and inhibition. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 67(3-4), 81-95.
209. Guo, Y. S., Cheng, J. Z., Jin, G. F., Gutkind, J. S., Hellmich, M. R., Townsend, C. M., Jr. (2002). Gastrin stimulates cyclooxygenase-2 expression in intestinal epithelial cells through multiple signaling pathways. Evidence for involvement of

- ERK5 kinase and transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 277(50), 48755-48763.
210. Miyazaki, Y., Shinomura, Y., Tsutsui, S., Zushi, S., Higashimoto, Y., Kanayama, S., Higashiyama, S., Taniguchi, N., Matsuzawa, Y. (1999). Gastrin induces heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in rat gastric epithelial cells transfected with gastrin receptor. *Gastroenterology*, 116(1), 78-89.
 211. Parsons, M. E., Ganellin, C. R. (2006). Histamine and its receptors. *British Journal of Pharmacology*, 147 Suppl 1, S127-135.
 212. Seifert, R., Strasser, A., Schneider, E. H., Neumann, D., Dove, S., Buschauer, A. (2013). Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sciences*, 34(1), 33-58.
 213. Rosenbaum, D. M., Rasmussen, S. G., Kobilka, B. K. (2009). The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature*, 459(7245), 356-363.
 214. Morini, G., Kuemmerle, J. F., Impicciatore, M., Grider, J. R., Makhoul, G. M. (1993). Coexistence of histamine H1 and H2 receptors coupled to distinct signal transduction pathways in isolated intestinal muscle cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 264(2), 598-603.
 215. Del Valle, J., Gantz, I. (1997). Novel insights into histamine H2 receptor biology. *American Journal of Physiology*, 273(5), G987-996.
 216. Hogan, D. L., Yao, B., Barrett, K. E., Isenberg, J. I. (1995). Histamine inhibits prostaglandin E2-stimulated rabbit duodenal bicarbonate secretion via H2 receptors and enteric nerves. *Gastroenterology*, 108(6), 1676-1682.
 217. Tari, A., Yamamoto, G., Sumii, K., Sumii, M., Takehara, Y., Haruma, K., Kajiyama, G., Wu, V., Sachs, G., Walsh, J. H. (1993). Role of histamine2 receptor in increased expression of rat gastric H(+)-K(+)-ATPase alpha-subunit induced by omeprazole. *American Journal of Physiology*, 265(4 Pt 1), G752-758.
 218. Yao, X., Forte, J. G. (2003). Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annual Review of Physiology*, 65, 103-131.
 219. Malinowska, D. H., Sachs, G., Cuppoletti, J. (1988). Gastric H⁺ secretion: histamine (cAMP-mediated) activation of protein phosphorylation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 972(1), 95-109.
 220. Chew, C. S., Brown, M. R. (1986). Release of intracellular Ca²⁺ and elevation of inositol trisphosphate by secretagogues in parietal and chief cells isolated from rabbit gastric mucosa. *Biochimica et Biophysica Acta*, 888(1), 116-125.
 221. Schreck, R., Albermann, K., Baeuerle, P. A. (1992). Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radical Research Communications*, 17(4), 221-237.

222. Song, L., Kang, C., Sun, Y., Huang, W., Liu, W., Qian, Z. (2016). Crocetin Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40(3-4), 443-452.
223. Karin, M., Ben-Neriah, Y. (2000). Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annual Review of Immunology*, 18, 621-663.
224. Schmitz, M. L., Baeuerle, P. A. (1991). The p65 subunit is responsible for the strong transcription activating potential of NF-kappa B. *The EMBO Journal*, 10(12), 3805-3817.
225. Hayden, M. S., Ghosh, S. (2004). Signaling to NF-kappaB. *Genes & Development*, 18(18), 2195-2224.
226. Yamamoto, Y., Gaynor, R. B. (2004). IkappaB kinases: key regulators of the NF-kappaB pathway. *Trends in Biochemical Sciences*, 29(2), 72-79.
227. Pomerantz, J. L., Baltimore, D. (2002). Two pathways to NF-kappaB. *Molecular Cell*, 10(4), 693-695.
228. Ghosh, S., Karin, M. (2002). Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. *Cell*, 109, S81-96.
229. Schmassmann, A., Tarnawski, A., Peskar, B. M., Varga, L., Flogerzi, B., Halter, F. (1995). Influence of acid and angiogenesis on kinetics of gastric ulcer healing in rats: interaction with indomethacin. *American Journal of Physiology*, 268(2 Pt 1), G276-285.
230. Shigeta, J., Takahashi, S., Okabe, S. (1998). Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcers in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(3), 1383-1390.
231. Takahashi, S., Shigeta, J., Inoue, H., Tanabe, T., Okabe, S. (1998). Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcers in rats. *American Journal of Physiology*, 275(5), G1137-1145.
232. Wang, X., Sun, Z., Borjesson, A., Andersson, R. (1999). Inhibition of platelet-activating factor, intercellular adhesion molecule 1 and platelet endothelial cell adhesion molecule 1 reduces experimental pancreatitis-associated gut endothelial barrier dysfunction. *British Journal of Surgery*, 86(3), 411-416.
233. Sung, S., Yang, H., Uryu, K., Lee, E. B., Zhao, L., Shineman, D., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M., Pratico, D. (2004). Modulation of nuclear factor-kappa B activity by indomethacin influences A beta levels but not A beta precursor protein metabolism in a model of Alzheimer's disease. *The American Journal of Pathology*, 165(6), 2197-2206.
234. Antonisamy, P., Arasu, M. V., Dhanasekaran, M., Choi, K. C., Aravinthan, A., Kim, N. S., Kang, C. W., Kim, J. H. (2016). Protective effects of trigonelline against

