

ÇEVRESEL ELF MANYETİK ALANLARIN ETKİLERİ : KOBAY DERİ KOLLAGEN SENTEZİNDE DEĞİŞİMLER VE DENEY HAYVANINDAN İNSANA ÖLÇÜLENDİRME

Ayşe G. CANSEVEN, Nesrin SEYHAN

Amaç: ELF çevre manyetik alanların deri hidroksiprolin miktarını nasıl etkilediğini araştırdığımız çalışma deneysel ve teorik olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Deneysel olarak 50 Hz titreşimli 1 mT, 2 mT ve 3 mT alanların uygulandığı kobayların deri hidroksiprolin seviyesinde oluşan değişimler saptandı. Teorik çalışmada ise kobay ve insan küresel modellenerek insan : kobay oranını veren ölçülendirme faktörü (ÖF) hesaplandı. Yapılan çalışmanın insanlar için ne anlama geldiğini açıklayabilmek amacıyla kobaya uygulanan manyetik alanların insan eşdeğer seviyeleri hesaplandı.

Yöntem: Toplam 36 adet kobay, 50 Hz'lik manyetik alanların, 1 mT, 2 mT ve 3 mT şiddetlerinde ve günde 4 saat olmak üzere 5 gün boyunca uygulandığı toplam 3 grup ve bir de kontrol grubu olarak çalışıldı. Kobayların deri hidroksiprolin miktarı Woessner'in modifiye yöntemi ile saptandı. Manyetik alanlar Helmholtz Bobin Sisteminden elde edildi. İki farklı küresel modelleme yaklaşımı ile ÖF elde edildi. Kobaylara uygulanan B alanların (1 mT, 2 mT ve 3 mT) insanlar için eşdeğeri hesaplandı.

Bulgular: 1 mT şiddetinde uygulanan manyetik alan deri hidroksiprolin miktarını azaltırken, 2 mT alan şiddetinde daha fazla olmak üzere, 2 mT ve 3 mT şiddetlerinin deri hidroksiprolin miktarını artırdığı belirlendi. Teorik modelleme çalışmaları sonucunda indüklenen E alan ve akımlar bulundu, ortalama ÖF değeri 5,27 hesaplandı.

Sonuç: 50 Hz frekanslı 1 mT, 2 mT ve 3 mT şiddetlerindeki manyetik alanların kobay derisinde hidroksiprolin miktarını değiştirdiği (artış/azalış) belirlendi. Deney hayvanlarında bu alanların indüklediği akım yoğunlukları ve E alanlar düzeyinde alan ve akımları insanda indükleyecek manyetik alanlar sırası ile 0,19 mT, 0,38 mT ve 0,57 mT hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: ELF, Manyetik Alanlar, Kobay, Kollagen, Hidroksiprolin .

EFFECTS OF AMBIENT ELF MAGNETIC FIELDS: VARIATIONS IN COLLAGEN SYNTHESIS OF GUINEA PIGS' SKIN AND SCALING FROM ANIMALS TO HUMANS

Purpose: This investigation concerned theoretical and experimental studies performed to assess the ELF magnetic fields effects on collagen synthesis in the skin. 50 Hz of 1 mT (milliTesla), 2 mT and 3 mT fields were applied to guinea pigs and alterations in skin hydroxyproline levels were determined. The functionally equivalent exposure of humans was estimated from the guinea pigs' exposure by a scaling factor (SF).

Methods: Thirty-six male Guinea pigs weighing 250-300 g were used. Magnetic fields were generated by a pair of Helmholtz coils. The Guinea pigs were exposed to the fields of 1 mT, 2 mT and 3 mT, inside the systems for 4 hours/day over 5 days in 3 different groups. Nine animals served as controls, kept under the same conditions without being exposed to any magnetic fields. Skin hydroxyproline concentrations were determined by Woessner's method. SF was calculated as a ratio of human to Guinea pig to obtain the human equivalence of the magnetic fields used in the experimental study by means of spherical models having dimensions representing humans and Guinea pigs.

Results: Hydroxyproline concentrations in the guinea pigs exposed to the 1 mT magnetic field were decreased. Magnetic fields of 2 mT and 3 mT increased the hydroxyproline concentrations in exposed guinea pigs but 2 mT was more effective than 3 mT. Average SF was calculated as 5.27, depending on the induced E fields and currents in the models.

Conclusion: Guinea pigs' skin hydroxyproline levels were affected by ELF magnetic fields of 1 mT, 2 mT and 3 mT, and the same effects could be expected to occur in humans' skin at the levels of 0.19 mT, 0.38 mT and 0.57 mT, respectively.

Key Words: ELF, Magnetic Fields, Guinea pigs, Collagen, Hydroxyproline.

