

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**3G CEP TELEFONLARINDAN YAYILAN  
ELEKTROMANYETİK RADYASYONUN AKUT VE  
KRONİK UYGULAMASININ UYUMSUZLUK  
NEGATİVİTESİNE ETKİSİ VE MEKANİZMASI**

Hakan ER

DOKTORA TEZİ

2018-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**3G CEP TELEFONLARINDAN YAYILAN  
ELEKTROMANYETİK RADYASYONUN AKUT VE  
KRONİK UYGULAMASININ UYUMSUZLUK  
NEGATİVİTESİNE ETKİSİ VE MEKANİZMASI**

Hakan ER

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

**Prof. Dr. Piraye YARGIÇOĞLU AKKİRAZ**

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2015-306 proje numarası ile desteklenmiştir.

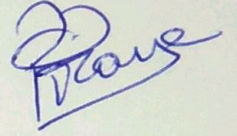
“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2018-ANTALYA

**Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne**

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalı Biyofizik Programında  
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir. 02/04/2018

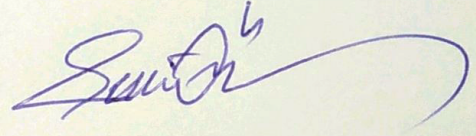
**Tez danışmanı** : Prof. Dr. Piraye YARGIÇOĞLU AKKİRAZ  
Akdeniz Üniversitesi



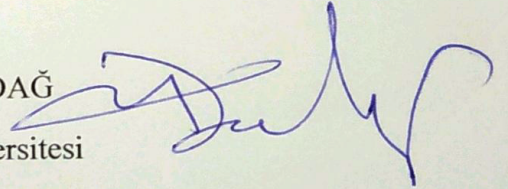
**Üye** : Prof. Dr. Narin DERİN  
Akdeniz Üniversitesi



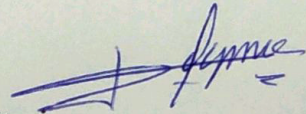
**Üye** : Prof. Dr. Şükrü ÖZEN  
Akdeniz Üniversitesi



**Üye** : Prof. Dr. Süleyman DAŞDAĞ  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi



**Üye** : Doç. Dr. Deniz AKPINAR  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi



**ONAY:**

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirtilen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun  
görölmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../.....  
sayılı kararıyla kabul edilmiştir

**Prof. Dr. Narin DERİN**

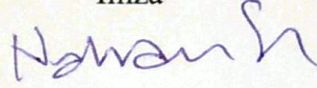
**Enstitü Müdürü**

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Hakan ER

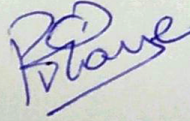
İmza



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Piraye YARGIÇOĞLU AKKİRAZ

İmza



## TEŐEKKÜR

Bilimsel alıŐma yapmanın bütün aŐamalarını yaŐayarak ve severek öğrendiğim, tam da çalışmak istediğim biyofizik konularını özümsemiğim, akademik yaŐamımın en önemli basamağı olan doktora eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, kendisinden çok Őey öğrendiğim ve bu araŐtırmanın gerçekleşmesinde bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Piraye YARGIçOğLU'na çok teŐekkür ederim.

Ayrıca, bu araŐtırmanın gerçekleşmesinde bana katkı sağlayan Prof. Dr. Gökhan AKKOYUNLU'ya, Prof. Dr. Şükrü ÖZEN'e, bana her aŐamada yardımcı olan çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Dr. Deniz KANTAR GÖK'e, AraŐ. Gör. Enis HİDİŞOğLU'na, AraŐ. Gör. Alev Duygu ACUN'a, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Narin DERİN hocam ve personeline, hayatım boyunca hep yanımda olan bugünlere gelmemde çok büyük fedakarlıkları olan çok sevdiğim anneme, babama, ağabeyime ve kardeŐlerime, doktora sürecimde beni anlayıŐla karŐılayan sevgili eŐime ve çocuklarıma sonsuz saygı, sevgi ve teŐekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte günlük yaşantımızda daha çok sayıda elektromanyetik radyasyon (EMR) yayan cihazlar kullanılmaktadır. Cep telefonlarının beyindeki elektriksel aktiviteleri etkileyebileceği iddia edilmiştir. Ayrıca 2100 MHz EMR'nin sıçan uyumsuzluk negativitesi (MMN) üzerine etkisini araştıran hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda 2100 MHz EMR'nin akut ve kronik uygulanmasının sıçan MMN bileşeni üzerine etkisi, biyokimyasal ve histolojik parametrelere ek olarak NMDA ve AMPA reseptörlerinin ekspresyonları ve astrogliosis karşılaştırılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Her grupta 20 sıçan olan 1 haftalık; kafes kontrol (K1), sham (S1), EMR (E1) ve 10 haftalık; kafes kontrol (K10), sham (S10) EMR (E10) grupları oluşturulmuştur. Elektro manyetik alan grupları pleksiglas tüplerde günde 2 saat 2100 MHz EMR ile, sham grupları pleksiglas tüplerde EMR olmadan bekletilmişlerdir. Deney sonunda MMN'ler kaydedildikten sonra beyin dokuları çıkarılmıştır.

AMPA reseptörü proteininin E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre anlamlı derecede düşük ve E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Glial fibriller asidik proteinin (GFAP) E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ve E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Uyumsuzluk negativitesi ve olaya ilişkin potansiyel (OİP) genliklerinin E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre düşük, E10 grubunda S10 grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca OİP delta ve teta güç spektrumlarının E1 grubunda K1 grubuna göre düşük, delta ve beta güç spektrumlarının E10 grubunda S10 grubuna göre yüksek olduğu izlenmiştir. Ek olarak OİP alfa koherensinin E1 grubunda K1 grubuna göre düşük, alfa ve teta koherenslerinin E10 grubunda S10 grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda, EMR'nin süreye bağlı olarak farklı etkiler gösterebileceğini ve kısa süreli uygulanması durumunda GluR2 proteinini azalttığı, GFAP proteinini artırdığı ve MMN genliklerini, güç spektrumunu ve koherensi azalttığı, uzun süreli uygulanmasında ise tam tersi etki oluşturduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Elektromanyetik Radyasyon, TBARS, GFAP, Glutamat Reseptörü, Uyumsuzluk Negativitesi.

## ABSTRACT

With the development of technology, more electromagnetic field (EMF) emitting devices are used in our daily life. It has been claimed that mobile phones may affect the electrical activities of the brain. Furthermore, no studies investigating the effect of 2100 MHz EMF on rat MMN were found. So, in our study we have investigated the effects of acute and chronic administration of 2100 MHz EMF on rat MMN by biochemical (TBARS, 4HNE) and histological (TEM) parameters in addition to the expression of NMDA and AMPA receptors and astrogliosis.

One week; cage control (K1), sham (S1), EMF (E1) and 10 weeks; cage control (K10), sham (S10) and EMF (E10) groups (20 rats per group) were used. The electromagnetic field groups were kept in carousels with 2100 MHz EMF for 2 hours per day and sham groups were kept in carousels without EMF. At the end of the experiment, the brain tissues were collected after the MMNs were recorded.

The AMPA receptor protein was observed to be significantly lower in the E1 group than K1 and S1 groups and higher in the E10 group than S10 group. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) was found to be significantly higher in the E1 group than K1 and S1 groups and lower in the E10 group than S10 group. Mismatch negativity and ERP amplitudes were detected to be lower in the E1 group than K1 and S1 groups and higher in the E10 group than S10 group. In addition, the ERP delta and theta power spectra were lower in the E1 group than the K1 group and the delta and beta power spectra were higher in the E10 group than in the S10 group. Also, it was observed that ERP alpha coherence in E1 group was lower than K1 group, and alpha and theta coherences in E10 group were higher than S10 group.

In conclusion, our study showed that EMF may have different effects depending on the duration. When it is administered for a short time, it increases GFAP protein and decreases GluR2 protein, MMN amplitude, power spectrum and coherence and when it is administered for a long time it has just the opposite effects.

**Key Words:** Electromagnetic Field, TBARS, GFAP, Glutamate Receptor, Mismatch Negativity.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	ix
<b>1.GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Elektromanyetik Radyasyon	3
2.1.1. Elektromanyetik Spektrum	5
2.1.2. Elektromanyetik Radyasyona Maruz Kalma	6
2.1.3. Hücresel (Cep Telefonu) Şebekeler	7
2.2. Elektromanyetik Radyasyon ve Oksidatif Hasar	10
2.3. Radyo Frekans Radyasyonun Beyin Aktivitesine Etkisi	12
2.3.1. Elektroensefalografi	12
2.3.2. Olaya İlişkin Potansiyeller	14
2.3.3. Uyumsuzluk Negativitesi	16
2.4. Elektromanyetik Radyasyonun Glutamat Sinyali Üzerine Etkileri	21
2.4.1. AMPA Reseptörü	21
2.4.2. NMDA Reseptörü	22
2.5. Elektromanyetik Radyasyonun Astrositler Üzerine Etkileri	26
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	30
3.1. Gruplandırma	30
3.2. Deney Protokolü	30
3.2.1. Elektromanyetik radyasyon sistemi	30
3.2.2. Radyo Frekans Radyasyon uygulanması	32
3.3. Olaya İlişkin Potansiyel Kayıtlarının Alınması	33
3.3.1. Olaya İlişkin Potansiyellerin ve Olaya İlişkin Salınımların (OİS) Hesaplanması	34
3.4. MMN analizi	34



3.4.1. Matematiksel Yöntemler	34
3.5. Biyokimyasal Yöntemler	36
3.5.1. Doku Tiobarbütirik Asit Reaktif Ürünlerinin Ölçümleri	36
3.5.2. Protein Tayini	37
3.5.3. 4-Hidroksi 2- Nonenal Seviyesinin Tayini	38
3.6. SDS-PAGE Western Blot Protokolü	39
3.7. Histolojik Analizler	40
3.7.1. Elektron Mikroskobu İncelemesi	40
3.8. Sonuçların Değerlendirilmesi	41
<b>4.BULGULAR</b>	42
4.1. Genel Görünüm	42
4.2. Ağırlık Değişimi	42
4.3. Biyokimyasal Bulgular	44
4.4. Western Blot Bulguları	46
4.4.1. NMDA Reseptörü Western Blot Bulguları	46
4.4.2. AMPA Reseptörü Western Blot Bulguları	47
4.4.3. GFAP Proteini Western Blot Bulguları	47
4.5. Elektron Mikroskopi Bulguları	49
4.5.1. K1-S1-E1 Grupları frontal korteks bulguları	49
4.5.2. K10-S10-E10 Grupları frontal korteks bulguları	50
4.5.3. K1-S1-E1 Grupları temporal korteks bulguları	52
4.5.4. K10-S10-E10 Grupları temporal korteks bulguları	54
4.6. Olaya İlişkin Potansiyel ve Uyumsuzluk Negativitesi Bulguları	56
4.6.1. Olaya İlişkin Potansiyel Bileşenleri Latens Bulguları	56
4.6.2. Uyumsuzluk Negativitesi Genlik Bulguları	56
4.6.3. Tepeden Tepeye OİP Genlikleri	56
4.6.4. Olaya İlişkin Potansiyel Güç Spektrumu Bulguları	64
4.6.5. Olaya İlişkin Potansiyel Koherens Bulguları	67
4.6.6. Olaya İlişkin Potansiyel Faz Kilitlenmesi Bulguları	68
<b>5.TARTIŞMA</b>	72
<b>6.SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	83

**KAYNAKLAR**

85

**ÖZGEÇMİŞ**

108



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Elektromanyetik radyasyonu tanımlamak için kullanılan kavramlar ve birimleri	4
2.2. Farklı cep telefonu sistemleri tarafından kullanılan frekans bandları	8
2.3. Önemli antioksidanlar ve fonksiyonları	10
4.1. Akut gruplardaki sıçanların ağırlık değişimleri ve yem tüketimleri	43
4.2. Kronik gruplardaki sıçanların ağırlık değişimleri ve yem tüketimleri	43
4.3. Kontrol, sham ve deney gruplarının temporal ve frontal korteks 4-HNE ve TBARS değerleri	44
4.4. Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP bileşenlerinin latensleri (ms)	58
4.5. Kontrol, sham ve deney gruplarına ait MMN yanıtları ( $\mu V$ )	60
4.6. Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan tepeden tepeye OİP genlikleri ( $\mu V$ )	63
4.7. Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan güç değerleri ( $\mu V^2$ )	65
4.8. Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan koherens değerleri (z-değeri)	69
4.9. Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan faz kilitlemesi değerleri.	71