- indomethacin-induced gastric ulcer in rats and potential underlying mechanisms. *Food Function*, 7(1), 398-408.
235. Barnes, P. J., Karin, M. (1997). Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *The New England Journal of Medicine*, 336(15), 1066-1071.
 236. Bubici, C., Papa, S., Dean, K., Franzoso, G. (2006). Mutual cross-talk between reactive oxygen species and nuclear factor-kappa B: molecular basis and biological significance. *Oncogene*, 25(51), 6731-6748.
 237. Sinha, K., Das, J., Pal, P. B., Sil, P. C. (2013). Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Archives of Toxicology*, 87(7), 1157-1180.
 238. Bjarnason, I., Hayllar, J., MacPherson, A. J., Russell, A. S. (1993). Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*, 104(6), 1832-1847.
 239. Basivireddy, J., Vasudevan, A., Jacob, M., Balasubramanian, K. A. (2002). Indomethacin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in villus enterocytes. *Biochemical Pharmacology*, 64(2), 339-349.
 240. Scheiman, J. M. (2013). The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Research & Therapy*, 15.
 241. Sinha, K., Sadhukhan, P., Saha, S., Pal, P. B., Sil, P. C. (2015). Morin protects gastric mucosa from nonsteroidal anti-inflammatory drug, indomethacin induced inflammatory damage and apoptosis by modulating NF-kappaB pathway. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1850(4), 769-783.
 242. Naito, Y., Yoshikawa, T. (2006). Oxidative stress involvement and gene expression in indomethacin-induced gastropathy. *Redox Report*, 11(6), 243-253.
 243. Yoshikawa, T., Ueda, S., Naito, Y., Takahashi, S., Oyamada, H., Morita, Y., Yoneta, T., Kondo, M. (1989). Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia or ischemia-reperfusion in rats. *Free Radical Research Communications*, 7(3-6), 285-291.
 244. Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 524, 13-30.
 245. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Tzivras, M., Kourtesas, D., Arnaoutis, T. P., Delladatsima, I., Dionyssiou-Asteriou, A., Davaris, P., Vafiadis-Zouboulis, I., Archimandritis, A. (2003). Lipid peroxidation in chronic gastritis; any influence of *Helicobacter pylori*? *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 68(4), 257-261.