Teknolojik gelişmelere paralel olarak hızla artan ve etkili olmaya başlayan insan yapımı çevresel elektromanyetik (EM) alanlar, doğal alanlar ile uyumlu yaşamakta olan canlılar için mevcut doğal dengenin bozulmasına neden olmuştur. Bu sürecin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini hafifletmek amacıyla yoğun araştırmalar başlamış ve uzun süreli kronik maruziyet halinde ELF (Extremely Low Frequency, $f < 300$ Hz) aralığındaki 50 Hz'lik manyetik alanların etkilerinin araştırılmasında yoğunlaşmıştır. Evde veya işyerlerinde maruz kaldığımız, elektrik kabloları, yüksek gerilim hatları ve elektrikli ev aletlerinden kaynaklanan elektrik (E) ve manyetik (B) alanlar 50 Hz titreşimlidir. Yüksek gerilim hatlarından kaynaklanan B alanının toprak yüzeyinde yaratacağı maksimum şiddet hattın yüksekliğine bağlı olarak 10 μ T (mikroTesla) - 50 μ T arasında değişmekte, ev ve işyerlerinde kullandığımız elektrikli aletlerin B alanları 0,1 μ T ile 2,5 mT arasında değişim göstermektedir. Laboratuvar çalışmaları ile düşük şiddette ELF EM alanların biyomoleküllerin (DNA, RNA ve protein) sentezini, hücre bölünmesi ve kanser oluşumunu etkilediği gösterilmiştir (1-4). Epidemiyolojik çalışma bulgularına göre yüksek gerilim hatları ve elektrikli ev aletlerinin kanser riskini artırdığı bilinmektedir. Günlük yaşamda maruz kalınan ELF alanların beyin tümörlerini, özellikle erkeklerde lösemi ve akut myeloid lösemiye artırdığı rapor edilmiştir. 0,2 μ T gibi çok küçük B alanlar lösemi, lenfoma ve yumuşak doku sarkomlarını daha fazla olmak üzere tüm kanser türlerini 1,4 kat artırmaktadır (5). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer-IARC) Ekim 2001'deki bildiriyle ELF B alanları 2B karsinojen ilan ederek olası kanser yapıcı olarak tanımlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ELF aralığında 0,3 μ T'lık alanın çocuk lösemi riskini 1,7 kat artırdığını, 0,4 μ T'lık manyetik alanın ise 2 kat artırdığını rapor etmiştir (6-8).

Canlının maruz kaldığı E ve B alanların; vücut yüzeyinde veya dokuda indükleyeceği alan ve akım değerleri biyolojik etki boyutunun belirlenmesinde önemli bir ölçüttür (9-11). Deney hayvanı dış alanlara maruz kaldığında gözlenen etkinin vücudun yüzeyindeki alanların mı, vücudun içinde indüklenen alan ve akımların mı, yoksa her ikisinin mi sonucu olduğu bilinmemektedir. Gözlenen biyolojik etkinin oluştuğu yer ve/veya etki mekanizması belirlenmediği sürece, EM alan-doku etkileşiminde hem yüzey alanların hem de iç alanların dikkate alınması gerekmektedir (9).

Kimyasal toksikolojide "doz", ilgilenilen doku ya da organa verilen maddenin konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. EM alan çalışmalarında doz için bu tanım yerine maruziyet indeksi (exposure index) kullanımı daha uygun bulunmuş ve dışarıdan uygulanan E alan yada B alanlar ile bu alanların dokuda indükledikleri E alan ya da akımlar arasında ilişki "dozimetre" olarak tanımlanmıştır. Uygulanan alanın dalga şekli, frekansı, şiddeti, doğrultusu, canlının pozisyonu, maruziyet süresi, ortamın jeomanyetik alan şiddeti ve EM alana maruz kalan canlının boyutları do-

zimetreyi etkileyen önemli faktörlerdir (12). Bu nedenle, deney hayvanları ile yapılan araştırmaların sonuçlarının insanlar için ne anlama geldiğinin saptanmasına; bir başka deyişle, hayvanlarda gözlenen etkileri insanlarda oluşturacak alan ve akım şiddetlerinin hangi dış alan seviyelerinde gerçekleşeceğinin tahmin edilmesine ihtiyaç vardır. Modelleme ve ölçülendirme çalışmaları ile deney hayvanlarında indüklenen alan ve akım yoğunluğunun insanlardaki boyutu saptanabilmektedir. Modelleme çalışması, canlıyı temsil eden fiziksel özelliklerde modeller oluşturarak, dışarıdan uygulanan alanların modelde indüklediği alan ve akım yoğunluğunun laboratuvarında ölçüldüğü (deneysel modelleme) ve/veya matematiksel yöntemler kullanılarak modelin teorik analizinin yapıldığı (teorik modelleme) çalışmalarıdır. Böylece dışarıdan uygulanan alanların canlılarda indüklediği E alan ve akım yoğunlukları; insan ile farklı deney hayvanı türleri arasında ölçülendirilmekte ve ölçülendirme faktörü (ÖF) “insan : deney hayvanı” oranı ile ifade edilmektedir. Bu oranlar; insanda indüklenen alan ve akım yoğunluklarının deney hayvanında oluşanın kaç katı olacağını veya iki türün belli bölgeleri arasındaki alan veya akım karşılaştırmasını gösterebilmektedir.

Literatürde dışarıdan uygulanan manyetik alanlar için insan ya da deney hayvanı boyutunda gerçekleştirilen ve deney hayvanından insana ölçülendirme yapılan modelleme çalışmaları ve bu yolla indüklenmiş alan (ya da akım) saptanmasına ilişkin veriler oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızda günlük yaşamda maruz kaldığımız 50 Hz frekanslı çevresel manyetik (B) alanların kobayda deri kollagen sentezini nasıl etkilediği araştırıldı. Bu çalışmanın insanlar için ne anlama geldiği küresel modelleme ile değerlendirildi. Çalışma deneysel ve teorik olarak iki aşamada yürütüldü. Araştırmanın deneysel bölümünde kobaylar 50 Hz frekanslı 1 mT, 2 mT ve 3 mT şiddetindeki alanlara maruz bırakılarak deri hidrokspirolin düzeyleri saptandı. Teorik aşamada ise kobay ve insan küresel modellenerek indüklenen E alan ve akım yoğunlukları ile ölçülendirme faktörü (ÖF) insan : kobay oranı olarak hesaplandı.