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Elektromanyetik dalga yapısı	4
2.2. Elektromanyetik dalga spektrumu	5
3.1. Cep telefonları için tipik modülasyon sinyali	31
3.2. Çoklu hayvan maruziyeti için kullanılan deney düzeneği	32
3.3. $x(t)$ sinyalinin T zamandaki örnek görünümü.	35
4.1. Kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks 4HNE değerleri	45
4.2. Kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks 4HNE değerleri	45
4.3. Kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TBARS değerleri	46
4.4. Kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TBARS değerleri	46
4.5. Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu Western Blot analizi.	47
4.6. Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu NR2A Western Blot dansitometrik analizi.	48
4.7. Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu GluR2 Western Blot dansitometrik analizi.	48
4.8. Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu GFAP Western Blot dansitometrik analizi.	49
4.9. Akut kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TEM görüntüleri	50
4.10. Kronik kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TEM görüntüleri	52
4.11. Akut kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TEM görüntüleri.	54
4.12. Kronik kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TEM görüntüleri.	55
4.13. Akut kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarından kaydedilen OİP' ler ve bileşenleri.	61
4.14. Kronik kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarından kaydedilen OİP' ler ve bileşenleri.	62

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AMPS</b>	: Gelişmiş mobil telefon sistemi
<b>AMPA</b>	: $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionat
<b>AMPAR</b>	: AMPA reseptörü
<b>ATD</b>	: Amino terminal bileşeni
<b>AH</b>	: Alzheimer hastalığı
<b>ANOVA</b>	: Tek yönlü varyans analizi
<b>BP</b>	: Hazır olma potansiyeli
<b>BSA</b>	: Bovin serum albumin
<b>BTK</b>	: Bilgi teknolojileri ve iletişim kurumu
<b>CDMA</b>	: Kod bölme çoklu erişim
<b>c</b>	: Işık hızı
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	: Kalsiyum
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CNV</b>	: Koşullu negatif varyasyon
<b>CPPA</b>	: Coomassie plus protein assay
<b>D-AMPS</b>	: Dijital gelişmiş mobil telefon sistemi
<b>DAAO</b>	: D-amino asit oksidaz
<b>dB</b>	: Desibel
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>E</b>	: Elektrik alan
<b>EHF</b>	: Son derece yüksek frekans
<b>ERP</b>	: Event related potential
<b>EDTA</b>	: Etilen daimin tetra asetik asit
<b>EIA</b>	: Enzim immüno analizi
<b>ER</b>	: Endoplazmik retikulum
<b>EMR</b>	: Elektromanyetik radyasyon
<b>EMF</b>	: Electromagnetic field
<b>f</b>	: Frekans
<b>FD</b>	: Fourier Dönüşümü

<b>GHz</b>	: Giga hertz
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>GFAP</b>	: Glial fibriller asidik protein
<b>GABA</b>	: Gama amino bütirik asit-Inhibitör nörotransmitter
<b>GluN1, GluN2, GluN3</b>	: NMDA reseptörü alt birimleri
<b>GluR1, GluR2, GluR3</b>	: AMPA reseptörü alt birimleri
<b>GluA1, GluA2, GluA3, GluA4</b>	: AMPA reseptörü alt birimleri
<b>GRIA1, GRIA4</b>	: GluA1, GluA4 genleri
<b>GluRs</b>	: Glutamat reseptörleri
<b>GPCRs</b>	: G protein aracılı reseptörler
<b>Gly</b>	: Glisin
<b>GlyT1</b>	: Glisin taşıyıcısı
<b>GER</b>	: Granüllü endoplazmik retikulum
<b>GSM</b>	: Mobil iletişim global sistemi
<b>H</b>	: Manyetik alan
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>HF</b>	: Yüksek frekans
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>HRP</b>	: Horseradish peroxidase
<b>ITU</b>	: Uluslar arası telekomünikasyon birliği
<b>TACS</b>	: Total erişimli telekomünikasyon sistemi
<b>I</b>	: Akım
<b>ISI</b>	: Uyarılar arası süre
<b>ICNIRP</b>	:Uluslar arası iyonize edici olmayan radyasyondan korunma komisyonu
<b>iGluR</b>	: İyonotropik glutamat reseptörü
<b>J</b>	: Akım yoğunluğu
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>kHz</b>	: Kilo hertz
<b>LTP</b>	: Uzun süreli güçlenme
<b>LTD</b>	: Uzun süreli çöküntü

<b>LBD</b>	: Ligand bağlanma bileşeni
<b>LTE</b>	: Uzun dönemli gelişim
<b>LF</b>	: Düşük frekans
<b>MEG</b>	: Magneto ansefalografi
<b>MHz</b>	: Megahertz
<b>MF</b>	: Orta frekans
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MRS</b>	: Manyetik rezonans spektroskopisi
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>Mg<sup>+2</sup></b>	: Magnezyum
<b>MMN</b>	: Uyumsuzluk negativitesi
<b>M</b>	: Molar
<b>MK801</b>	: NMDA reseptör antagonisti
<b>mGluRs</b>	: Metabotropik glutamat reseptörleri
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>NTT</b>	: Nippon telgraf ve telefon
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NMDA</b>	: N-metil D-aspartat
<b>NMDAR</b>	: NMDA reseptörü
<b>NR1, NR2A, NR2B</b>	: NMDA reseptörü alt birimleri
<b>OFDM</b>	: Ortogonal frekans bölme çoklu erişim
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit anyonu
<b>OİP</b>	: Olaya ilişkin potansiyel
<b>OİS</b>	: Olaya ilişkin salınım
<b>PDC</b>	: Kişisel dijital cep telefonu
<b>PCS</b>	: Kişisel iletişim sistemi
<b>PUFA</b>	: Çoklu doymamış yağ asitleri
<b>PBS</b>	: Fosfat tamponu çözeltisi
<b>PH</b>	: Parkinson hastalığı
<b>p38 MAPK</b>	: p38 Mitojen aktive protein kinaz
<b>RF</b>	: Radyo frekans
<b>RFR</b>	: Radyo frekans radyasyon
<b>RNA</b>	: Ribo nükleik asit

<b>ROO.</b>	: Lipid peroksit radikali
<b>SAR:</b>	: Özgül soğurulma hızı
<b>SHF</b>	: Süper yüksek frekans
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>TDMA</b>	: Zaman bölmeli çoklu erişim
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik asit
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbitürik asit reaktif türleri
<b>TBS-T</b>	: Tris tamponlu tuzlu su
<b>TMD</b>	: Transmembran bileşen
<b>TBI</b>	: Travmatik beyin hasarı
<b>TEM</b>	: Geçirimli elektron mikroskobu
<b>UHF</b>	: Ultra yüksek frekans
<b>VLF</b>	: Çok düşük frekans
<b>VHF</b>	: Çok yüksek frekans
<b>VEP</b>	: Görsel uyarılma potansiyeli
<b>Wimax</b>	: Global ortak mikrodalga erişimi
<b>XO</b>	: Ksantin oksidaz
<b>2G</b>	: 2. Nesil
<b>3G</b>	: 3. Nesil
<b>4G</b>	: 4. Nesil
$\lambda$	: Dalga boyu
$\sigma$	: İletkenlik katsayısı
$\gamma$ Işını	: Gama ışını
$\rho$	: Doku yoğunluğu
<b>4-HNE</b>	: 4-hidroksi-2-nonenal



## 1. GİRİŞ

Globalleşme ile birlikte ülkemizde de mobil iletişim cihazlarının özellikle de cep telefonlarının kullanımı yaygınlaşmış olup abone sayısına bağlı olarak baz istasyonları fazlalaşmıştır. Bunun sonucunda bu iletişim sistemlerinden kaynaklanan elektromanyetik radyasyondan daha çok insanın etkilendiği saptanmıştır.

Elektromanyetik radyasyonun beynin elektriksel aktivitesinde değişiklikler oluşturduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (Croft ve ark., 2008; Bak ve ark., 2010; Huber ve ark., 2002; Croft ve ark., 2010). Bunlardan birinde 895 MHz frekanslı EMR'nin elektroensefalografi (EEG) alfa dalga gücünde azalmaya neden olduğu (Croft ve ark., 2008), diğer bir çalışmada 2G cep telefonlarından yayınlanan radyasyonun EEG alfa gücünü artırdığı (Croft ve ark., 2010) belirtilmiştir. Olaya ilişkin potansiyeller ile ilgili araştırmalarda ise 2G'nin P50 OİP genliğini artırdığı (Papageorgiou ve ark., 2006), N100 ve P300 bileşenlerinin genliklerini azalttığı ve latenslerini artırdığı (Hamblin ve ark., 2004; Maby ve ark., 2004) tespit edilmiştir. Elektromanyetik radyasyonun OİP'ler üzerinde değişiklikler yaptığını tespit eden çalışmalar dikkate alındığında bir OİP bileşeni olan Uyumsuzluk Negativitesi (MMN)'nin de etkilenebileceği beklenilebilir.

Elektromanyetik radyasyonun MMN üzerine etkileri ile ilgili sadece birkaç yayın (Kwon ve ark., 2010) bulunmakta olup bu araştırmalar da insanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Aynı araştırmacı grubu tarafından yapılan çalışmalarda kısa süreli uygulanan EMR'nin insanlardan kaydedilen MMN'ler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında, 2100 MHz EMR'nin akut ve kronik uygulanmasından sonra sıçanlardan kaydedilen MMN bileşeni üzerinde oluşan değişiklikler karşılaştırılarak incelenmiştir. Uyumsuzluk Negativitesi'nin sıçanlardan kaydedilmesinin yanı sıra literatürde EMR'nin bu potansiyel üzerindeki etkilerini uygulanma süresine bağlı olarak inceleyen herhangi bir çalışmanın olmaması nedeniyle çalışmamız orijinal olup yeni ve kapsamlı bilgiler katmıştır.

Beyin dalgalarını incelemek amacıyla güç spektrumu, koherens ve faz kilitlenmesi analizleri, kullanılan en önemli matematiksel yöntemlerdir. Projemiz EMR'nin oluşturduğu değişikliklerin araştırılmasında biyokimyasal ve histolojik değişimlere paralel olarak beyin dinamiklerindeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla

planlanmıştır. Daha önceki çalışmalara bakıldığında EMR'nin OİP parametreleri üzerindeki etkilerini matematiksel yöntemlerle de inceleyen herhangi bir yayının olmaması, bu potansiyel kayıtlarını içeren projemizin bu yönden de orijinal olduğuna işaret etmektedir.

Merkezi sinir sisteminde eksitator aminoasitlerden olan glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılığı ile beyin gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır (du Bois ve ark., 2007). NMDA reseptör (NMDAR) antagonisti ile yapılan çalışmalarda, kronik olarak NMDAR blokajının yetişkin dönem duygusal davranışlar ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli olumsuz etkilerinin olduğu görülmüştür (Haberny ve ark., 2002; Brooks ve ark., 1997; Fredriksson ve ark., 2004). Bu çalışmalardan birinde şizofreni hastalarında MMN genliğinin azaldığı gözlenmiş, bunun nedeninin merkezi işitsel fonksiyonların etkilenmesine bağlı olarak NMDA reseptör eksikliği sonucu olduğu ileri sürülmüştür (Naatanen, 2003). Yukarıda özetlenen çalışmalarda MMN ile yakın ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle projemizde NMDAR'leri de incelenmiştir. Radyo-frekans radyasyonunun NMDAR'lerine etkisiyle ilgili yeterli sayıda çalışma (Duan ve ark., 2014; Manikonda ve ark., 2007; Mausset-Bonnefont ve ark., 2004) bulunmadığından etki mekanizması henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Ayrıca çalışmamızda  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit (AMPA) reseptörlerinin (AMPA) ekspresyonları da araştırılmıştır.

Dolayısıyla bu bilgiler ışığında projemizde sıçan beyninin temporal korteks ve frontal korteks bölgelerinde NMDAR'lerinin NR2A alt biriminin ve de AMPAR'lerinin GluR2 alt biriminin ekspresyonu belirlenerek akut ve kronik uygulanan 2100MHz EMR'nin bu reseptörler üzerindeki etkileri araştırılarak etki mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca NMDA ve AMPA reseptörleri alt birimleri ve MMN'de oluşacak değişiklikler arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

Santral sinir sisteminde, travma, genetik bozukluk, kimyasal hasar gibi durumlarda astrositler reaktif hale gelir ve astrogliosis ile cevap verirler. Astrogliosis aşırı glial fibriller asidik protein (GFAP) senteziyle karakterizedir (Eng ve ark., 2000). Sinirsel iletide önemli rol oynayan astrositlerin MMN oluşumunda da etkin olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda EMR'nin astrogliosis üzerindeki etkisini incelemek için GFAP ekspresyonu da belirlenmiştir.