246. Drabik, G., Naskalski, J. W. (2001). Chlorination of N-acetyltyrosine with HOCl, chloramines, and myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system. *Acta Biochimica Polonica*, 48(1), 271-275.
247. Landis, G. N., Tower, J. (2005). Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(3), 365-379.
248. Fraga, C. G., Oteiza, P. I., Galleano, M. (2014). In vitro measurements and interpretation of total antioxidant capacity. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840(2), 931-934.
249. Boyacioglu, M., Kum, C., Sekkin, S., Yalinkilinc, H. S., Avci, H., Epikmen, E. T., Karademir, U. (2016). The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Clinical Nutrition*, 35(2), 428-435.
250. Jamkhande, P. G., Barde, S. R., Patwekar, S. L., Tidke, P. S. (2013). Plant profile, phytochemistry and pharmacology of *Cordia dichotoma* (Indian cherry): a review. *Asian Pac J Trop Biomed*, 3(12), 1009-1016.
251. Pattanaprteep, O., McEvoy, M., Attia, J., Thakkestian, A. (2017). Evaluation of rational nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastro-protective agents use; association rule data mining using outpatient prescription patterns. *Bmc Medical Informatics and Decision Making*, 17.
252. Chang, X. R., Peng, L., Yi, S. X., Peng, Y., Yan, J. (2007). Association of high expression in rat gastric mucosal heat shock protein 70 induced by moxibustion pretreatment with protection against stress injury. *World Journal of Gastroenterology*, 13(32), 4355-4359.
253. Lindquist, S. (1986). The heat-shock response. *Annual Review of Biochemistry*, 55, 1151-1191.
254. Haslbeck, M., Franzmann, T., Weinfurter, D., Buchner, J. (2005). Some like it hot: the structure and function of small heat-shock proteins. *Nature Structural & Molecular Biology*, 12(10), 842-846.
255. Kim, H. J., Hwang, N. R., Lee, K. J. (2007). Heat shock responses for understanding diseases of protein denaturation. *Molecular Cells*, 23(2), 123-131.
256. Hu, X., Van Marion, D. M. S., Wiersma, M., Zhang, D., Brundel, B. (2017). The protective role of small heat shock proteins in cardiac diseases: key role in atrial fibrillation. *Cell Stress Chaperones*, 22(4), 665-674.
257. Becker, J., Craig, E. A. (1994). Heat-shock proteins as molecular chaperones. *The FEBS Journal*, 219(1-2), 11-23.
258. Khotib, J., Rahmadi, M., Ardianto, C., Nisak, K., Oktavia, R., Ratnasari, A., Dinintia, Y., Shinta, D. W., Aryani, T., Suharjono. (2019). Selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine ameliorates stress- and NSAID-induced peptic ulcer possibly

- by involving Hsp70. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(2), 195-203.
259. Mayer, M. P., Bukau, B. (2005). Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(6), 670-684.
 260. Suemasu, S., Tanaka, K., Namba, T., Ishihara, T., Katsu, T., Fujimoto, M., Adachi, H., Sobue, G., Takeuchi, K., Nakai, A., Mizushima, T. (2009). A role for HSP70 in protecting against indomethacin-induced gastric lesions. *Journal of Biological Chemistry*, 284(29), 19705-19715.
 261. Rozza, A. L., Hiruma-Lima, C. A., Tanimoto, A., Pellizzon, C. H. (2012). Morphologic and pharmacological investigations in the epicatechin gastroprotective effect. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 708156.
 262. Konturek, J. W., Dembinski, A., Stoll, R., Domschke, W., Konturek, S. J. (1994). Mucosal adaptation to aspirin induced gastric damage in humans. Studies on blood flow, gastric mucosal growth, and neutrophil activation. *Gut*, 35(9), 1197-1204.
 263. Sidahmed, H. M., Hashim, N. M., Abdulla, M. A., Ali, H. M., Mohan, S., Abdelwahab, S. I., Taha, M. M., Fai, L. M., Vadivelu, J. (2015). Antisecretory, gastroprotective, antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* activity of zerumbone from *Zingiber zerumbet* (L.) Smith. *PLoS One*, 10(3), e0121060.
 264. Mohamed, W. A., Abd-Elhakim, Y. M., Ismail, S. A. A. (2019). Involvement of the anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-secretory activity of bee venom in its therapeutic effects on acetylsalicylic acid-induced gastric ulceration in rats. *Toxicology*, 419, 11-23.
 265. Takeuchi, K., Johnson, L. R. (1986). Effect of cell proliferation on healing of gastric and duodenal ulcers in rats. *Digestion*, 33(2), 92-100.
 266. Gestwicki, J. E., Garza, D. (2012). Protein quality control in neurodegenerative disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 107, 327-353.
 267. Ibrahim, I. A., Abdulla, M. A., Hajrezaie, M., Bader, A., Shahzad, N., Al-Ghamdi, S. S., Gushash, A. S., Hasanpourghadi, M. (2016). The gastroprotective effects of hydroalcoholic extract of *Monolluma quadrangula* against ethanol-induced gastric mucosal injuries in Sprague Dawley rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 93-105.
 268. Chen, X. Y., Chen, H. M., Liu, Y. H., Zhang, Z. B., Zheng, Y. F., Su, Z. Q., Zhang, X., Xie, J. H., Liang, Y. Z., Fu, L. D., Lai, X. P., Su, Z. R., Huang, X. Q. (2016). The gastroprotective effect of pogostone from *Pogostemonis Herba* against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Experimental Biology and Medicine*, 241(2), 193-204.
 269. Chen, H., Liao, H., Liu, Y., Zheng, Y., Wu, X., Su, Z., Zhang, X., Lai, Z., Lai, X., Lin, Z. X., Su, Z. (2015). Protective effects of pogostone from *Pogostemonis Herba* against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Fitoterapia*, 100, 110-117.