YÖNTEM

50 Hz frekanslı 1 mT, 2 mT ve 3 mT şiddetlerindeki manyetik alanların deriye etkisi konulu araştırma ; deneysel ve teorik olarak iki ayrı aşamada gerçekleştirilmiştir.

Deneysel Yöntem :

Manyetik Alan Uygulanması

Araştırmada kobaylara dairesel Helmholtz Bobin Çiftinden elde edilen, dikey, homojen manyetik alan uygulandı. Alan çizgileri deney hayvanının içinde bulunduğu kafesin tabanına dik olduğu için elde edilen manyetik alan “dikey alan” olarak tanımlandı. Deneyde kullanılan Helmholtz Bobin Sistemlerinin tasarımı ve kurulması Gazi Üniversitesi (AFS-TF.01/ 96-21) ve TÜBİTAK (TBAG-1240) projeleri desteği ile tamamen Biyofizik Anabilim Dalı Biyoelektromanyetik Laboratuvarında gerçekleştirildi (13-15). Deney sistemlerinin tasarımı, oluşturulması, homojenlik ve sıcaklık özelliklerinin belirlenmesi ile

deney koşullarının standardizasyonunun sağlanması bahsedilen proje raporlarında açıklanmaktadır. Bobinler 50 Hz titreşimli akım ile beslendi, Helmholtz Bobin Çiftinden elde edilen B alanın şiddeti Hall-Effect prensibine göre ölçüm yapan Gaussmetrenin aksiyel probu ile ölçüldü. Frekansı ve dalga şekli ise Gaussmetreye bağlanan Oskiloskop’ta gözlemlendi. Kobaylar plastik kafes içinde, bir kafeste 2 kobay olmak üzere, 4 saat/gün periyodu ile 5 gün boyunca manyetik alana maruz bırakıldı, dokuz kobay ise aynı şartlarda manyetik alana maruz bırakılmadan kontrol grubu olarak çalışıldı. Araştırma süresinde kobayların muhafaza edildiği laboratuvarında jeomanyetik alan 30 μ T ve oda sıcaklığı 23 °C ölçüldü. Sirkadyen ritim etkisinin yaratabileceği olası değişimleri en az düzeye indirmek amacıyla kobaylar gün içinde daima sabah 8.00 ile 12.00 arasında manyetik alanda tutuldu.

Deri Hidrokspirolin Tayini

Manyetik alan uygulanan kobaylardan ve kontrol kobaylarından alınan deri örneklerinin hidrokspirolin miktarını saptamak için J.F. Woessner ‘in Modifiye Yöntemi kullanıldı (16). Bu yöntemde göre doku örneği hidroliz edilmekte, hidroliz işlemi sonucu açığa çıkan hidrokspirolinin pH : 6-7’ de Kloramin-T, Perklorik Asit ve p-dimetilaminobenzaldehit ilavesi ile oluşturduğu rengin optik yoğunluğu 557 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Hidrokspirolin miktarı günlük oluşturulan standart eğriden bulunmaktadır.

İstatistik Değerlendirme

Deri hidrokspirolin miktarında gözlenen değişim istatistiksel olarak SPSS paket programı ile bilgisayarda ve iki aşamada değerlendirildi: Birinci aşamada çalışma grupları kontrollerle karşılaştırıldı ve bu değerlendirme “Mann Whitney-U” testi ile yapıldı. İkinci aşamada “Kruskal Wallis” testi kullanılarak gruplararası değerlendirme yapıldı.

Teorik Yöntem :

Küresel Modelleme

ELF B alanların insan ve kobayda indüklediği E alan ve akım yoğunlukları, insan ve kobayın a yarıçaplı küresel, homojen ve iletken hacim varsayıldığı yaklaşımla hesaplandı. Literatürde küresel model yaklaşımı ile Polk indüklenen E alanı, Stuchly indüklenen akımı göz önüne aldılar ve insan ve fare arasındaki ölçülendirmeyi bildirdiler (17,18).

Canlı doku manyetik alana karşı şeffaf olduğundan, doku içinde dışarıdaki B alan ile aynı büyüklükte B alan oluşur. Ancak, bu alanın etkisiyle vücut içinde indüklenen E alanın ve akım yoğunluğunun büyüklüğü frekansa (f) ve lokal doku öziletkenliğine (σ) bağlı olarak değişir. Manyetik alanda bulunan a yarıçaplı iletken kürede indüklenen alan; $E_{rms} = \sigma f a B_{rms}$ ve akım yoğunluğu (J_{rms}); $J_{rms} = \pi E_{rms}$ kadardır.

Bu çalışmada Polk ve Stuchly yaklaşımları kullanılarak, 50 Hz’lik, 1 mT, 2 mT ve 3 mT şiddetlerindeki B alanların insan ve kobayı temsil eden küresel modellerde indüklediği E alanlar ve akım yoğunlukları (ortalama doku iletkenliği $\sigma=0,1$ S/m seçilerek) ayrı ayrı hesaplandı. İnsan: kobay oranı için ÖF bulundu ve araştırmamızda kobaylara uygulanan B alanların insan eşdeğerleri hesaplandı.