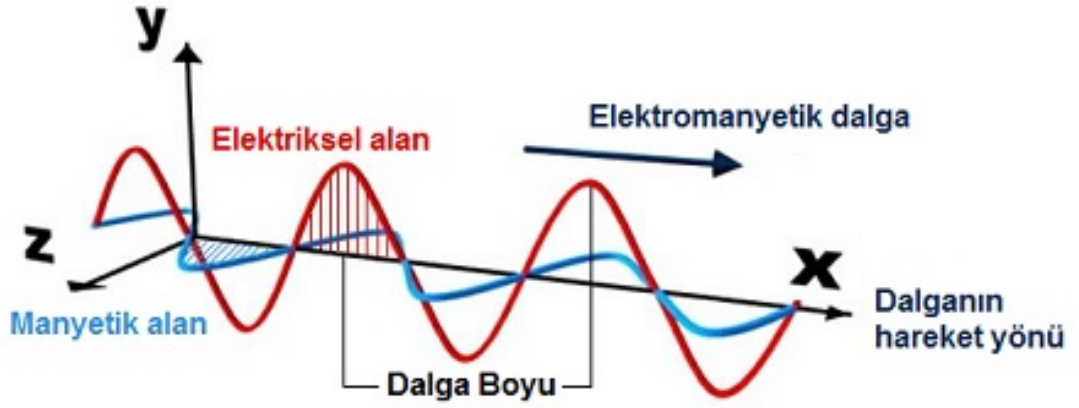
## 2. GENEL BİLGİLER

Globalleşme sürecinin bir parçası olarak ülkemizde de mobil iletişim cihazları; özellikle cep telefonları kullanımını yaygınlaştırmış, Uluslararası Mobil İletişim Sistemi (GSM) operatörlerinin kapsama alanlarını genişletmeleri ve abone sayısının artmasına bağlı olarak servis sundukları baz istasyonları sayısı ve yaygınlığı fazlalaşmıştır. Bunun sonucunda bu iletişim sistemlerinden kaynaklanan EMR'lerden daha çok insan etkilenmeye başlamıştır. Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu'nun (BTK) son verilerine göre ülkemizdeki GSM abone sayısı 72 milyonu aşmıştır ([https://www.btk.gov.tr/File/?path= ROOT/1/Documents/ Sayfalar/ Resmi\\_Istatistikler/2017\\_3.pdf](https://www.btk.gov.tr/File/?path=ROOT/1/Documents/Sayfalar/Resmi_Istatistikler/2017_3.pdf), Erişim tarihi: 26/02/2018). 1980'li yıllarda GSM operatörleri sadece 900 MHz EMR dalgaları ile yayın yapmakta iken, yıllar içinde insanların daha hızlı veri transferi beklentileri nedeniyle 1800 MHz EMR dalgaları kullanılmış ve günümüzde artık 2700 MHz EMR dalgaları da kullanılmaktadır.

### 2.1. Elektromanyetik Radyasyon

Radyasyon, enerjinin uzay ya da başka bir ortam üzerinden dalgalar ya da parçacıklar halinde yayılmasıdır. "Elektromanyetik radyasyon" terimi, enerjinin, birbirine ve enerji yayılım yönüne dik düzlemlerde değişen elektrik (E) ve manyetik (H) alanlar tarafından taşındığı dalga benzeri taşıma şeklini tanımlar.

Elektrik ve manyetik alan şiddetindeki değişimler sadece dalgaların kaynağına bağlıdır ve insan yapımı elektromanyetik radyasyon kaynaklarının çoğu, Şekil 1'de gösterildiği gibi zamana karşı sinüsoidal olarak değişen alan kuvvetlerine sahip dalgalar üretir. Saniyedeki çevirim sayısı frekans (f) olarak bilinir ve birimi Hertz'dir (Hz). Elektromanyetik dalgalar, boşlukta ışık hızında (c), vücut dokuları gibi dielektrik ortamlarda ise daha yavaş ilerlerler. Dalga boyu ( $\lambda$ ), bir dalgadaki ardışık tepeler arasındaki mesafedir (Şekil 1) ve  $\lambda = c / f$ ye göre frekansa bağlıdır (Vecchia P. ve ark., 2009)



**Şekil 2.1.** Elektromanyetik dalga yapısı

Elektromanyetizmanın temel denklemleri olan Maxwell denklemleri, zamanla değişen bir elektrik alanın zamanla değişen bir manyetik alan oluşturduğunu ve bunun tersinin de doğru olduğunu söyler. Bu nedenle, bu değişken alanlar "birbirine bağımlı" olarak tanımlanır ve birlikte, yayılan bir elektromanyetik dalga oluştururlar.

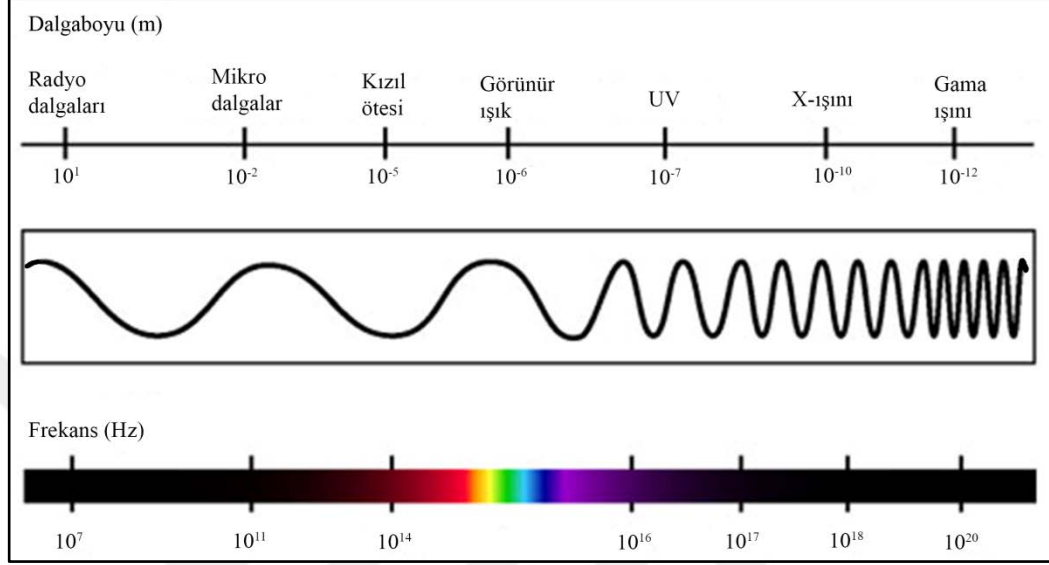
Elektromanyetik radyasyonu karakterize etmek için kullanılan miktarlar ve birimler Tablo 2.1'de listelenmiştir.

**Tablo 2.1.** Elektromanyetik radyasyonu tanımlamak için kullanılan kavramlar ve birimleri

Nicelik	Sembol	Birim	Sembol
İletkenlik	$\sigma$	Siemens/metre	S/m
Akım	I	Amper	A
Akım Yoğunluğu	J	Amper/metre kare	A/m <sup>2</sup>
Elektrik Alanı	E	Volt/metre	V/m
Frekans	f	Hertz	Hz
Magnetik Alan	H	Amper/metre	A/m
Özgül Soğurulma Oranı	SAR	Watt/kg	W/kg
Dalgaboyu	$\lambda$	Metre	m

### 2.1.1. Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik radyasyonun frekansı, madde ile etkileşime girme biçimini belirler. Elektromanyetik radyasyonun olası tüm frekans aralıklarını açıklayan elektromanyetik spektrum Şekil 2.2'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Elektromanyetik dalga spektrumu

Elektromanyetik spektrumun X ışınları ve  $\gamma$  (gama) ışınları gibi yüksek frekanslı dalgaları iyonize edici radyasyonlardır. Bunlar taşıdıkları yüksek enerjiyi dokuya aktararak dokudaki atomların iyonize olmalarına yol açarlar. Bunun sonucunda DNA, amino asit, lipid gibi pek çok biyolojik materyalin yapısı bozulur ve canlı sistemde çok ciddi hasarlar oluşabilir. Daha düşük frekanslı olan radyo dalgaları, mikro dalgalar, kızıl ötesi ışık, görünür ışık ve mor ötesi ışık daha düşük enerji taşırlar ve iyonize edici özelliği olmayan bu tip radyasyonlar canlı sistemde ısı ve ısı olmayan etkiler meydana getirirler. Dokuda absorbe edilen EMR enerjisinin etkisiyle dokudaki yüklü parçacıklar hareketlenir ve bunun sonucunda ısı etki ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu ısı, homeostasis gereği farklı mekanizmalarla dokudan uzaklaştırılır. Eğer normalden fazla ısı oluşursa bu biyolojik hasarlara sebep olabilir. Elektromanyetik radyasyonun bunun haricinde, yine taşıdığı enerji dolayısıyla dokuda meydana getirdiği ısı olmayan etkiler de söz konusudur. Bu etkileri ortaya çıkarmak için yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir.

Elektromanyetik radyasyon ve doku etkileşiminde dokuya transfer olan enerji miktarının bilinmesi gerekmektedir. Bunun için de radyasyona maruz kalan dokudaki

Özgül Soğurulma Oranının (SAR) belirlenmesi gerekir. Spesifik Soğurulma Oranı,  $\sigma E^2/\rho$  ile hesaplanır ve birimi **watt/kg**'dir. Burada  $\sigma$  dokunun iletkenlik sabiti,  $\rho$  dokunun yoğunluğu ve **E** elektrik alan şiddetidir. Dokunun elektriksel özellikleri belirlenerek ve maruz kalan bölgedeki elektrik alan ölçülerek SAR değeri hesaplanabilir. Spesifik Soğurulma Oranı değerinin seviyesine bağlı olarak da EMR' nin biyolojik etkileri ortaya çıkar.

Elektromanyetik spektrumda radyo-frekans (RF), elektromanyetik radyasyonun 30 kHz'den 300 GHz'e kadar olan kısmıdır ve bu da 10 km ile 1 mm aralığında dalga boylarına karşılık gelmektedir. Radyo-frekans aralığındaki elektromanyetik alanlar iletişim amacıyla radyo dalgaları olarak kolayca kullanılabilir. Uluslararası Telekomünikasyon Birliği (ITU), frekanslarına göre radyo dalgaları için bir sınıflandırma geliştirmiştir: Çok düşük frekans (VLF); düşük frekans (LF); orta frekans (MF); yüksek frekans (HF); çok yüksek frekans (VHF); ultra-yüksek frekans (UHF); süper yüksek frekans (SHF); ve son derece yüksek frekans (EHF) olmak üzere tanımlanmışlardır (ITU, 2008).

300 MHz ile 300 GHz frekansları arasındaki radyo dalgaları, mikrodalgalar olarak adlandırılmaktadır. 300 MHz'de foton enerjisi yaklaşık 1  $\mu$ eV (mikro elektron volt)'dir.

### **2.1.2. Elektromanyetik Radyasyona Maruz Kalma**

Spektrumun 30 kHz ile 300 GHz bölgesindeki RF alanları çeşitli kaynaklardan ortaya çıkmaktadır. İnsanın maruz kaldığı en güçlü alanlar; indüksiyonlu ısıtma (malzemelerin ve pişirme ocaklarının endüstriyel ısıtması dahil), nesnelerin ve cihazların uzaktan algılanması (hırsızlık önleme cihazları, radar), telekomünikasyon (radyo, televizyon, cep telefonları, kablosuz ağlar), tıbbi tanı ve tedavi (manyetik rezonans görüntüleme (MRI), hipertermi) gibi alanlarda kullanılan cihazlar yoluyla olmaktadır. Floresan aydınlatma, elektronik devreler, işlemciler ve motorlar için kullanılan elektrikli dengeleyicilerle ilgili olanlar gibi istenmeden üretilen alanlar da bulunmaktadır.

Elektromanyetik radyasyon insan vücuduyla etkileşerek vücut dokuları içerisinde Elektromanyetik alanlar ve akımlar oluşturmaktadır. Elektrik ve manyetik alan bileşenleri için farklı bir etkileşim mekanizması bulunmaktadır. Genel olarak, her iki

nicelik, insan maruziyetini tamamen karakterize edecek şekilde belirlenmelidir. Etkileşim, insan vücudunun boyutlarına kıyasla dalga boyunun büyüklüğüne bağlıdır ve bu nedenle dozimetrik etkileşimler genellikle üç farklı frekans aralığında; 30 kHz - 10 MHz (vücut dalga boyundan daha büyük), 10 MHz - 10 GHz (vücut ölçüleri dalga boyuna yakın) ve 10 GHz ila 300 GHz (vücut ölçüleri dalga boyundan çok daha büyük) olmak üzere ele alınır (IARC, 2011).