270. Rokutan, K. (2000). Role of heat shock proteins in gastric mucosal protection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15 Suppl, D12-19.
271. Shichijo, K., Ihara, M., Matsuu, M., Ito, M., Okumura, Y., Sekine, I. (2003). Overexpression of heat shock protein 70 in stomach of stress-induced gastric ulcer-resistant rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 48(2), 340-348.
272. He, H., Li, X., Yu, H., Zhu, S., He, Y., Komatsu, K., Guo, D., Li, X., Wang, J., Luo, H., Xu, D., Zou, K. (2019). Gastroprotective effect of araloside A on ethanol- and aspirin-induced gastric ulcer in mice: involvement of H(+)/K(+)-ATPase and mitochondrial-mediated signaling pathway. *Journal of Natural Medicines*, 73(2), 339-352.
273. Abdelfattah, M. S., Elmallah, M. I. Y., Ebrahim, H. Y., Almeer, R. S., Eltanany, R. M. A., Abdel Moneim, A. E. (2019). Prodigiosins from a marine sponge-associated actinomycete attenuate HCl/ethanol-induced gastric lesion via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *PLoS One*, 14(6), e0216737.
274. Wang, C. H., Chou, P. C., Chung, F. T., Lin, H. C., Huang, K. H., Kuo, H. P. (2017). Heat shock protein70 is implicated in modulating NF-kappaB activation in alveolar macrophages of patients with active pulmonary tuberculosis. *Science Report*, 7(1), 1214.
275. Eraslan, E., Tanyeli, A., Guler, M. C., Kurt, N., Yetim, Z. (2020). Agomelatine prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacol Reports*. 72(4), 984-991
276. Chakraborty, S., Yadav, S. K., Saha, B., Tyagi, M., Singh Rathee, J., Chattopadhyay, S. (2019). A bis-resorcinol resveratrol congener prevents indomethacin-induced gastric ulceration by inhibiting TNF-alpha as well as NF-kappaB and JNK pathways. *Free Radical Research*, 53(6), 596-610.
277. Hasdemir, P. S., Ozkut, M., Guvenal, T., Uner, M. A., Calik, E., Koltan, S. O., Koyuncu, F. M., Ozbilgin, K. (2017). Effect of Pirfenidone on Vascular Proliferation, Inflammation and Fibrosis in an Abdominal Adhesion Rat Model. *Journal of Investigative Surgery*, 30(1), 26-32.
278. Chlipala, E., Bendzinski, C. M., Chu, K., Johnson, J. I., Brous, M., Copeland, K., Bolon, B. (2020). Optical density-based image analysis method for the evaluation of hematoxylin and eosin staining precision. *Journal of Histotechnology*, 43(1), 29-37.
279. Tekedereli, I., Alpay, S. N., Tavares, C. D., Cobanoglu, Z. E., Kaoud, T. S., Sahin, I., Sood, A. K., Lopez-Berestein, G., Dalby, K. N., Ozpolat, B. (2012). Targeted silencing of elongation factor 2 kinase suppresses growth and sensitizes tumors to doxorubicin in an orthotopic model of breast cancer. *PLoS One*, 7(7), e41171.
280. Tekedereli, I., Alpay, S. N., Akar, U., Yuca, E., Ayugo-Rodriguez, C., Han, H. D., Sood, A. K., Lopez-Berestein, G., Ozpolat, B. (2013). Therapeutic Silencing of Bcl-2 by Systemically Administered siRNA Nanotherapeutics Inhibits Tumor Growth by