Polk Yaklaşımı :

Polk, vücut yarıçaplarını dikkate alarak küresel, homojen ve iletken varsayılan insan ve fare modelleri için ÖF'i insan: fare oranı olarak vermiştir (17). Çalışmamızda Polk'un küresel model yaklaşımına göre; kobay yarıçapı 3 cm, insan yarıçapı 12,5 cm alınarak insan ile kobay arasındaki ÖF hesaplandı.

Stuchly Yaklaşımı :

Stuchly ÖF hesabında yarıçap yerine ağırlıkların oranını kullanmaktadır (18). B alanına maruz kalan küresel modellenmiş insan ile fare arasındaki ÖF'i ; maksimum akım döngüsünün yarıçapının, vücut ağırlığının küp kökü ile orantılı olduğu varsayımı ile, (insan ağırlığı/fare ağırlığı)1/3 oranını kullanarak hesaplamıştır. Çalışmamızda 70 kg ağırlığında varsayılan insan ile B alanların uygulandığı kobaylar (250-300 g) arasındaki ÖF, Stuchly'nin yaklaşımına göre hesaplandı.

BULGULAR**Deneyel Bulgular:**

50 Hz frekanslı 1 mT, 2 mT ve 3 mT şiddetli manyetik alanlara günde 4 saat olmak üzere 5 gün boyunca maruz bırakılan kobayların deri hidroksiprolin miktarı (ort ± ss) sırasıyla 23,4±2,6 mg/g yaş doku, 34,3±3,5 mg/g yaş doku ve 28,1±2,9 mg/g yaş doku bulundu. Kontrol grubuna ait hidroksiprolin düzeyi 25,7±2,5 mg/g yaş doku ölçüldü (Tablo 1).

Her bir manyetik alan grubu için deri hidroksiprolin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. 1 mT manyetik alan deri hidroksiprolin miktarını kontrollere göre azalttı ancak kontrol grubu ile aralarındaki fark istatistiksel anlamda önemli (p=0.0576) bulunmadı. 2 mT şiddetinde manyetik alanın kobaylarda deri hidroksiprolin miktarlarını kontrollere oranla artırdığı tesbit edildi ve kontroller ile aralarındaki farkın istatistiksel anlamda önemli olduğu (p=0.00034) gösterildi. 3 mT grubunda kobayların deri hidroksiprolin miktarlarının kontrollerden fazla olduğu saptandı ancak aralarındaki fark istatistiksel anlamda önemli (p=0.122) bulunmadı.

Aynı sürede ancak farklı şiddetlerde uygulanan manyetik alanların deri hidroksiprolin miktarına etkisi değerlendirildi. Deri hidroksiprolin düzeyini etkilemekte 1 mT, 2 mT ve 3 mT şiddetleri arasındaki fark istatistiksel anlamda önemli (p=3.2x10⁻⁵) bulundu. 1 mT şiddetinde uygulanan manyetik alan deri hidroksiprolin miktarını azaltırken, 2 mT daha fazla olmak üzere 2 mT ve 3 mT şiddetlerinin hidroksiprolin miktarını artırdığı tesbit edildi.

Teorik Bulgular :

B alanların kobayda ve insanda indüklediği E alan ve akım yoğunlukları küresel modelleme yaklaşımı ile hesaplandı. (Tablo 2). 50 Hz frekanslı 1 mT, 2 mT ve 3 mT B alanlar etkisiyle indüklenen E alan şiddetleri; kobaylar için 4,71 – 14,13 mV/m arasında, insanlar için 19,63 – 58,89 mV/m arasında bulundu. Doku iletkenliği $\sigma=0,1$ S/m için indüklenen akım yo-

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Hidroksiprolin Miktarı ve Kontrole Göre İstatistik Değerlendirme

| GRUPLAR | Hidroksiprolin Miktarı (mg/g yaş doku) [$\bar{x} \pm ss$] | İstatistik Değerlendirme |
|---------|---|-----------------------------|
| KONTROL | 25,7 ± 2,5 | n=9 |
| 1 mT | 23,4 ± 2,6 | n=9 p=0.0576 p>0.05 |
| 2 mT | 34,3 ± 3,5 | n=9 p=0.00034 p<0.001 |
| 3 mT | 28,1 ± 2,9 | n=9 p=0.122 p>0.05 |

Tablo 2. B Alanların Küresel Modellerde İndüklediği E Alanlar ve Akım Yoğunlukları

| B (rms) | Erms* (mV/m) | Kobay a=3 cm Jrms** (mA/m ²) | İnsan a=12,5 cm Erms* (mV/m) | Jrms** (mA/m ²) |
|---------|--------------|--|------------------------------------|-----------------------------|
| 1 mT | 4,71 | 0,47 | 19,63 | 1,96 |
| 2 mT | 9,42 | 0,94 | 39,26 | 3,93 |
| 3 mT | 14,13 | 1,41 | 58,89 | 5,89 |

*) Erms = $\pi f a$ Brms ile hesaplanmıştır.

**) $\sigma=0,1$ S/m ile hesaplanmıştır.

ğunluğu değerleri hesaplandı. Ölçülendirme Faktörü (ÖF) küresel modelin dokusunda indüklenen E alanı esas alan Polk'un yaklaşımına göre 4,2, Stuchly'nin küresel modelin derisinde indüklenen akımı esas alan yaklaşımına göre 6,34 hesaplandı. Ortalama ÖF (insan : kobay oranı) = 5,27 bulundu.