### **2.1.3. Hücresel (Cep Telefonu) Şebekeler**

Vericiden 100 km veya daha fazla uzakta geniş alanların kapsanması gereken yayınlarda yüksek güçlü vericiler kullanılmaktadır. Bunlardan farklı olarak, hücresel şebekelerde, baz istasyonları olarak bilinen ve kapsamanın sağlanacağı bir alana dağılmış çok sayıda düşük güçlü vericilerden faydalanılmaktadır. Bunun nedeni, hücresel şebekelerde iletişimin iki yönlü olması (her iki taraflı bağlantı), her kullanıcı için hem uplink (telefondan baz istasyonuna) hem de downlink (baz istasyonundan telefona) için kendi özel iletişim kanallarını gerektirmesidir. Her bir baz istasyonunun, aynı anda hizmet edebileceği çağruların sayısı bakımından sınırlı kapasitesi vardır. Bu yüzden vericiler kalabalık kullanıcıların bulunduğu yerlerde birbirine daha yakın olmalıdır. Örneğin, vericiler seyrek nüfuslu bölgelerde yaklaşık 10 km uzaklıkta, ancak şehir merkezlerinde 100 m veya daha az mesafede olabilir.

Cep telefonu teknolojisindeki gelişmeler genel olarak dört farklı kuşağa göre kategorize edilmiştir (Tablo 2.2). İlk nesil şebekeler (1G-800-900MHz), 1980'lerin ortalarında kullanılmaya başlanmıştır ve Kuzey Amerika'da "Advanced Mobile Phone System" (AMPS), Avrupa'nın birçok bölgesinde "Total Access Communication Systems" (TACS), Japonya' da "Nippon Telegraph and Telephone" (NTT) olarak tanımlanmıştır. Analog iletişim teknolojisine dayanan bu sistemler ses iletişim servisleri yeni nesil teknolojiye geçtikçe, 2000 yılı civarında kapanmıştır (Vecchia P. ve ark., 2009).

**Tablo 2.2.** Farklı cep telefonu sistemleri tarafından kullanılan frekans bandları (Vecchia P. ve ark., 2009)

Nesil	Tarih	Bölge	Sistem	Cep Telefonu Frekansı (MHz)
1G	1981	İskandinav ülkeleri	NMT450	453,5-457,5
	1986		NMT900	890-915
	1985	Avrupa	TACS/ETACS	872-915
	1989	Japonya	JTACS/NTACS	898-925
	1985	Almanya	NET-C	451,3-455,7
	1985	USA-Kanada	AMPS	824-849
	1985		N-AMPS	824-849
	1987	Japonya	NTT	925-940
2G	1992	USA-Kanada	TDMA800	824-849
	1998		TDMA1900	1850-1910
	1992	Avrupa	GSM900	890-915
	1993		GSM1800	1710-1785
	2001	USA-Kanada	GSM1900	1850-1910
	1993	Japonya	PDC800	940-956
	1994		PDC1500	1429-1465
	1998	USA-Kanada	CDMA800	824-849
	1997		CDMA1900	1850-1910
3G	2001	Dünya	IMT2000(W-CDMA)	1920-1980
4G		Dünya	LTE	Pekçok olası frekans

İkinci nesil şebekeler (2G-900-1800MHz) 1990'ların başlarında kurulmuştur. Bu şebekelerde dijital teknoloji ve spektral etkinliği artırmak için ses kodlama kullanılmıştır. Çoğu sistem kendi frekans kanallarında "Time-Division Multiple Access" (TDMA) ile çalışmıştır. Avrupa'daki "Global System for Mobile" (GSM), Japonya'da "Personal Digital Cellular" (PDC) ve Kuzey Amerika'da hem "Personal Communication Systems" (PCS) hem de "Dijital-AMPS" (D-AMPS, "TDMA" olarak da bilinir) sistemlerini kapsamaktadır. Diğer Kuzey-Amerikan sistemleri "Code-Division Multiple Access" (CDMA) kullanmaktadır. 2G sistemleri bazı temel veri servislerini içerecek şekilde genişletilmiştir, ancak gelişmiş veri servislerine sahip daha sonraki sistemler genelde 2.5G olarak adlandırılmıştır (Vecchia P ve ark., 2009).



Kapsamlı veri servisleri ile üçüncü nesil cep telefonları (3G-1900-2100MHz), 2000'lerin başında kullanıma girmiştir. Bu telefonlar, günümüzün "akıllı telefonları" haline gelmiştir. Ayrıca 3G sistemi 2G şebekeleri ile geriye dönük olarak uyumlu çalışmaktadır ve 2G veya 3G şebeke kapsama alanına ve operatörlerin çağrışı nasıl yönettiklerine bağılı olarak herhangi bir zamanda kullanılabilir. Bunlara ek olarak bu sistemler CDMA radyo erişim yöntemlerini kullanmaktadır (Vecchia P ve ark., 2009).

Artan veri servisleri taleplerini karşılamak için teknolojinin dördüncü nesilleri (4G-pek çok olası frekans) kullanıma sunulmaya başlanmıştır. "Long-term Evolution" (LTE) olarak bilinen bazı sistemler "Orthogonal Frequency-division Multiplexing" (OFDM)'e diğerleri, "Worldwide Interoperability for Microwave Access" (WiMax)'e dayalı çalışmaktadır. 3G hizmetlerinde olduğu gibi, bu teknoloji de diğer servisler üzerine kurulmuştur ve telefonlar çoklu erişim modlarını (4G, 3G ve 2G) desteklemektedirler (Buddhikot ve ark., 2009).

Mobil iletişim teknolojisinde kullanılan mikrodalgalar, radyo dalgalarının en kısa dalga boylu olanlarıdır ve iyonize edici olmayan yani maddelerin kimyasal yapısını bozacak kadar enerjileri bulunmayan elektromanyetik dalgalardır (Appleton ve McCrossan, 1972). Radyo-frekans radyasyon (RFR) cep telefonlarından başka televizyon yayıncılığı, mikrodalga fırınlar, kablosuz internet gibi günlük yaşamımızda iç içe olduğumuz pek çok yerde kullanılmaktadır (Appleton ve McCrossan, 1972). Bu cihazlar, insan hayatına kolaylıklar sağlamanın yanında birtakım tehlikeli etkileri de beraberinde getirmiştir. Bu etkilerin bir kısmı birçok kişi tarafından bilinmeyen ve etkisini uzun süreli kullanımın sonunda gösteren EMR'ye bağılı zararlı etkilerdir.

Elektromanyetik dalgaların birçok etkileri söz konusudur. Bu etkilerden bazıları şöyle sıralanabilir:

1. Oksidatif hasar
2. Beyin aktivitesine etkisi
3. Glutamat üzerine etkisi
4. Astrositler üzerine etkisi

## 2.2. Elektromanyetik Radyasyon ve Oksidatif Hasar

Elektromanyetik radyasyonun en önemli etkisi serbest radikalleri artırarak lipid peroksidasyona ve protein oksidasyonuna yol açmasıdır. Bu etkilere paralel olarak antioksidanları da azalttığı tespit edilmiştir (Dasdag S. ve ark. 2012; Sokolovic ve ark., 2008). Vücudumuzdaki önemli antioksidanlar Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.** Önemli antioksidanlar ve fonksiyonları

Antioksidan	Fonksiyon
Süperoksit Dismutaz (SOD)	$O_2^{-1}$ in $H_2O_2$ ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizler
Katalaz (CAT)	$H_2O_2$ ’ yi su ve oksijene dönüştürür
Glutasyon Peroksidaz (GPx)	$H_2O_2$ ve lipid peroksitlerin indirgenmesini katalize eder
Glutasyon (GSH)	Hücre içini korur, inflamasyonu azaltır, ilaçları detoksifiye eder, GPx reaksiyonunda elektron donörüdür

Cep telefonlarının beyin ve diğer dokulardaki lipid peroksidatif etkilerini ortaya koymak için, farklı şiddet, frekans, modülasyon ve sürelerde radyasyona maruz kalan insanlarda ve deney hayvanlarında birçok çalışma yapılmıştır (Aboul Ezz ve ark., 2013; Ilhan ve ark., 2004; Koçlu ve ark., 2006; Özgüner ve ark., 2005; Sokolovic ve ark., 2008; Xu ve ark., 2010). Zira memeli hücre membranları, peroksidatif hasara karşı çok duyarlı olan çok miktarda çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içerir. Zincir reaksiyonu olarak gelişen bu yağ asitlerinin peroksidasyonu, hücresel hasarın en önemli nedenidir.

Yağ asidi ile birleşen radikal, bir dizi reaksiyon başlatır. İlk olarak, lipid peroksit radikali ( $ROO\bullet$ ), yağ asiti radikalinin oksijen ile birleşmesinden sonra oluşur. Lipid peroksit radikalleri, yağ asiti yan zincirleri ile etkileşime girdiklerinde hidroperoksitleri oluştururlar. Bazı metal iyonlarının katkısıyla bu peroksit türleri reaksiyona girer ve sonuçta parçalanma ürünleri olarak etan, pentan ve malondialdehit oluşur.

Sonuç olarak lipid peroksidasyon,

A. Radikallerin enzimlere ve hücresel elemanlara etkisi

B. Aldehitlerin sitotoksik etkisi

gibi basamaklarda etkili olur.

Daha önceki 900 MHz ile ilgili çalışmalara göz atıldığında, oksidatif stresin ilk göstergesinin proteinlerin modifikasyonu sonucu artan protein karbonil değerlerinin olduğu gözlenmiştir (Dasdag ve ark., 2012; Deshmukh ve ark., 2013; Sokolovic ve ark., 2008). Ayrıca sıçanların 40 ve 60 gün boyunca günde 4 saat cep telefonuna (bütün vücut ortalama SAR değeri 0,043–0,135 W/kg) maruz bırakılması sonucu beyin dokusunda ksantin oksidaz (XO) aktivitesi ve lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit (MDA) seviyelerinin arttığı ve CAT aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (Sokolovic ve ark., 2008). Diğer çalışmalarda da 900 MHz RFR'nin beyinde MDA, XO ve nitrik oksit (NO) düzeylerini artırdığı, SOD ve GPx aktivitelerini azalttığı (Ilhan ve ark., 2004), sıçan miyokardiyal dokuda MDA ve NO seviyelerini artırdığı, SOD, CAT ve GPx aktivitelerini azalttığı (Ozguner ve ark., 2005) izlenmiştir. Bunlara ek olarak, 1800 MHz ile alakalı araştırmalarda da 0,4W/kg SAR değerindeki RFR'nin 3 hafta boyunca günde 1 saat uygulanmasıyla sıçan beyinde protein karbonil ve serum NO değerlerinin arttığı (Avcı ve ark., 2012), 0,38W/kg SAR değerinde RFR'nin de 7 gün boyunca günde 10 dak ve 20 dak uygulanmasıyla kobay karaciğerinde oksidatif hasarı indüklediği ve antioksidan enzimlerin aktivitelerini değiştirdiği gösterilmiştir (Ozgur ve ark., 2010). Bütün bu çalışmalarda RFR'nin oluşturduğu zararlı değişikliklerde peroksidatif etkisinin tetikleyici rolünün olması ve öneminin vurgulanması antioksidanların faydalı olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. Nitekim, 900 MHz ve 2450 MHz RFR'nin (Imge ve ark., 2010; Naziroglu ve ark., 2012; Naziroglu ve Gumral, 2009) yer aldığı çalışmalarda kullanılan bazı vitaminlerin RFR'nin oluşturduğu oksidasyonu ve apoptozu önlemesi bu tip radyasyonun zararlı etkileri için antioksidanların koruyucu olarak kullanılabileceğini teyit etmiştir. Bütün bu bulgulara karşın 20 gün boyunca günde 40 dakika 3G cep telefonu kullanımının sıçan beyindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile kolin, kreatinin, N-asetilaspartat, CAT, GPx enzim aktiviteleri ve apoptozis değerlendirilmiş ve kısa süreli cep telefonu kullanımının sıçan beyinde zararlı etkisinin olmadığı saptanmıştır (Dogan ve ark., 2012). Ayrıca

10 ay boyunca haftada 7 gün (2 sa/gün, SAR 0.17-0,58 W/kg) 900 MHz RFR uygulanan sıçan beyinde apoptozun azaldığı, CAT ve total antioksidan kapasitenin arttığı bulunmuştur (Dasdag S. ve ark., 2009). Literatürdeki RFR ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde RFR'nin oksidan strese sebep olduğunu, etkisi olmadığını ya da azalttığını öne süren çalışmalar görülmüştür (Sokolovic ve ark., 2008; . Dogan ve ark., 2012; Dasdag S. ve ark., 2009)