- Autophagy and Apoptosis and Enhances the Efficacy of Chemotherapy in Orthotopic Xenograft Models of ER (-) and ER (+) Breast Cancer. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2, e121.
281. Tekin, S., Beytur, A., Erden, Y., Beytur, A., Cigremis, Y., Vardi, N., Turkoz, Y., Tekedereli, I., Sandal, S. (2018). Effects of intracerebroventricular administration of irisin on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis in male rats. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8815-8824
 282. Nomura, M., Ueno, A., Saga, K., Fukuzawa, M., Kaneda, Y. (2014). Accumulation of cytosolic calcium induces necroptotic cell death in human neuroblastoma. *Cancer Research*, 74(4), 1056-1066.
 283. Rashid, A., Liu, C., Sanli, T., Tsiani, E., Singh, G., Bristow, R. G., Dayes, I., Lukka, H., Wright, J., Tsakiridis, T. (2011). Resveratrol enhances prostate cancer cell response to ionizing radiation. Modulation of the AMPK, Akt and mTOR pathways. *Radiation Oncology*, 6, 144.
 284. Ziskin, M. C. (2006). Physiological Mechanisms Underlying Millimeter Wave Therapy, Dordrecht. *Bioelectromagnetics*, 241-251.
 285. Narinyan, L., Ayrapetyan, S. (2017). Cyclic AMP-dependent signaling system is a primary metabolic target for non-thermal effect of microwaves on heart muscle hydration. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 36(2), 182-191.
 286. Alkis, M. E., Bilgin, H. M., Akpolat, V., Dasdag, S., Yegin, K., Yavas, M. C., Akdag, M. Z. (2019). Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 38(1), 32-47.
 287. Jiao, M., Yin, H., Hu, J., Xu, W., Zhang, X., Zhang, P. (2019). Effects of Low-Frequency Pulsed Electromagnetic Fields on High-Altitude Stress Ulcer Healing in Rats. *BioMed Research International*, 2019, 6354054.
 288. Sieron, K., Knapik, K., Onik, G., Romuk, E., Birkner, E., Kwiatek, S., Sieron, A. (2021). Electromagnetic Fields Modify Redox Balance in the Rat Gastrointestinal Tract. *Front Public Health*, 9, 710484.
 289. Subbotina, T. I., Khadartsev, A. A., Yashin, M. A., Yashin, A. A. (2004). Effect of rotating electromagnetic fields on proteolytic activity of pepsin in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 137(6), 632-634.
 290. Yokus, B., Cakir, D. U., Akdag, M. Z., Sert, C., Mete, N. (2005). Oxidative DNA damage in rats exposed to extremely low frequency electro magnetic fields. *Free Radical Research*, 39(3), 317-323.
 291. Lewicka, M., Henrykowska, G. A., Pacholski, K., Śmigielski, J., Rutkowski, M., Dziedziczak-Buczyńska, M., Buczyński, A. (2015). The effect of electromagnetic radiation emitted by display screens on cell oxygen metabolism—in vitro studies. *Archives of Medical Science*, 11(6), 1330-1339.

292. Terzi, M., Ozberk, B., Deniz, O. G., Kaplan, S. (2016). The role of electromagnetic fields in neurological disorders. *Journal of chemical neuroanatomy*, 75, 77-84.
293. Evans, M. D., Cooke, M. S. (2004). Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays*, 26(5), 533-542.
294. Sharma, A., Shrivastava, S., Shukla, S. (2020). Exposure of radiofrequency electromagnetic radiation on biochemical and pathological alterations. *Neurology India*, 68(5), 1092.
295. Piao, X., Li, S., Sui, X., Guo, L., Liu, X., Li, H., Gao, L., Cai, S., Li, Y., Wang, T., Liu, B. (2018). 1-Deoxynojirimycin (DNJ) Ameliorates Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Mice by Affecting NF-kappaB Signaling Pathway. *Front Pharmacology*, 9, 372.
296. Delen, K., Sirav, B., Oruc, S., Seymen, C. M., Kuzay, D., Yegin, K., Take Kaplanoglu, 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.
297. Guler, G., Ozgur, E., Keles, H., Tomruk, A., Vural, S. A., Seyhan, N. (2016). Neurodegenerative changes and apoptosis induced by intrauterine and extrauterine exposure of radiofrequency radiation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 75(Pt B), 128-133.
298. Eser, O., Songur, A., Aktas, C., Karavelioglu, E., Caglar, V., Aylak, F., Ozguner, F., Kanter, M. (2013). The effect of electromagnetic radiation on the rat brain: an experimental study. *Turkish Neurosurgery*, 23(6), 707-715.
299. Dasdag, S., Akdag, M. Z., Kizil, G., Kizil, M., Cakir, D. U., Yokus, B. (2012). Effect of 900 MHz radio frequency radiation on beta amyloid protein, protein carbonyl, and malondialdehyde in the brain. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 31(1), 67-74.
300. Irmak, M. K., Fadillioglu, E., Gulec, M., Erdogan, H., Yagmurca, M., Akyol, O. (2002). Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochemistry & Function*, 20(4), 279-283.
301. Sharma, A., Shrivastava, S., 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.
302. Takahashi, S., Fujita, T., Yamamoto, A. (2001). Role of nuclear factor-kappaB in gastric ulcer healing in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver*, 280(6), G1296-1304.
303. Eghlidospour, M., Mortazavi, S. M., Yousefi, F., Mortazavi, S. A. (2015). New Horizons in Enhancing the Proliferation and Differentiation of Neural Stem Cells

Using Stimulatory Effects of the Short Time Exposure to Radiofrequency Radiation. *Journal of Biomedical Physics and Engineering*. 5(3), 95-104.