Araştırmamızda ortalama ÖF değeri kullanılarak kobaylara uygulanan B alanların (1 mT, 2 mT ve 3 mT) insanlar için eşdeğeri sırasıyla 0,19 mT, 0,38 mT ve 0,57 mT hesaplandı.

TARTIŞMA

Vücudun dış yüzeyini kaplayan deri, fiziksel özellikleri yönünden, lineer ve homojen olmayan, zamana göre değişen ve viskoelastik yapıdadır (19). Kollagen, 1995 yılına dek 23 üyesi tanımlanabilen, geniş bir protein ailesidir. Toplam vücut proteinlerinin % 30 dan fazlası kollajendir (20). Farklı kollagen tipleri vücudun belli bölgelerinde, farklı fonksiyonlarda bulunur (21). Vücuttaki toplam kollagenin yarısına yakın kısmı deride bulunur (22). Dermis, düzenli olarak, kuru ağırlığının % 70-80'i, ıslak ağırlığının % 30'u kadar kollajene sahiptir. Piezoelektrik özelliğe sahip olan kollagen, her yüklü protein gibi içerdiği elektrik yükleri nedeniyle iç kaynaklı doğal alanlardan etkilenmektedir ve piezoelektrik yapısında oluşan doğal E alan kollagenin dizilimini etkilemektedir (23-25). Deri içerdiği kollagen miktarının yüksek olması ve vücudun dış yüzeyinde yer alması nedenleriyle dışarıdan uygulanan alanların ilk hedefi konumundadır. Stratum korneumda bulunan keratinin de kollagen ve elastin gibi piezoelektrik özelliğe sahip olduğu ve bu proteinlerin uzun filament şekilli yapılarının moleküler boyutta sabit elektriksel dipol olarak yer aldığı bildirilmiştir (26). Bu nedenle derinin uyguladığımız B alanlardan etkilenmesi doğal görünmektedir.

Kollagenin ~ % 9-13 kadarını hidroksiprolin oluşturmaktadır (27). Araştırma laboratuvarımızda yara iyileşmesine LIDC (Low-Intensity Direct Current) etkisi ve manyetik alanların deriye etkisi hidroksiprolin tayini yoluyla ve Woessner'in modifiye yöntemi ile araştırılmaktadır (23-25, 28, 29).

Çevremizdeki 50/60 Hz'lik B alanların biyolojik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda en fazla kanser oluşumu, hücre proliferasyonu ve protein sentezi ilgi çekmiştir. Araştırma bulguları, düşük enerjili EM alanlara maruz kalması sonucunda, hücrenin sentezleme aktivitesinin değiştiğini göstermektedir (4). Manyetik alanlar kadar E alanlar da transkripsiyonu, dolayısıyla da kollagen sentezini etkilemektedirler (15). Her ne kadar araştırmamızda, kobaylar B alana maruz bırakılarak, deride kollagen sentezinin değişimi saptanmış ise de, derideki kollagen sentezinden sorumlu olan hücrelerle (fibroblast) in vitro şartlarda yapılmış olan araştırmaların sonuçları ile karşılaştırmak mümkün olabilmıştır. Bulgularımızın in vitro araştırma sonuçları ile uygunluk içinde olduğu görülmektedir. 0,13 mT'lik DC B alan ile birlikte uygulanan 100 Hz'lik 0,5 mT şiddetindeki AC B alanın fibroblast proliferasyonunu azalttığı, 1 mT'lik B alanın ise proliferasyonu artırıcı yönde etki yaptığı saptanmıştır (30). Bizim çalışmamızda frekans 50 Hz olmasına karşın, düşük şiddette uygulanan B alan hidrok-

siprolin miktarını azaltıcı yönde, iki ve 3 katı şiddette uygulanan B alanlar ise artırıcı yönde etkili bulunmuştur. Sonuçlar, araştırmamızda B alanın şiddete bağlı pencere etkisi oluşturduğunu yansıtmaktadır. Benzer sonuçlar B alanların günde 8 saat uygulandığı çalışmamızda da gözlenmiştir. 1 mT uygulanan kobayların deri hidroksiprolin miktarı kontrollerden düşük bulunmuş, 2 mT ve 3 mT şiddetlerinin deri hidroksiprolin düzeyini artırdığı ve 3 mT şiddetindeki artışın 2 mT'dan daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (29). Dört saat uygulama süresinde 2 mT şiddetindeki B alanın, 8 uygulama süresinde ise 3 mT B alanın hidroksiprolin düzeyini artırmakta daha etkili bulunması, her uygulama süresi için özel bir tetikleme seviyesi olabileceğini düşündürmektedir.

60 Hz'lik 1 µT, 10 µT, 100 µT ve 1 mT şiddetlerindeki B alanlara 20 dakika maruz bırakılan insan lösemi (HL60) hücrelerinde transkripsiyon artışının alan şiddetine göre pencere etkisi gösterdiği rapor edilmiştir. Benzer sonuç 16,7 Hz frekanslı 0,1 µT, 1 µT, 10 µT ve 100 µT'lik B alanlara 48 saat maruz bırakılan civciv embriyolarında gözlenen anormal embriyo yüzdesinde saptanmıştır (31). 50 Hz, 2 mT'lik B alanların 60 dakika uygulandığı embriyonik fare fibroblastı (SV40-3T3) ve insan lösemi hücresi (HL-60) kültür ortamlarında maruziyet sonrasında 2, 6, 10, 16 ve 24. saatlerde yapılan ölçümlerle hücre proliferasyonunda değişken (salınımsal) etki (sırasıyla artma, azalma, daha da azalma, artma, azalma) gözlenmiştir. B alan şiddetinin farklı uygulama sürelerindeki etkisinin karşılaştırıldığı ve araştırma sonuçlarımıza benzerlik gösteren bir diğer çalışmada; civciv tendon fibroblastına 76,9 Hz, 2,145 mT şiddetinde ve sürekli uygulanan EM alanın DNA yapımı, kollagen sentezi ve kollagen miktarı ile hücre içi cAMP yapımına etkisi 2., 3., 4., 7. ve 8. günlerde takip edilmiştir (32). Çalışmada kollagen miktarı 2. günde azalırken 3. ve 4. günde artmış, en fazla artış 4. günde görülmüş, 7. ve 8. günlerde ise fark görülmediği rapor edilmiştir.