### **2.3. Radyo-Frekans Radyasyonun Beyin Aktivitesine Etkisi**

Cep telefonlarından yayılan RFR'nin beyin elektriksel aktivitesinde de değişiklikler oluşturduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (Bak ve ark., 2010; Croft ve ark., 2008; Croft ve ark., 2010; Huber ve ark., 2002). Bunlardan birinde 895 MHz frekanslı RFR'nin EEG alfa dalga gücünde azalmaya neden olduğu (Croft ve ark., 2008), diğer bir çalışmada 2G cep telefonlarından yayınlanan radyasyonun EEG alfa gücünü artırırken, 3G cep telefonlarının hiçbir etkiye sahip olmadığı (Croft ve ark., 2010), başka bir çalışmada da hem 2G hem de 3G radyasyonun EEG alfa gücünü değiştirdiği belirtilmiştir (Leung ve ark., 2011). Olaya ilişkili potansiyeller ile ilgili araştırmalarda ise 2G'nin P50 OİP genliğini artırdığını (Papageorgiou ve ark., 2006), N100 ve kognisyonun göstergesi olarak kabul edilen P300 bileşenlerinin genliklerini azalttığı ve latenslerini artırdığı (Hamblin ve ark., 2004; Maby ve ark., 2004) tespit edilmiştir. Bu verilere karşın Hamblin ve ark. 2006'da aynı frekans ve sürede RFR kullandıkları fakat daha fazla ve daha geniş yaş aralığında insanın katıldığı ikinci bir çalışmada OİP'lerle ilgili daha önceki bulgularını bulamamışlardır (Hamblin ve ark., 2006). Ayrıca diğer yayınlarda da kısa süreli 900 MHz RFR (SAR değeri 1W/kg) maruziyetinin P300 ve görsel uyarılma potansiyel (VEP)'lerini etkilemediği (Bak ve ark., 2010) ve 3G radyasyonunun OİP'nin genlik ve latensleri üzerinde hiçbir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (Trunk ve ark., 2014). Radyo-frekans radyasyonun beyin potansiyelleri üzerindeki etkilerinin birçok çalışmada farklı çıkması kullanılan RFR'nin frekansına, SAR değerine ve uygulama süresine bağlı olabilir.

#### **2.3.1. Elektroensefalografi**

Elektroensefalografi serebral korteksin anlık elektriksel aktivitesini gösterebilen, zamansal çözünürlüğü yüksek (milli saniyeler düzeyinde) girişimsel olmayan bir yöntemdir (Rampil, 1998).

Beynin herhangi bir uyarandan olmaksızın oluşan elektriksel aktivitesi ilk kez Richard Caton tarafından 1875 yılında maymunlardan ve tavşanlardan kaydedilmiştir. Hans Berger 1929 yılında ilk defa insandan EEG kaydı gerçekleştirmiştir (Rampil, 1998).

Elektroensefalografi günümüzde hem klinik amaçlı hem de sinirbilim araştırmalarında kullanılmaktadır. Klinikte, en çok epilepsi tanısı ve takibinde, çocuklarda frekans analizleri ile beyin gelişiminin izlenmesinde, komada ve beyin ölümü tanısında kullanılmakta olup, sinirbilim araştırmalarında da beynin dinamik yanıtlarını ölçmek için kullanılmaktadır (Pehlivan, 2013).

Elektroensefalografi belirli bir yerleştirme sistemine göre küçük elektrotların EEG pastasıyla saçlı deriye yerleştirilmesi ile kaydedilmektedir. Elektrot yerleştirilmesinde genellikle uluslararası 10-20 sistemi kullanılmaktadır (Jasper, 1958). Elektrotların yerleşim bölgeleri harf ve rakamlarla belirtilir. Elektrot bölgeleri için F (frontal), C (santral), T (temporal), P (pariyetal), O (oksipital) harfleri kullanılmaktadır. Bu harflerle birlikte kullanılan tek rakamlar sol bölgeleri, çift rakamlar sağ bölgeleri ve z ile isimlendirilen elektrotlar ise merkezi hattaki elektrotları belirtirler. EEG elektrotları bir EEG kayıt cihazına bağlıdır. Dijital EEG kayıt cihazı bir bilgisayara bağlanarak beyin dalgaları Unipolar ve Bipolar olmak üzere iki şekilde kaydedilebilir. Unipolar kayıta, seçilen bir elektrot bölgesinin uzak bir referans noktasına göre potansiyel değişimleri kaydedilir. Bu referans noktası da genellikle sol kulak memesi seçilir. Bundan dolayı Unipolar kayıtlar elektrot altındaki yerel aktiviteye ilaveten uzak bölgelerin potansiyel değişimlerini de içerir. Bipolar kayıta ise birbirine yakın aktif iki elektrot çifti arasındaki potansiyel değişimleri ölçülür. Bundan dolayı yerel beyin aktivitesi hakkında bipolar kayıtlar unipolar kayıtlara göre daha doğru bilgi verirler (Niedermeyer ve Lopes Da Silva, 1999).

Elektroensefalografi sinyalleri frekans ve genliklerine göre değerlendirilirler. Beynin aktivite durumuna göre frekans 0,5-70 Hz ve genlik ise 5-400  $\mu$ V arasında değişir. Beynin aktivite seviyesi yükseldikçe EEG sinyallerinin frekansı artar, buna karşın genliği küçülür. Bu nedenle EEG sinyallerinde frekans-genlik büyüklükleri ters orantılı olarak değişmektedir (Pehlivan, 2013). Elektroensefalografi sinyalleri birçok farklı frekans bileşenleri içerse de, belli frekans aralıklarında belli bir karakteristiği

olan EEG sinyalleri gözlenmiştir. Bu durum EEG sinyallerinin belirli frekans bant aralıklarında sınıflandırılmasına sebep olmuştur.

**Delta dalgaları:** Frekansları 0,5-4 Hz ve genlikleri ise 20-400  $\mu$ V arasında değişen dalgalarıdır. Derin uyku ve genel anestezi durum gibi beynin çok düşük aktivite gösterdiği durumlarda ve bebeklerde gözlenir (Pehlivan, 2013).

**Teta dalgaları:** Frekansları 4-8 Hz ve genlikleri ise 5-100  $\mu$ V arasında değişen dalgalarıdır. Özellikle 13 yaşın altında ve uyuyan çocuklarda pariyetal ve temporal bölgede ortaya çıkar. Yetişkin bireylerde rüyalı uyku, orta derinlikte anestezi durum gibi beynin düşük aktivite durumlarında ve ayrıca birey stres altındayken karşılaşılmaktadır (Pehlivan, 2013).

**Alfa dalgaları:** Frekansları 8-13 Hz ve genlikleri ise 2-10  $\mu$ V arasında değişen dalgalarıdır. Dalga şekli sinüzoidal biçime en yakın olan dalgalarıdır. Alfa dalgaları normal yetişkinlerde uyanık, fiziksel ve zihinsel olarak tam dinlenimde, gerilimsiz ve beyin aktivitesinin yoğun olmadığı durumlarda kendiliğinden oluşur. Bu dalgalar, gözler kapalı iken oksipital bölgeden alınan kayıtlarda belirgin bir şekilde gözlenir (Pehlivan, 2013).

**Beta dalgaları:** Frekansları 13 Hz'den büyük ve genlikleri ise 1-5  $\mu$ V arasında değişen dalgalarıdır. Beynin aktivite düzeyinin yükseldiği sıralarda gözlenir. İnsanda odaklanmış dikkat, zihinsel iş, duyuşsal enformasyon işleme ve uykunun hızlı göz hareketleri evrelerinde görülür. Bu durum saçlı derinin pariyetal ve frontal bölgelerinde belirgin olarak kaydedilebilir (Pehlivan, 2013).

**Gama dalgaları:** Frekansları 25 Hz'den büyük genlikleri 2  $\mu$ V'den küçük olan EEG dalgalarıdır. Gama dalgaları klinik analizlerden çok araştırma faaliyetlerinde değerlendirilir. Problem çözme ve aşırı konsantrasyon gibi beyinsel faaliyetlerde ortaya çıkan gama dalgaları beynin santral lobunda daha baskın olarak görülür (Basar ve ark., 2000).

### 2.3.2. Olaya İlişkin Potansiyeller

Olaya ilişkin potansiyeller, belirli bir olay ile zamansal ilişki içinde ortaya çıkan elektriksel beyin yanıtlarının EEG sinyali olarak ölçülmesine dayanır. Bu teknik, milisaniyelik bir hassasiyetle beyindeki elektriksel aktiviteyi kaydedebilir

(Gaudreault ve ark., 2013). Dolayısıyla, EEG'nin özel bir formu olan OİP'ler bazı duyuşsal ve/veya bilişsel olaylarla zamansal ilişki gösteren voltaj dalgalanmaları ile karakterizedir. Başka bir deyişle, OİP'ler, belirli uyaranlara tepki olarak beyindeki nöral ağlarda üretilen çok küçük voltajlardır (Blackwood ve Muir, 1990). Bu potansiyellerin bireylerin yeni uyarı tespiti ve sorumlu kompleks nöronal ağların aktivitesini yansıttığına inanılmaktadır (Bares, 2011).

Olaya ilişkin potansiyel, beyinde olaya ilişkin ortaya çıkan elektriksel aktivite ile spontan EEG aktivitesinin birleşiminden oluşur. Kaydedilen OİP'deki hangi dalgaların uyarım sonucu oluştuğunu anlamak çok zor olduğu için, EEG' nin temizlenmesi ve yalnızca olaya ilişkin yanıt potansiyellerinin ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bunun için kaydedilen EEG sinyali üzerinde klasik ortalama işlemin yapılması gerekmektedir. Ortalama işleminde ard arda kaydedilip, epoklara ayrılan sinyaller üst üste eklenir ve bunların zamansal ortalaması alınır. Zamansal ortalama alınmasıyla birlikte beynin spontan aktivitesine bağlı rasgele oluşun EEG sinyalleri birbirini yok eder ve geriye olaya ilişkin ortaya çıkan EEG sinyalleri kalır (Duncan ve ark., 2009; Key ve ark., 2005).

Olaya ilişkin potansiyellerde duyuşsal algılama veya bilişsel işlemin süreçlerini oluşturmak üzere değişik şekillerde tasarlanabilen Oddball paradigması kullanılmaktadır (Basar-Eroglu ve Demiralp, 2001). Oddball paradigması, ardışık uygulanan bir uyarım serisinde standart uyaranlar içerisine belirli oranlarda rastgele serpiştirilmiş hedef uyaranlar içerir (Naatanen ve Alho, 1995). Kayıt genelde bir uyarım verilmeden yaklaşık 100 ms önce başlar ve uyarım sona erdikten sonra 500 ila 2000 ms daha devam eder.

Olaya ilişkin potansiyellerde elektrot konumları genel olarak 10-20 sistemine göre tanımlanmaktadır. Bu sistemde bir elektrotun yeri, beynin belli bölümlerine (frontal, santral, temporal, parietal ve oksipital) yakınlığı ve lateral düzlemindeki konumu ile (sol için tek sayılar, orta çizgi için z simgesi ve sağ için çift sayılar) belirlenir. Örneğin, Pz, pariyetal lobun üzerinde bir orta hat elektrot yeri tanımlarken, F3 sol bir frontal bölge tanımlar. Bu elektrot isimlendirmeleri belirli beyin bölgelerini belirtmekle birlikte, belirli bir kafa derisi bölgesinden kaydedilen aktivitenin, sadece o bölgeye çok yakın olan beyin bölgelerinin aktivitesinden kaynaklanmayabileceğine dikkat etmek önemlidir. Bunun nedeni, beynin bir hacim iletken görevi görmesi, yani

bir alanda üretilen elektriksel aktivitenin uzaktaki yerlerde algılanabilmesi anlamına gelmesidir.

Olaya ilişkin potansiyel bileşenleri, oluşum koşulları, polarite (pozitiflik veya negatiflik), zamanlama (latens) ve kafa derisi konumu (Kamarajan ve Porjesz, 2012) temel alınarak tanımlanıp, yorumlanmaktadır. Genlik (bir OİP bileşeninin mikrovolt olarak tepeden tepeye büyüklüğü) bir uyarı veya olayı işlemek için mevcut nöron sayısı ile (Rugg ve Coles, 1996) ilişkili iken, latens (OİP olgusunun oluşma zamanı) nöronal işlem süresini yansıtmaktadır. Genel olarak, kısaltmalarda 'P' harfi pozitif dalgaları, buna karşılık 'N' harfi negatif dalgaları göstermektedir. Sayılar, latensi (milisaniye (örn; P300) cinsinden) veya bileşenin dalga formundaki konumunu (P1, N1, P2, N2 gibi) gösterir. Olaya ilişkin potansiyellerin erken bileşenleri (100 ms'den az) duyuşsal algılamayı gösterirken daha sonraki bileşenleri (100 ms'den fazla), seçici dikkat, semantik anlama gibi daha yüksek bilişsel işlemleri gösterir (Duncan ve ark., 2009). Periferal bir uyarı kullanılarak oluşturulan OİP'ler genellikle uyarının cinsine göre görsel, işitsel ya da somatosensoriyal OİP'ler olarak isimlendirilirler. Sıklıkla çalışılan OİP bileşenleri arasında P1, N1, P2, N2, P3 (P300), N4 (N400), MMN, koşullu negatif varyasyon (CNV) ve "Bereitschafts Potansiyel" (BP-hazır olma potansiyeli) bulunmaktadır.