304. Elcin Ozgur, Handan Kayhan, Gorkem Kismali, Fatih Senturk, Merve Sensoz, Goknur Guler Ozturk, Sel, T. (2021). Effects of radiofrequency radiation on colorectal cancer cell proliferation and inflammation. *Turkish Journal of Biochemistry*, 46(5), 525-532.
305. Ollivier, V., Parry, G. C., Cobb, R. R., de Prost, D., Mackman, N. (1996). Elevated cyclic AMP inhibits NF-kappaB-mediated transcription in human monocytic cells and endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 271(34), 20828-20835.
306. Trautinger, F., Kindas-Mugge, I., Knobler, R. M., Honigsmann, H. (1996). Stress proteins in the cellular response to ultraviolet radiation. *Journal of photochemistry and photobiology b biology*, 35(3), 141-148.
307. Lee, S., Johnson, D., Dunbar, K., Dong, H., Ge, X., Kim, Y. C., Wing, C., Jayathilaka, N., Emmanuel, N., Zhou, C. Q., Gerber, H. L., Tseng, C. C., Wang, S. M. (2005). 2.45 GHz radiofrequency fields alter gene expression in cultured human cells. *FEBS Letter*, 579(21), 4829-4836.
308. Goodman, R., Blank, M. (1998). Magnetic field stress induces expression of hsp70. *Cell Stress Chaperones*, 3(2), 79-88.
309. Loo, D. T. (2011). In situ detection of apoptosis by the TUNEL assay: an overview of techniques. *Methods of Molecular Biology*, 682, 3-13.
310. International Commission on Non-Ionizing Radiation, P. (2010). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). *Health Physics*, 99(6), 818-836.
311. International Commission on Non-Ionizing Radiation, P. (2020). Guidelines for Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (100 kHz to 300 GHz). *Health Physics*, 118(5), 483-524.
312. Karam, S. M. (1993). Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. IV. Bidirectional migration of parietal cells ending in their gradual degeneration and loss. *The Anatomical Record*, 236(2), 314-332.
313. Courtois-Coutry, N., Roush, D., Rajendran, V., McCarthy, J. B., Geibel, J., Kashgarian, M., Caplan, M. J. (1997). A tyrosine-based signal targets H/K-ATPase to a regulated compartment and is required for the cessation of gastric acid secretion. *Cell*, 90(3), 501-510.
314. Scarff, K. L., Judd, L. M., Toh, B. H., Gleeson, P. A., Van Driel, I. R. (1999). Gastric H(+),K(+)-adenosine triphosphatase beta subunit is required for normal function, development, and membrane structure of mouse parietal cells. *Gastroenterology*, 117(3), 605-618.

315. Quigley, E. M., Turnberg, L. A. (1987). pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa in vivo. Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*, 92(6), 1876-1884.
316. Hersey, S. J., Sachs, G. (1995). Gastric acid secretion. *Physiological Reviews*, 75(1), 155-189.





EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 15.04.2020-E.49271



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



Sayı : 66332047-604.01.02-
 Konu : Değerlendirme ve Onay

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

Araştırmacı grubu Bahriye SIRAV ARAL, Sinem ORUÇ, Kevser DELEN, Ersen ERASLAN'dan oluşan G.Ü.ET-20.025 kod numaralı ve "*İndometazin ile Ülser Oluşturulan Sıçanlara 2100 ve 2600 MHz Radyofrekans Radyasyon Uygulamalarının 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-20.025 and entitled "*Effects of 2100 and 2600 MHz radiofrequency radiation on ulcer induced by indomethacin in rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Sıçan Wistar Albino
 Hayvan Sayısı : 80

Ek: 1 Liste



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/

Bilgi için :Esengül BOŞNAK
 Genel Evrak Sorumlusu
 Telefon No:03122022666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-1 (devam). Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :25/02/2020		TOPLANTI SAYISI : 03	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)			
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Fatma AKAR			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ			
Doç.Dr.Emre BARIŞ			
Doç.Dr.İpek SÜNTAR			
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR			
Öğr.Gör.Dr.Şeyda DİKER			
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM			
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ			

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ORUÇ, Sinem
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri :
 Medeni hali :
 Telefon :
 e-posta :

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi/Biyofizik	2016-devam ediyor
Yüksek lisans	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi/Biyofizik	2009-2012
Lisans	Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi/Biyoloji	2005-2009

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2016-devam ediyor	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2015-2016	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce: 70

Yayınlar

1.Özcan S., Bulmuş Ö., Ülker N, Canpolat S, Önalın E., **Oruç S.**, Yardımcı A., Bulmuş F., Ayar A., Keleştimur H., Özcan M. (2020). Agomelatine potentiates anti-nociceptive effects of morphine in a mice model for diabetic neuropathy: involvement of NMDA receptor subtype NR1 within the raphe nucleus and periaqueductal grey. Neurological Research, 42(7), 554-563.