Laboratuvar koşullarında insanların EM alanlara maruz bırakılması ve etkilerin saptanması oldukça zor bir işlem olduğundan EM alanların etkilerinin laboratuvarında insan yerine deney hayvanları ile araştırılması tercih edilmekte ve gözlenen etkiler türler arasında yani deney hayvanından insana ölçülendirme yapılarak değerlendirilmektedir. Farklı türler arasında karşılaştırma yapmak için en basit yol, vücut ölçülerinin dikkate alınmasıdır. Bu nedenle farklı vücut şekli ve boyutları için B alanın ölçülendirilmesi mümkündür.

Manyetik alanın ölçülendirilmesi ile ilgili çalışmalar hem teorik hem de deneysel olarak yürütülmüştür. Miller (33), Polk (17) ve Stuchly ve ark (18) canlıyı küresel modellemiş, Kaune ve ark. (34) ise elipsoid modellemiştir. Miller deneysel insan ve sıçan modelleri oluşturarak 60 Hz'lik B alan uygulanan modelde indüklenen E alanları saptamıştır. Normal bir yetişkinin boyunun dörtte biri kadar uzunlukta hazırlanan insan modeli (1,4 kg) ile erişkin bir sıçanla aynı boyutta hazırlanan sıçan modelinde (640 g) 60 Hz, 1 mT'lik B alanın indüklediği E alanları ölçmüş ve insan ile sıçan arasındaki ÖF'i 4,67 bildirmiştir. Buna göre 1 mT'lik alan sıçana uygulandığında sıçanda indüklenen E alanı ile aynı değerde E alanı insanda indükleyecek B alan değeri 0,214 mT olacaktır. Miller

ölçülendirme faktörünü modellerin vücut ağırlık oranlarının küp kökü ile de hesaplamış ve 5,2 bulmuştur. Stuchly ve Polk, ÖF'i teorik olarak iki farklı yaklaşımla hesaplamışlardır. Stuchly ve ark, Miller gibi; insan ve fare vücut ağırlıkları oranının küp kökü ile insan: fare oranı hesaplamıştır. Maksimum akım döngüsünün yarıçapının, vücut ağırlığının küp kökü ile orantılı olduğu varsayımı ile vücut çevresindeki deride akım yoğunluğunun aynı olduğu insan (70 kg) ve farenin (25-40 g) maruz kaldığı B alanlar arasındaki ÖF'i 12-14 arasında bulmuştur. 2 mT' luk B alan etkisi ile farenin derisinde 0.5 mA/m²'lik akım yoğunluğu indüklenirken, 70 kg insanda aynı akım yoğunluğunun oluşması için 0,15 mT'lık alanın yeterli olduğu gösterilmiştir (18). Polk, 10 µT ve 1 µT'lık B alanların fare ve insanda aynı biyolojik etkiyi oluşturabileceğini ifade etmiştir. 60 Hz, 10 µT'lık B alanın, 2,5 cm çapında olduğu varsayılan ve normal pozisyonunda (yatay) olduğu düşünülen küresel fare modelinde indükleyeceği E alan, fizyolojilerinin benzerliği göz önüne alındığında, 25 cm çapındaki ayakta duran insan için 1 µT'lık B alan ile oluşabilmektedir. Polk'a göre, fareye uygulanan B alan insana uygulanan B alandan 10 kat büyükse her iki modelde de indüklenen E alanlar aynı büyüklükte olacaktır (17).

Bu çalışmada insan (70 kg) ve kobay (300 g) Stuchly ile Polk yaklaşımlarına göre küresel modellenerek uygulanan B alanların indüklediği E alanlar hesaplanmış ve sırası ile ÖF 6,34 ve 4,2 hesaplanmıştır. Ortalama ÖF 5,27 bulunmuştur. Kaune ve ark.'nın elipsoid modelleme yaklaşımını uyguladığımız bir diğer çalışmamızda ayakta, dik pozisyonda, elipsoid şekilli insan (75 kg) vücut ölçüleri boy 180 cm, genişlik 40 cm ve derinlik 20 cm, ayakları üzerinde normal pozisyonunda kobay (300 g) için ölçüler boy 20 cm, genişlik 6 cm ve derinlik 3 cm seçilmiştir. İnsan ve kobay dokusunda indüklenen E alanların bu ölçülere göre hesaplanması ve oranlanması ile ÖF 3,1 bulunmuştur (35).