### **2.3.3. Uyumsuzluk Negativitesi**

Radyo rekans radyasyonun OİP'ler üzerinde de değişiklikler yaptığını tespit eden bazı çalışmalar dikkate alındığında bir OİP bileşeni olan MMN'nin de etkilenebileceği beklenilebilir. Ancak RFR ve MMN ile ilgili sadece bir kaç yayın (Kwon ve ark., 2010; Kwon ve ark., 2009) bulunmakta olup bu araştırmalar da insanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Aynı araştırmacı grubu tarafından yapılan çalışmalarda kısa süreli uygulanan RFR'nin insanlardan kaydedilen MMN'ler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu bulguya göre kısa süreli RFR maruziyetinin bu potansiyel üzerinde değişiklikler oluşturmadığı ancak uzun süreli uygulanması durumunda insanlarda etkilerinin olabileceği kanısına varılmıştır.

Akustik çevredeki küçük değişiklikler MMN'de görülebilen otomatik bir işitsel değişim algılama mekanizması ile algılanır. Yinelenen olayların (standartlar) içine gömülü, nadir (deviant) bir olayın deneklere uygulanması, EEG ve magneto-ansfalografi (MEG) gibi elektrofizyolojik tekniklerle non-invaziv olarak



kaydedilebilen uyarılmış bir aktivite ortaya çıkarır. Uyumsuzluk Negativitesi, nadir olaya verilen yanıtın standart olaya verilen yanıtın çıkarılmasıyla elde edilen dalga formunun negatif bileşenidir. Bu dalga, ani uyarı değişiklikleri ile yaklaşık 100-250 ms'de kafatasının temporal ve frontal bölgelerinde ortaya çıkar (Sams ve ark., 1985). Otomatik doğası göz önüne alındığında, MMN işitmede dikkat öncesi bilişsel işlemlerle ilişkilendirilebilir ve bu nedenle işitsel kortekste “primitif zeka” yı yansıttığı öne sürülmüştür (Näätänen ve ark., 2001).

### **Duyusal Hafıza Teorisi**

Uyumsuzluk Negativitesi, dikkat öncesi duyusal hafıza mekanizması tarafından yönetilen otomatik değişim algılamının bir göstergesi olarak kabul edilebilir (Tiitinen ve ark. 1994). Bu dalga, şimdiki uyarının önceki uyarılardan farkı veya uyumsuzluğundan kaynaklanır. Näätänen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, MMN'nin şimdiki işitsel uyarı ile önceki seslerin hafıza izi arasındaki bir karşılaştırmadan kaynaklandığını ileri sürülmüştür (Näätänen ve ark., 1992). Bu teori ile uyumlu olarak, başka bilim insanları (Winkler ve ark., 1996; Näätänen ve Winkler, 1999; Sussman ve Winkler, 2001), MMN'nin, işitsel uyarının tahmin edilen uyarı ile uyuşmadığı zaman ortaya çıkan değişimleri yansıtabileceğini söylemişlerdir. Buna, model yeniden ayarlanması hipotezi (*model-adjustment hypothesis*) denir. Model Yeniden Ayarlanması Hipotezi bağlamında MMN, öğrenilmiş bir düzenlilikten sapmanın neden olduğu hata tespiti için bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu hipoteze göre, MMN beklenmedik bir uyarın değişimine bir cevaptır. Ayrıca bu hipotez, temporal kortekslerde değişiklik tespit sisteminin yukarıdan aşağıya düzenlenmesinde prefrontal korteksin rolüne ilişkin kanıt sağlayan Escera ve ark. (2003) tarafından desteklenmiştir.

Näätänen'in modelinin ışığında, MMN' yi oluşturan altta yatan iki işlevsel sürecin, duyusal hafıza mekanizması ve otomatik dikkat-değişim işlemi olduğu ifade edilmiştir. Duyusal hafıza mekanizmasının temporal jeneratörler ve otomatik dikkat-değişim işleminin frontal jeneratörler ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Giard ve ark, 1990). Prefrontal jeneratörlerin rolü, prefrontal lezyonları olan hastalarda, temporal MMN genliklerinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar ile desteklenmiştir (Alain ve ark. 1998). Dahası, temporal ve frontal MMN kaynaklarının ayrı zamansal dinamiklere sahip oldukları (Rinne ve ark., 2000) fakat birbirleriyle etkileşime

girdikleri gösterilmiştir (Jemel ve ark., 2002). Uyumsuzluk Negativitesi jeneratörleri temporal kortekste bilateral olarak bulunur (Hari ve ark., 1984; Giard ve ark., 1990; Alho, 1995).

### **Adaptasyon Hipotezi**

Yakın tarihli bir çalışma (Jääskeläinen ve ark., 2004), MMN'nin temporal-frontal korteks ağı tarafından üretildiği ortak görüşü yerine MMN'nin işitsel korteks seviyesinde lokal nöronal adaptasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu çalışmada N1 yanıtının gecikmesinin ve zayıflamasının bu negatif sapmaya neden olduğu söylenmiştir. N1 yanıtı, uyarının başlangıcından yaklaşık 100 ms sonra pik yapan negatif bileşen olup, primer işitsel korteks düzeyinde erken işitme işlemleriyle ilişkilendirilmiştir. Standart seslerle ortaya çıkan N1 yanıtının önceki işitsel olaylara olan benzerliğinin bir sonucu olarak geciktirildiğini ve zayıfladığını ileri sürmüşlerdir ve bu da işitsel korteks nöronlarının kısa süreli adaptasyonunu yansıtmaktadır. Sonuç olarak, bazı çalışmalarda MMN'nin N1 ile çakıştığı ifade edilse de gözlemlenen yanıtın N1 dalgasından farklı bir bileşen olarak yorumlanabileceği iddia edilmiştir. Bununla birlikte, adaptasyon hipotezi ile uyumlu olmayan bazı ampirik gözlemler vardır (Näätänen ve ark., 2005, Jääskeläinen ve ark., 2004). Bunlardan birisi, adaptasyon bir N1 yanıtı yokluğunda, örneğin uykuda (Atienza ve Cantero, 2001) veya beklenmedik bir şekilde bir uyarı atlandığında MMN'nin neden ortaya çıkabileceğini açıklayamamaktadır (Yabe ve ark., 1997). Başka kanıt ise, ses tonu yoğunluğundaki nadir azalışların da bir MMN oluşturmasıdır (Näätänen ve ark., 1989). Azaltılmış bir uyarı yoğunluğu (veya ardı ardına uyarıda bir uyarının atılması) ile oluşan MMN'nin tek başına adaptasyon mekanizması ile açıklanması zordur. Bu bulgular ışığında adaptasyon mekanizmasının MMN oluşumuna katıldığı fakat MMN yanıtının oluşumunu tek başına açıklayamadığı söylenebilir.

### **Tahmine Dayalı Kodlama**

Tahmine dayalı kodlama (predictive coding veya beyindeki hiyerarşik çıkarım), algılamanın, çevreden gelen duyuşsal bilgiler ile bu duyuşsal bilgiye neyin sebep olduğuna dayanan tahminlerimizin entegrasyonundan kaynaklanmaktadır. Tahmin hatasının, uyarının olası sebebini tahmin etmek için kortikal seviyeler arasında tekrar eden etkileşimler yoluyla minimize edildiği düşünülmektedir (Friston, 2003, 2005).

Model yeniden ayarlanması hipotezi MMN'yi, öğrenilmiş bir düzenlilikten sapmanın neden olduğu hatanın tespiti için bir belirteç olarak açıklar. Dolayısıyla MMN, işitsel uyarı ile yukarıdan aşağıya doğru tahminlerle somutlaşan bir hafıza izi arasındaki bir karşılaştırmadan kaynaklanır. Daha düşük alanlar, daha yüksek alanlardan gelen tahminleri gerçek uyarıyla eşleştirmeye çalışırlar ve ileri bağlantılarla, bir tahmin hata sinyalini geri gönderirler (Mumford, 1992). Adaptasyon hipotezinde ise standart bir uyarının, yukarıdan aşağıya doğru afferentlerle daha kesin olarak tahmin edilebildiği durumlarda, aşağıdan yukarı etkilere daha az ağırlık verilir ve duyuşal girdilere verilen postsinaptik tepki azalır.

Literatürdeki bulgular, MMN üretme mekanizmalarının, çoklu hiyerarşik düzeyler arasındaki bölgeler arası bağlantılardaki plastisitenin yanı sıra primer işitsel kortekslerde lokal adaptasyonu içerdiğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, ne sadece adaptasyon hipotezinin ne de sadece model yeniden ayarlanması hipotezinin MMN üretimini açıklamak için yeterli olmadığını göstermektedir. Başka bir deyişle MMN'yi sadece post-sinaptik duyarlılık değışiklikleri ile ya da sadece dışsal bağlantılardaki özel değışikliklerle açıklamak zordur. Bu sonuçlar model yeniden ayarlanması hipotezi (Winkler ve ark., 1996) ve lokal adaptasyon hipotezinin (Jääskeläinen ve ark., 2004) birleşiminden oluşan tahmine dayalı kodlama modelini destekler niteliktedir.

### **Uyumsuzluk Negativitesi ve Dikkat**

Uyumsuzluk Negativitesi, bir OİP dalgasında görülebilen en eski ontolojik bilişsel bileşendir (Alho ve ark., 1990). İşitsel oddball paradigmlarında MMN'nin önemli bir özelliğı, denek dikkat etmediğinde bile tespit edilebilmesidir. Uyumsuzluk Negativitesi herhangi bir görev gereksinimi olmadan ölçülebilir ve deneğın uyarın ile ilgili olmayan bir görevi yapması durumunda bile ortaya çıkar. Ayrıca dikkatten bağımsız olarak, uyku gibi dikkat gerektirmeyen hallerde (Sallinen ve ark., 1994) hatta komada bile ortaya çıkabilir; komada bilincin geri dönmesi için MMN varlığı bir ön belirteç olarak önerilmiştir (Kane ve ark., 1993). Bu, beynin art arda gelen sesler arasında otomatik olarak karmaşık karşılaştırmalar yapabilme kapasitesini gösterir (Näätänen ve ark., 2001). Dikkatten nadiren etkilenen Uyumsuzluk Negativitesi ile ilgili bazı araştırmalar, deneğın işitsel uyarana dikkat etmediğinde MMN'nin zayıfladığını öne sürmektedir (Arnott ve Allan, 2002; Müller ve ark.,

2002). Öte yandan, görsel uyarana olan dikkatin süresinin MMN'yi etkilemediği gösterilmiştir (Otten ve ark., 2000).

Uyumsuzluk Negativitesi çalışmaları, işitsel algı (Denham ve Winkler, 2006), duyuşsal bellek oluşumu ve bunların dikkat tarafından nasıl etkilendiğini (Sussman ve ark., 1998; Sussman ve Steinschneider, 2006) anlamamıza önemli katkılar sağlamıştır. İşitsel uyarın ayrımı için dikkat her zaman gerekli olmadığı halde (Sussman ve ark., 2007), dikkatteki kaymalar bu uyarınların işlenmesinde önemlidir (Cusack ve ark., 2004, Woldorff ve ark. 1993), zira odaklanmış işitme dikkatinin duyuşsal işlemeı 20 ms kadar daha erken modüle edebileceğı gösterilmiştir.

Günümüzde beyin fonksiyonlarının gerçekleşmesinde nöronal osilasyonların çok önemli görevler üstlendiğı anlaşılmıştır. Bilişsel işlemlerde ve OİP'lerin oluşmasında da nöronal osilasyonların rol aldığına dair birçok bulgu olmasına rağmen MMN oluşumundaki osilatör aktiviteı inceleyen çok çalışma yoktur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda normal kişilerde MMN oluşmasında teta osilatör aktivitesinin etkili olduğu gösterilmiştir (Fuentemilla ve ark., 2008). Başka bir çalışmada da bu bulguya paralel olarak oddball paradigması uygulanmasıyla ortaya çıkan MMN dalgasının genliğinin, 3-5 Hz frekans aralığında pik yaptığı belirtilmiştir (Javitt ve ark., 2000). Yine MMN osilasyon ilişkisinin incelendiğı bir çalışmada da nadir tonların 250 ms civarında teta frekansını indüklediğı gösterilmiş ve buna bağılı olarak işitsel ayırım işlemlerinde teta aktivitesinin etkili olduğu ortaya konmuştur (Ko ve ark., 2012).