2. Delen, K., Aral, B., **Oruç, S.**, Seymen, C. M., Kuzay, D., Yeğın, K., Take, K. G. (2021). Effects of 2600 MHz Radiofrequency Radiation in Brain Tissue of Male Wistar Rats and

Neuroprotective Effects of Melatonin. *Bioelectromagnetics*, 42, 159-177. Doi: 10.1002/bem.22318.

3. Yavaş, M. C., Yeğın, K., **Oruç, S.**, Delen, K., Sıray, 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. Doi: 10.1080/15368378.2021.1874970.

4. Seymen, C. M., Delen, K., **Oruç, S.**, Take, K. G., Kuzay, D., Aral, B. (2021). 2600 MHz Radiofrequency Radiation Exposure and Protective Role of Melatonin: Effects on Epididymis. *European Journal of Medical and Educational Technologies*, 14(1), 1-8. Doi: 10.30935/ejmets/9685.

5. Kilitci A., Yavaş M C, Aral B., Delen K., Yeğın K., **Oruç S.** (2022). Possible Effect of 2100 Mhz Cell Phone Radiation on Heart and Spleen Tissues of Rats. *Gazi Medical Journal*, 33(4), Doi: 10.12996/gmj.2022.77.

6. Delen K., **Oruç S.**, Aral B., Kuzay D. (2021). Oxidative Effects of Electromagnetic Radiation on Liver, Lung, Kidney and Heart Tissues of Diabetic and Normal Rats. *Gazi Medical Journal*, 32(3)-402., Doi: 10.12996/gmj.2021.90.

7. Serhatlıoğlu İ., Aslan K. N., **Oruç S.** (2010). Artan Yüke Karşı Yapılan Egzersiz Sırasında Solunum Parametrelerinin Erkek ve Bayanlarda Karşılaştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 24(3), 173-177.

8. Eraslan E., Erden Y., **Oruç S.**, Bircan B., Gunay S. Capsanthin induces death in human prostate cancer cell lines by inducing DNA damage. *The EuroBiotech Journal*. 6 (3), 99-104 DOI: 10.2478/ebtj-2022-0010.

Bildiriler

1. Canpolat S., Bulmuş Ö., **Oruç S.**, Yüksel H, Önal S, Özcan M., Keleştimur H. (2016). Antinociceptive effect of agomelatine in mice model of acute pain. *The PhysiologiSociety* (Özet Bildiri/Poster)

2. **Oruç, S.**, Delen, K., Sırav, B., Canseven, A.G. Radyo Frekans Radyasyon Maruziyetimiz Soğurucu Kullanılarak Azaltılabilir mi? 28-29. Ulusal Biyofizik Kongresi, 6-9 Eylül 2017, İstanbul.
3. Kuzay, D., Sırav, B., Özer, Ç., **Oruç, S.**, Delen, K. (2018). Effects of 2100 MHz Radio Frequency and 50 Hz Very Low Frequency Radiation on Oxidative Stress of Brain Tissue and Plasma of Diabetic and Non Diabetic Rats. 1st International EurasianConference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018) (Özet Bildiri/Poster).
4. Delen, K., **Oruç, S.**, Koç, A., Kuzay, D., Seymen, M., Kaplanoğlu, G., Sırav, B. 2600 MHz Radyofrekans Radyasyonun Deri ve Karaciğer Dokusu Hidroksiprolin Düzeyleri Üzerine Etkisi. 31. Ulusal Biyofizik Kongresi, 9-12 Ekim 2019, Adana.
5. Koç, A., Delen, K., **Oruç, S.**, Kuzay, D., Seymen, M., Kaplanoğlu, G., Sırav, B. The Effects of 2600 MHz Radio Waves On Testical Tissue of Male Rats and The Protective Role of Melatonin. 1. Uluslararası & 24. Ulusal Multidisipliner Klinik Toksikoloji Kongresi, 25-27 Mayıs 2019, Konya.
6. Özcan M., **Oruç S.**, Yüksel H., Bulmuş Ö., Ayar A., Keleştimur H. (2016). Agomelatine activates intracellular calcium signals in rat primary nociceptive dorsal root ganglion neurons in culture. joint meeting of the american physiological society and the physiological society (Özet Bildiri/Poster).
7. **Oruç S.**, Özcan M., Aslan K. N., Kutlu S., Keleştimur H., Ayar A. (2011). Leptin activates intracellular calcium signals in isolated rat dorsal root ganglion neurons. British Society for Neuroendocrinology annual meeting (Özet Bildiri/Poster).
8. **Oruç S.**, Delen K., Kuzay D., Aral B. (2020). Melatonin uygulanan ve uygulanmayan ratlarda 2600 MHz radio-frekans radyasyonun serebellum üzerine etkileri. 18. Sinirbilim Kongresi (Özet Bildiri/Poster).