Uyguladığımız modelleme yaklaşımları gerçekleştirdiğimiz hayvan deneylerinden insanlar için nasıl bir değerlendirme yapabileceğimiz noktasında bize basit tahmini kıyaslamalar sunmaktadır. Ancak bu tahminlerin ölçülerek doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Günümüzde etki mekanizmasının anlaşılması üzerine planlanan çalışmalarda lokal olarak organ yada doku düzeyinde indüklenen E alan yada akımlara yoğunlaştığı göze çarpmaktadır. Literatürde bu amaca uygun olarak şekil, boyut ve elektriksel özellikler açısından insanı tümüyle temsil edebilen, milimetrik boyutta hassasiyete sahip modeller geliştirilerek matematiksel analiz yöntemleri (FDTD : Finite Difference Time Domain, Impedance, SPFD : Scalar Potential Finite Difference, vb) yardımıyla yapılmış olan bilgisayar destekli çalışmalar mevcuttur (36-41). Matematiksel olarak organ yada doku düzeyinde tesbit edilen alan yada akımların doğal seviyeleri ile karşılaştırılabildiği görülmektedir. Ortalama ölçülerde yetişkin erkek modeli için 60 Hz, 1 mT homojen, dikey B alan etkisiyle indüklenen ortalama organ (organ averaged) E alanın kalpte 14,7 mV/m hesaplandığı bildirilmiştir (42). Biz 70 kg ağırlığında yetişkini temsil eden küresel insan modeli için 50 Hz, 1 mT dikey, homojen B alanın modelde indüklediği E alanı 19,63 mV/m hesapladık. İnsanı 1,80 boyunda ve 75 kg ağırlığında elipsoid modellediğimiz diğer çalışmamızda

aynı şiddet ve doğrultuda uygulanan B alanın indüklediği E alan 12,5 mV/m hesaplanmıştır.

SONUÇ

Kobay derisi kollagen sentezi 50 Hz 1 mT, 2 mT ve 3 mT alanlardan etkilenmiştir. Küresel modelleme ile ELF B alanların kobaylarda oluşturduğu biyolojik etkileri insanda oluşturabilecek çevre alanların büyüklüğünün kobaya uygulanan alanların yaklaşık 5'te biri olduğu tesbit edilmiştir.

Biyoelektromanyetik Araştırma Laboratuvarı bünyesinde çevre ELF manyetik alanların biyolojik etki mekanizmasını araştırmaya yönelik deneysel araştırmalar ile bilgisayar destekli modelleme konusunda dozimetre çalışmalarımız sürdürülmektedir.

Yazışma Adresi

Dr. Ayşe G. CANSEVEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyofizik Anabilim Dalı

Tel : 202 46 03

Faks : 212 4647

E-mail : canseven@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Best S. Killing Fields: The Epidemiological Evidence, Electronics World + Wireless World, Non-Ionizing Radiation 1990; February: 98-106
2. Sheppard A, Eisenbud M. Biological Effects of Electric and Magnetic Fields of Extremely Low Frequency, New York University Press, 1977.
3. Grandolfo M, Vecchia P. Natural and Man-Made Environmental Exposures to Static and ELF Electromagnetic Fields. In Grandolfo M, Michaelson SM, Rindi A. (eds): Biological Effects and Dosimetry of Static and ELF Electromagnetic Fields. New York: Plenum Press; 1985. p. 49-71.
4. Canseven AG. Değişik Şiddet ve Süreli Manyetik Alanların Deri Hidroksiprolin Seviyesine Etkisi. Doktora Tezi 1998. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı. Ankara.
5. Frey AH. An Integration of the Data on Mechanisms with Particular Reference to Cancer. In Frey AH. (ed): Medical Intelligence Unit: On the Nature of Electromagnetic Field Interactions with Biological Systems. Austin USA: R.G. Landes Company; 1994. p.9.
6. WHO Fact Sheet No 263, Electromagnetic Fields and Public Health- Extremely Low Frequency Fields and Cancer, October 2001 (http://www.who.int/docstore/peh-emf/publications/facts_press/efact/efs263.htm)
7. Kheifets L. Childhood Leukemia and EMF, WHO EMF Project, Workshop : Sensitivity of Children to EMF Exposure. Proceedings, 9-10 June 2004, İstanbul TURKEY.
8. Report of an Advisory Group on Non-Ionising Radiation: ELF Electromagnetic Fields and the Risk of Cancer Doc. NRPB 2001, 12, No. 1, 3-179.
9. Kaune WT, Phillips RD. Dosimetry for Extremely Low-Frequency Electric Fields. In Grandolfo M, Michaelson SM, Rindi A. (eds): Biological Effects and Dosimetry of Static and ELF Electromagnetic Fields. New York: Plenum Press; 1985. p. 145-165.
10. Tenford TS. Interaction of ELF Magnetic Fields with Living Matter. In Polk C, Postow E (eds): CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields. Boston: CRC Press; 1986. p. 197-228.