Uyumsuzluk Negativitesinin en umut verici klinik uygulaması şizofreni araştırmalarındadır. Şizofreni hastalarında hem frekans hem de süre değışiklikleri için MMN genliğinde önemli derecede azalmalar bulunmuştur (Umbricht ve Krljes, 2005). Ayrıca, bireysel MMN genlikleri, hastalık şiddeti ve bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Baldeweg ve ark., 2004). Öte yandan MMN oluşumunda dopamin, seratonin, asetilkolin ve gamma amino butirik asit (GABA) reseptörlerinin rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Zira bazı çalışmalarda reseptör antagonistlerinin ya da agonistlerinin verilmesi durumunda MMN genliğinin azaldığı (Kahkonen ve ark., 2001; Pekkonen ve ark., 1995), arttığı (Baldeweg, 2006; Dunbar ve ark., 2007; Engeland ve ark., 2002) ya da herhangi bir değışikliğin olmadığı gözlenmiştir (Leung ve ark., 2007). Ayrıca son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda

akustik MMN'nin kolinerjik modülasyona karşı duyarlı olduğu ortaya konmuştur (Knott ve ark., 2014, Mathalon ve ark., 2014)

#### **2.4. Elektromanyetik Radyasyonun Glutamat Sinyali Üzerine Etkileri**

Glutamat beynin en önemli uyarıcı nörotransmitteridir. Normal fizyolojik koşullarda glutamat, öğrenme ve hafızaya ve diğer yüksek dereceli beyin fonksiyonlarına aracılık eder, ancak patolojik glutamat sinyal mekanizmalarının nöronal hücre ölümüne katkıda bulunduğu da bilinmektedir (Albasanz ve ark., 2005; Piani ve ark., 1991; Piani ve ark., 1992). Glutamat pre-sinaptik nöronların depolarizasyonunu takiben sinaps içine salınır ve glutamat taşıyıcıları tarafından sinapslardan astrositlerin içine alınır. Normal fizyolojik koşullar altında, glutamatın ortadan kaldırılması hızlı ve nöroprotektiftir (Rao ve ark., 2001). Glutamat, hem iyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR) hem de metabotropik glutamat reseptörleri (mGluRs) aracılığıyla etkilerini gösterir. İyonotropik GluRs, glutamata karşı hızlı sinaptik yanıtlara aracılık eden NMDA, AMPA ve kainat reseptörlerini içeren ligand kapılı iyon kanallarıdır (Piani ve ark., 1992). Buna karşılık, mGluRs' un 8 alt türü vardır ve bu reseptörlerin glutamat ile aktivasyonu sinaptik aktivitede yavaş, daha uzun süreli, modülatör değişikliklerle sonuçlanır (Ribeiro ve ark., 2010).

Metabotropik GluRs, yedi transmembran domain yapısını içeren G-protein aracılı reseptörlerdir (GPCRs) ve glutamat bağlanması ile sinyal basamaklarını veya katyon içeri akışını başlatır. Sekans homolojileri, farmakoloji ve ikincil mesajcı bağlantıları temel alınarak, mGluR'ler ayrıca grup I (mGluR1 ve mGluR5), grup II (mGluR2 ve mGluR3) ve grup III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8) alt ailelerine ayrılırlar (Conn ve Pin, 1997).

##### **2.4.1. AMPA Reseptörü**

AMPA reseptörleri eksitator glutamaterjik sinapslarda çok görülürler ve glutamat dolu veziküllerin plazma membranı ile birleştiği ve içeriğini sinaptik aralık içine saldığı presinaptik aktif bölgenin karşısındaki postsinaptik membranda bulunurlar. Belli bir sinapstaki AMPAR sayısı onlarca ya da yüzlerce olabilir ve olgun sinapslarda sinaptik kuvvet ile iyi bir korelasyon gösterir (Matsuzaki ve ark., 2001). AMPA reseptörleri son derece dinamiktir ve sinaptik ve ekstrasinaptik bölgeler arasındaki hücre yüzeyi boyunca yanal hareketlilik göstererek hücre yüzeyinde fonksiyon görürler (Nishimune ve ark., 1998). Sinapstaki AMPAR sayısı değişimi,

sinaptik iletim etkinliğinin değiştirilebilmesinin ana yollarından biridir. Belirli bir şablonda nöronal aktiviteyi takiben, AMPAR'ler post sinaptik membranda artış ve azalışlarına bağlı olarak sinaptik kuvvette uzun süren değişimlere neden olmaktadır (Lüscher ve ark., 1999). Belirli öğrenme ve hafıza tiplerinin hücresel ilişkilerini gösteren ve sinaptik plastisitenin en çok incelenmiş formları olan uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD)'de AMPAR'lerin görev aldığı bilinmektedir.

AMPA reseptörleri tetramerik, katyon geçirgen iyonotropik glutamat reseptörleridir ve merkezi sinir sisteminde eksprese edilirler (Beneyto ve Meador-Woodruff, 2004). Dört AMPAR alt birimi (GluA1-GluA4) GRIA1-GRIA4 genleri tarafından kodlanır ve hetero-tetramerik reseptörleri oluşturmak için dimer-dimer olarak birleştirilir (Hollmann ve Heinemann, 1994; Traynelis ve ark., 2010). Ayrıca bu şekilde oluşan homo-tetramerik reseptörler olduğu da bildirilmiştir (Wenthold ve ark., 1996; Lu ve ark., 2009). Glutamatın bağlanmasıyla açılan por, postsinaptik bölmeyi depolarize etmek için  $\text{Na}^+$  iyonlarının içeri girişine ( $\text{K}^+$  çıkışı ile birlikte) izin verir.

Dört AMPAR altbirimi, transmembran ve hücre dışı bileşenleriyle yüksek düzeyde homologtur (yaklaşık %70 amino asit benzerliği) (Collingridge ve ark., 2004). Alt birimler arasında hücre içi C-terminal uçları çeşitlidir, alternatif bağlanma ve RNA düzenlenmeleri farklı çeşitlerin oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, yetişkin beyninde, çoğu GluA2 altbirimi, kanalın por oluşturan bölümünde bir glutamini pozitif yüklü bir arginin ile yer değiştirir ve böylece hücre içine  $\text{Ca}^{+2}$  girişini engeller. Bu nedenle yetişkin beyninde, GluA2 içeren AMPAR'lerin büyük çoğunluğu  $\text{Ca}^{+2}$  geçirmez (Greger ve ark., 2003) ve daha düşük bir kanal iletkenliği gösterirler (Cull-Candy ve ark., 2006; Traynelis ve ark., 2010). Tersine, GluA2 olmayan AMPAR'ler  $\text{Ca}^{+2}$  geçirgen olup, daha yüksek kanal iletkenliği olan (Swanson ve ark., 1997) ve daha hızlı açılma ve kapanma kinetiğine sahiptir.

#### **2.4.2. NMDA Reseptörü**

NMDA reseptörleri iyonotropik reseptörlerdir ve kalsiyum iyonlarını ileterek, birden fazla sinaptik plastisite tipine aracılık ederler (Malenka ve Nicoll, 1993). Ayrıca, NMDAR'ler yapısal bir role sahiptir ve sinapsları stabilize edebilirler (Alvarez ve ark., 2007). Dinlenme durumunda, endojen glutamat varlığında bile kanal magnezyum iyonlarıyla bloklandığı için NMDAR'lerinin aktivasyonu  $\text{Mg}^{+2}$  iyonu

blokajının kalkmasına bağlıdır. Bu blokajın kalkması için de hücrenin AMPAR'leri aracılığıyla depolarize olması gerekmektedir. AMPA reseptörleri glutamat aracılı nörotransmisyonunda primer depolarizasyondan sorumludur ve bunun sonucunda magnezyum bloğu ortadan kalkar. NMDA reseptörleri sadece presinaptik glutamat salınımı ve postsinaptik depolarizasyon sonucu kanallarını açarak kalsiyumun içeri akışını sağlarlar. Bu nedenle, NMDAR'lerin aktivitesi,  $Ca^{+2}$  bağımlı sinyal yollarının aktivasyonu için çok önemlidir. Örneğin, LTP oluşması için NMDAR aktivasyonu ve ardından hücre içi kalsiyumun yükselmesi gereklidir. Ayrıca düşük miktarda  $Ca^{+2}$  girdiğinde NMDAR aktivasyonunun LTD'ye yol açtığı uzun süredir bilinmektedir (Cummings ve ark., 1996). Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışmada, NMDAR-bağımlı LTD'nin kalsiyum akışına bağımlı olmadığı gösterilmiştir (Nabavi ve ark., 2013). Aslında, NMDAR'ler iyon kanalı olma rollerinin ötesinde metabotropik fonksiyonlara da sahiptir: Kanalin açılmaması durumunda NMDAR'e bağlanan glutamat, sinaptik depresyona yol açan bir sinyal yolağını aktive eder (Kessels ve ark., 2013; Nabavi ve ark., 2013).

NMDA reseptörleri, iki GluN1 alt birimi ve iki GluN2 alt birimi içeren büyük tetramerik iyon kanallarıdır (bazı durumlarda GluN3 altbirimi farklı NMDAR'leri oluşturmak için bulunabilir). Her bir altbirim, iyon iletken por ve kanal yapılarının bulunduğu bir transmembran bileşen (TMD), agonist bağlanma yerlerini içeren bir ligand bağlama bileşeni (LBD) ve bir amino terminal bileşeni (ATD) içerir. GluN2 LBD'leri glutamat bağlanma bölgesini içerirken, GluN1 (veya GluN3) LBD'leri Glisin/D-serine koagonist bağlanma bölgesini içerir. Merkezi sinir sisteminde farklı uzaysal ve zamansal ekspresyon özelliklerine sahip dört tip GluN2 alt birimi bulunur: GluN2A, GluN2B, GluN2C ve GluN2D (Akazawa ve ark., 1994; Laurie ve Seeburg, 1994; Monyer ve ark., 1994; Standaert ve ark., 1994; Watanabe ve ark., 1992, 1994). GluN2B ve GluN2D prenatal fare beyininde başlıca NMDAR'lerken, GluN2A ve GluN2C çoğunlukla doğum sonrasına kadar eksprese edilmezler. Yetişkinlerde, GluN2C, en fazla serebellumda eksprese edilir ve erken gelişim sırasında serebellar GluN2B' nin yerine geçer. Farklı GluN2 alt birimlerinin belirgin uzaysal ve zamansal ekspresyon durumlarına ilaveten, özellikle glutamatın uzaklaştırılmasından sonra deaktivasyon hızında önemli işlevsel farklılıklar gösterirler. GluN2A, en hızlı, GluN2B ve GluN2C orta ve GluN2D en yavaş deaktivasyon kinetiği gösterirler (Paoletti ve ark., 2013; Traynelis ve ark., 2010).

NMDA reseptör sinyalizasyonunun işlev bozukluğu çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle bu reseptörleri hedef alan yeni ilaçların geliştirilmesine olan ilgi artmıştır (Paoletti ve ark., 2013; Soto ve ark., 2014; Zhou ve Sheng, 2013). NMDA reseptörlerinin farmakolojik blokajının, hem maymunlardaki (Javitt ve ark., 1996) hem de insan EEG / MEG çalışmalarındaki invaziv kayıtlarda (Kreitschmann-Andermahr ve ark., 2001; Umbricht ve ark., 2000, 2002) MMN'yi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla NMDA antagonistleri verildiğinde MMN'nin ortadan kalkması, oluşumunda bu reseptörlerin çok önemli bir rolünün olduğunu destekleyen bir bulgudur. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun inme ve bazı nörodejeneratif hastalıklarda, hipofonksiyonunun ise şizofrenide önemli rol aldığı düşünülmektedir. Bu fikir ilk olarak NMDAR antagonistlerinin sağlıklı bireylerde şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerini geçici olarak indükleyebildiği gözlemlerinden kaynaklanmıştır (Javitt ve Zukin, 1991; Krystal ve ark., 1994). Buna ek olarak, azaltılmış GluN1 ekspresyonu olan transjenik fareler, şizofreni benzeri davranışlar göstermişlerdir (Mohn ve ark., 1999). Sonuç olarak bu kanıtlar, ara nöron NMDAR hipofonksiyonunun şizofrenide merkezi bir rol oynadığı hipotezine yol açmıştır (Gonzalez-Burgos ve Lewis, 2012). Aynı zamanda, epilepsi hastalarında NMDAR alt birimlerinde fonksiyon kaybı mutasyonları saptanmıştır (Carvill ve ark., 2013; Lemke ve ark., 2013; Lesca ve ark., 2013; Yuan ve ark., 2015) ve Alzheimer hastalığı hayvan modellerinde sinaptik NMDAR fonksiyonunun bozulduğu (Zadori ve ark., 2014) görülmüştür.