9. Serhatlıoğlu İ., Kaya H., Aslan K. N., **Oruç S.**, Özçelik O. (2010). Artan yüke karşı yapılan egzersiz sırasında verdiği solunum parametrelerinin genç erkek ve kadınlarda karşılaştırılması. 22. ulusal biyofizik kongresi (Özet Bildiri/Poster).

Projeler

1. Sıçanlarda Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarına Adropin'in Etkisi, Diğer (Ulusal), Yürütücü: ÇETİN AYMELEK, Araştırmacı: **ORUÇ SİNEM**, Araştırmacı: VARDI NİGAR, Araştırmacı: TÜRKÖZ YUSUF, İnönü BAP, 21/01/2015 - 20/08/2019 (ULUSAL). Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, (Tamamlandı).

2. İndometazin ile Ülser Oluşturulan Sıçanlara 2100 ve 2600 MHz Radyofrekans Radyasyon Uygulamalarının Etkileri, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: ERSEN ERASLAN, Yürütücü: BAHİRİYE ARAL, Araştırmacı: **SİNEM ORUÇ**. 15/06/2020 - 15/06/2023 (ULUSAL), Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, (Yürürlükte).

3. Kronik Lipopolisakkarit Uygulamasıyla Oluşturulan İnflamasyonda Agomelatin (Valdoxan) ve 2600 MHz Radyofrekans Radyasyonun Etkileri, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: MAHMUD MUSTAFA ÖZKUT, Araştırmacı: ERSEN ERASLAN, Araştırmacı: YAVUZ ERDEN, Yürütücü: BAHİRİYE ARAL, Araştırmacı: **SİNEM ORUÇ**. 29/12/2020 - 29/12/2023 (ULUSAL), Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, (Yürürlükte).

4. Radyo Frekans Radyasyonun Kardiyopulmuner Sistemde Sitokin Salınımları Üzerine Etkileri, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: Prof. Dr. BAHİRİYE ARAL, Araştırmacı: **SİNEM ORUÇ**, Araştırmacı: Merve CEYLAN, Yürütücü: Dr.Öğr.Üyesi ARIN TOMRUK. 27/07/2021 – 27/07/2023 (ULUSAL), Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, (Yürürlükte).

Kurslar ve Sertifikalar

1. 31. ulusal biyofizik kongresi, 31. ulusal biyofizik kongresi, Çukurova üniversitesi, Sertifika, 09.10.2019 -12.10.2019 (Ulusal).
2. 28.-29. ulusal biyofizik kongresi, 28.-29. ulusal biyofizik kongresi, Acıbadem üniversitesi, Sertifika, 06.09.2017 -09.09.2017 (Ulusal).
3. Kök hücre kursu, kök hücre uygulama ve araştırmaları, Hacettepe üniversitesi, Sertifika, 10.07.2017 -14.07.2017 (Ulusal).
4. 16. ulusal anatomi kongresi, 16. ulusal anatomi kongresi, inönü üniversitesi, Sertifika, 11.09.2014 -14.09.2014 (Ulusal).
5. Nöron kültürü kursu, nöron kültürü kursu, Medipol üniversitesi, Sertifika, 12.09.2011 - 15.09.2011 (Ulusal).
6. FEPS PHYSIOLOGY CONGRESS, FEPS PHYSIOLOGY CONGRESS, YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, Sertifika, 03.09.2011 -07.09.2011 (Uluslararası).
7. 22. ulusal biyofizik kongresi, 22. ulusal biyofizik kongresi, Adnan menderes üniversitesi, Sertifika, 28.09.2010 -01.10.2010 (Ulusal).
8. Deney hayvanları kullanım sertifikası, deney hayvanları kullanım sertifikası eğitim programı, Fırat üniversitesi, Sertifika, 08.02.2010 -10.02.2010 (Ulusal)



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..



Smithsonian Institution