11. Rafferty CN, Phillips RD, Guy AW. Dosimetry Workshop: Extremely-Low-Frequency Electric and Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics* 1992; Suppl.1: 1-10.
12. Internal Dosimetry, Working Group Report, EMF RAPID : Assessment of Health Effects from exposure to Power-Line Frequency Electric and Magnetic Fields, Chapter 3, 1998 www.niehs.nih.gov/emfrapid/WGReport/WorkingGroup.html
13. Canseven AG, Seyhan N. Hayvan Deneylerine Uygun Manyetik Alan Düzeneğinin Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi. Gazi Üniversitesi Araştırma Fonu (AFS) Projesi Kesin Raporu 1997. TF 01 / 96-21.
14. Canseven AG, Seyhan N. Manyetik Alanın Biyolojik Sistemlere Etkisi. TÜBİTAK, Araştırma Projesi Sonuç Raporu 1996. TBAG-1240.
15. Canseven AG, Seyhan N. Değişik Şiddet ve Süreli Manyetik Alanların Deri Hidroksiprolin Seviyesine Etkisi. Gazi Üniversitesi Araştırma Fonu (AFS) Projesi Kesin Raporu 2001. (AFS)-11 / 98-12.
16. Woessner JF. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this iminoacid. *Arch. Biochem. Biophys* 1961; 93: 240-247.
17. Polk C. Bioelectromagnetic Dosimetry. In Blank M (ed): *Electromagnetic Field : Biological Interactions and Mechanisms*, Advances in Chemistry Series 250, American Chemical Society. USA: Washington DC: San Francisco Press, Inc; 1993. p. 57-78.
18. Stuchly MA, Lecuyer DW, McLean J. Cancer Promotion in a Mouse-Skin Model by a 60 Hz Magnetic Field: I. Experimental Design and Exposure System. *Bioelectromagnetics* 1991; 12: 261-271.
19. Passange E. *Color Atlas of Genetics*. Thieme Medical Publishers Inc: New York; 1995.
20. Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D. *Biochemistry: A Case Oriented Approach*. Sixth ed.: Mosby-Year Book Inc.: St. Lois Missouri; 1996.
21. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. W.B. Saunders Company: Pennsylvania: USA; 1997.
22. Kanagy JR. Sorption of Water by Collagen. In Elden HR. (ed): *Biophysical Properties of the Skin*. USA: John Wiley and Sons, Inc.; 1971. p.373.
23. Canseven AG. Düşük Şiddetli Sabit Akımların Yara Kollagen Sentezine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi 1993. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı. Ankara
24. Canseven AG, Atalay Seyhan N. Yara İyileşmesinde Kollagen Sentezi-Elektrik Akımı Etkileşimi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1995; 2: 71-77.
25. Canseven AG, Atalay Seyhan N. Is it possible to trigger the collagen synthesis by electric current in skin wounds? *Indian J Biochem. Biophys* 1996; 33: 223-227.
26. Hoath SB, Donnelly MM, Boissy BE. Sensory transduction and mammalian epidermis. *biosensors and bioelectronics* 1990; 5: 351-366.
27. Bhagavan NV. *Medical Biochemistry*. Jones and Bartlett Publishers Inc.: Boston; 1992.
28. Canseven AG, Seyhan N. Changes in Skin Hydroxyproline Levels under the Effect of Magnetic Fields, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 23-28 July, 2000, Navy Pier, Chicago (from CD / TU-B205-04).
29. Canseven AG, Seyhan N. AC Manyetik Alanların Deri Kollagen Sentezine Etkisi, XIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, ESKİŞEHİR, 2001, Bildiri Özetleri, S19
30. Reinbold KA, Pollack SR. Serum plays a critical role in modulating [Ca²⁺]_i of primary culture bone cells exposed to weak ion-resonance magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 203-214.
31. Litovitz TA, Montrose CJ, Wang W. Dose-response implications of the transient nature of electromagnetic field-induced bioeffects: theoretical hypotheses and predictions, *Bioelectromagnetics* 1992; suppl. 1: 237-246.
32. Güzelsu N, Salkind AJ, Shen X, Patel SU, Thaler S, Berg RA. Effect of electromagnetic stimulation with different waveforms on cultured chick tendon fibroblasts. *Bioelectromagnetics* 1994; 15: 115-131.
33. Miller DL. Miniature-probe measurements of electric fields and currents induced by 60 Hz magnetic field in rat and human model. *Bioelectromagnetics* 1991; 12: 157-171.
34. Kaune WT, Guttman JL, Kavet R. Comparison of coupling of humans to electric and magnetic fields with frequencies between 100 Hz and 100 kHz, *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 67-76.
35. Canseven AG, Seyhan N. Ellipsoid Models for Human and Guinea Pigs Exposed to Magnetic Fields. The 2003 IEEE International Symposium on Electromagnetic Compatibility (EMC), 11-16 Mayıs 2003, İstanbul, Turkey.
36. Dawson TW, Stuchly MA. High-resolution organ dosimetry for human exposure to low-frequency magnetic fields. *IEEE Transactions on Magnetics* 1998; 34: 708-718.
37. Stuchly MA, Zhao S. Magnetic field-induced currents in the human body in proximity of power lines. *IEEE Transactions on Power Delivery* 1996; 11: 102-109.
38. Xi W, Stuchly MA, Gandhi OP. Induced electric currents in models of man and rodents from 60 Hz magnetic fields. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1994; 41: 1018-1023.
39. Dawson TW, Caputa K, Stuchly MA. Influence of human model resolution on computed currents induced in organs by 60 Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 478-490.
40. Stuchly MA, Gandhi OP. Inter-laboratory comparison of numerical dosimetry for human exposure to 60 Hz electric and magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 167-174.
41. Furse CM, Gandhi OP. Calculation of electric fields and currents induced in a millimeter-resolution human model at 60 Hz using the FDTD method. *Bioelectromagnetics* 1998; 19: 293-299.
42. Dosimetry of Induced Electric Fields, EMF RAPID Symposium 3, Epidemiological Findings, April 1998 www.niehs.nih.gov/emfrapid/html/Symposium3/Dosimetry.html