NMDA reseptör hipofonksiyonunun bazı sinir sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynayabileceği göz önüne alındığında, artan NMDAR aktivitesi farmakolojik olarak terapötik bir fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, agonist olarak hareket eden ve doğrudan NMDAR'leri aktive eden bileşikler, nöbetler ve nöronal ölüm dahil olmak üzere ciddi toksisiteye neden olabilirler. Bundan dolayı, yapısal NMDAR aktivasyonu ile ilişkili doğal toksisiteyi önlemek için dolaylı olarak NMDAR fonksiyonunu arttıran bileşiklerin tanımlanması ilgi odağı olmuştur. Bu amaçla kapsamlı olarak araştırılan bir terapötik yaklaşım, glisin taşıyıcısı GlyT1'in inhibisyonudur (Dunlop ve Brandon, 2015; Hashimoto, 2014). Reseptörün glutamat bağımlı aktivasyonu için NMDAR'lerdeki glisin (Gly) bağlanma bölgesinin dolu olması gereklidir. Tipik olarak, Gly ve/veya D-serin, koagonist olarak hareket ettikleri sinapslarda tonik olarak bulunurlar ve sinaptik



glutamat salımı sırasında NMDAR'lerin işlevini modüle edebilirler. Böylece, GlyT1'in inhibisyonu ile Gly konsantrasyonlarının artırılması, glutamata bağımlı NMDAR sinaptik akımlarını artırabilir. Benzer şekilde, D-amino asit oksidaz (DAAO) inhibitörleri ile D-serinin bozunumunu inhibe etmek, NMDAR akımlarını arttırmak için bazı çalışmalarda araştırılmıştır (Sacchi ve ark., 2013). Maalesef, seçici GlyT1 inhibitörlerinin yakın tarihli klinik çalışmaları, şizofreni için önemli olan spesifik sinapslarda Gly seviyelerinin ayarlanmasında GlyT1 taşıyıcılarının kritik bir rolünün olmadığını düşündürmektedir (Balu ve Coyle, 2015).

Beyin gelişiminde NMDAR'lerin sinir hücresi oluşumundaki anahtar rolü dikkate alınarak RFR ile yapılan çalışmalarda (Duan ve ark., 2014; Manikonda ve ark., 2007; Mausset-Bonnefont ve ark., 2004) NMDA etki mekanizması henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalardan birinde SAR değeri 6 W/kg olan, 900 MHz frekansta RFR yetişkin erkek sıçanlara akut (15 dakika) olarak uygulanmış ve sıçan beyinde post sinaptik membranda NMDAR ekspresyonunda azalma, NMDAR, GABA<sub>A</sub> reseptörleri ve dopamin taşıyıcılarının spesifik bağlanma yüzdelinde azalma görülmüştür. Söz konusu çalışmada RFR'nin nörotransmitter reseptörleri üzerindeki biyokimyasal etkilerini göstermek için NR1, NR2A, NR2B ekspresyonları ve NR1'in fosforile formuna bakılmıştır. Sıçan korteksinde ve striatumunda NR1, NR2A, NR2B ekspresyonlarında azalma ve sadece korteksinde NR1 fosforilasyonunda azalma görülmüştür. Yazarlar NR1 fosforilasyonundaki azalmanın kinazlar ve fosfatazlar gibi hücre içi enzimlerdeki değişikliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Mausset-Bonnefont ve ark., 2004). Başka bir yayında diğer radyofrekansların (temel olarak 2450 MHz) da pek çok nörotransmitter sisteminde modifikasyonlara (nörotransmitter salınımı ya da reseptörlerin bağlanma özellikleri ile ilgili) sebep olduğu gösterilmiştir (Lai ve ark., 1994).

Literatürde RFR'nin AMPAR'leri üzerine etkisi ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde farklı SAR değerlerinde (3,22 W/kg, 2,23 W/kg, 1,15 W/kg) 900 MHz RFR sıçan serebral kortikal nöron kültür hücrelerine uygulanmış (4 ve 6 gün, günde 2 saat) ve RFR'nin nöronlarda GluR2 proteinini azalttığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2005). Buna karşın SAR değeri 2,4 W/kg olan 1800 MHz RFR hippocampal nöron kültür hücrelerine uygulanmış (8 gün, günde 15 dak) ve RFR'nin GluR1, GluR2, GluR3 ekspresyonlarında herhangi bir değişikliğe

sebeup olmadığı ancak eksitatör sinaptik aktiviteyi ve eksitatör sinaps sayısını azalttığı gösterilmiştir (Xu ve ark., 2006).

## **2.5. Elektromanyetik Radyasyonun Astrositler Üzerine Etkileri**

Astrositler, merkezi sinir sisteminin (MSS) aktif dinamik sinyalleme oyuncularındır. Bu hücreler MSS'nin gri ve beyaz cevherini oluştururlar ve muhtemelen en heterojen (tip ve fonksiyon olarak) glia türüdür (Verkhratsky ve Butt, 2013, Pekny ve Pekna, 2014). Son 25 yılda astrositlerin sağlıklı beyinde çeşitli önemli fizyolojik süreçlere katıldığı anlaşılmıştır. Gerçekten de, sadece nöronlara yapısal destek sağlayan pasif hücreler olmaktan çok, astrositler artık beyin devresinin önemli aktif ve dinamik elemanları olarak görülmektedir. Onlar, sinaps oluşumu ve olgunlaşması, reseptörlerin fonksiyon görmesi, iyonların ve enerji metabolitlerinin homeostaz kontrolü, nörotransmitterlerin temizlenmesi, mikrosirkülasyon, beyin metabolizması ve kan-beyin bariyerinin oluşumu ve sürdürülmesi işlemlerine katılırlar (Nedergaard ve ark., 2003; Risher ve ark., 2009; Verkhratsky ve Nedergaard, 2014). Ayrıca ekstraselüler alanı düzenlerler ve sinaptik plastisiteyi sürekli modüle ederler (Araque ve ark., 2014; Dallerac ve Rouach, 2016). Astrositler, MSS'de hacim bakımından hızlı değişim gösteren tek hücredir (Risher ve ark., 2009; Thrane ve ark., 2011). Birçok çalışma astrositlerin beyindeki bilgi işleme ve hafıza oluşumuna yaptıkları katkıyı göstermiştir, bu da yüksek karmaşık beyin fonksiyonlarında astrositlerin rolüne işaret etmektedir. Astrositler ve nöronlar arasındaki dinamik çift yönlü sinyalleme esas olarak deneysel hayvan modellerinde bildirilmiştir. Ancak son zamanlarda elde edilen veriler, karşılıklı sinyalizasyonun insan beyinde de gerçekleştiğini göstermektedir. İnsan beyin dokusundaki astrositler aslında  $Ca^{+2}$  bazlı "özgün uyarılabilirlik" sergilerler ve sinaptik olarak salınan nörotransmitterlere cevap verebilirler (Navarrete ve ark., 2013). Ayrıca morfolojik, genomik ve fonksiyonel araştırmalar, insan astrositlerinin kemirgen astrositleri ile karşılaştırıldığında özel karakteristikler sergilediğini ortaya çıkarmıştır (Miller ve ark., 2010; Oberheim ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2016; Zheng ve ark., 2015). İnsanlarda astrositler, kortikal tabakalara göre belirgin bir morfolojik çeşitlilik sergilerler ve kemirgenlerinkinden daha büyük ve daha karmaşıktırlar. Ayrıca,  $Ca^{+2}$  sinyallemeyle ilgili proteinleri yüksek miktarda eksprese ederler ve  $Ca^{+2}$  dalgalarını, kemirgen astrositlerine kıyasla çok daha hızlı olarak yayarlar (Bazargani ve Attwell, 2016; Oberheim ve ark., 2009). Sonuç olarak bu bulgular insan beyinde astrositlerin, yüksek bilişsel işlevlerin

oluşmasında önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Astrositlerin fizyolojik durumlarında meydana gelen değişikliklerin serebral patolojiye katkıda bulunduğu hipotezinde bulunulmuştur. Nitekim, 19. yüzyılın başlarında, Alzheimer, Fromman ve Nissl gibi çeşitli nöropatologlar, beyindeki hastalıklarda glial hücrelerin rolünü zaten öngörüyorlardı. Ancak yine de, 20. yüzyılın başından beri nörolojik hastalıkların öncelikle nöronal işlev bozukluğundan kaynaklandığı fikri hâkim olmuştur. Bununla beraber, bu nöro-merkezci paradigma sistematik olarak beyin hastalıkları için terapilerde önemli ilerlemelere yol açamamıştır. Ölüm sonrası ya da cerrahi olarak alınan insan dokularının ve hayvan modellerinin analizlerinden elde edilen kanıtlar, astroglial disfonksiyonların, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların patogeneze katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (Halassa ve ark., 2007; Rossi ve Volterra, 2009).

Astroglial hücreler beyin hasarına ve diğer sinirsel-düzensizlik koşullarına, astroglial hücrelerin hücrel hipertrofiye (boyut ve GFAP ekspresyonu artışı) ve çoğalmaya (glial hücrelerin sayısının artması) uğradığı bir süreç olan “reaktif astrogliosis” geçirerek tepki verirler (Eng ve ark., 2000) . Travmatik beyin hasarı (TBI) ve onunla ilintili nöroinflamasyon, astroglia hücrelerinin hasar gören alanlarda aktivasyonuna (ve proliferasyonuna) ve buna eşlik eden GFAP düzeylerinde artışa neden olur (Tzeng ve ark., 2005). Önemlisi, vimentin ile birlikte GFAP, astrositik süreçler içinde intermediate filamentin toplanmasından ve uzatılmasından sorumlu olan kilit bileşendir. Glial fibriller asidik protein indüklenmesinin reaktif glioziste görülen uzatılmış ve kalınlaştırılmış astrositik süreçlerin oluşması için kritik önemi olduğuna inanılmaktadır. Aslında, GFAP proteininde artış TBI ve Parkinson Hastalığı (PH), Alzheimer Hastalığı (AH) gibi dejeneratif hastalıkların belirgin bir özelliğidir (Cabezas ve ark., 2014; Czlonkowska ve Kurkowska-Jastrzebska, 2011; Sofroniew, 2009; Yu ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2014). Lezyonun etrafındaki farklı yerler gliozisin farklı şiddetlerine sahip olabilir; örneğin, hasarlı doku olan yerdeki bir glial skar, daha az astrosit proliferasyonu veya hipertrofisi olan bölgelerle çevrelenebilir. Yaygın travmatik hasar, skar oluşumu olmaksızın yaygın veya daha hafif gliozise neden olabilir. Aktifleştirilmiş astrositler (yüksek oranda eksprese edilen GFAP ile birlikte) AH'de amiloid ve nevrit plaklarını çevrelemektedir. Astrosit kültürleri glial aktivasyon ve GFAP indüksiyonu üzerinde çalışmak için de kullanılabilir. Genel olarak aşırı gliozis ve buna bağlı nöroinflamatuvar yanıtlar beyinin yapısal ve

fonksiyonel toparlanması için olumsuz bir etkiye sahipken, yaralanma sonrası belli seviyelerdeki gliozisin beyin hasarını takiben iyileşme sürecine faydalı olabileceği düşünülmektedir (Sofroniew, 2009). Yapılan bir çalışmada, GFAP -/- farelerde spinal kord yaralanması sonrasında aksonal filizlenme ve rejenerasyon büyük ölçüde etkilenmemiş gibi gözükmemektedir (Wang ve ark., 1997). Bu sonuçlar, ilgili vimentin proteinini içeren olası telafi mekanizmasına işaret etmektedir (Wang ve ark., 1997). Bununla birlikte, periferik sinir ezilme modeli ile yapılan ayrı bir çalışmada, GFAP -/- farelerde, hatalı Schwann hücre farklılaşması ve gecikmiş sinir rejenerasyonu görülmüştür (Triolo ve ark., 2006). Yine bu, hasar sonrası-GFAP induksiyonu ve ilişkili reaktif gliyozisin altında nörorejenerasyonu teşvik edebileceği düşüncesiyle tutarlıdır.

Glial fibriller asidik proteinin stabil astrosidik süreçlerde esas olduğu ve hatta nöronal hasarlarda merkezi sinir sisteminin morfogenezi için kritik bir materyal olduğu görüşüyle çeşitli çalışmalar yapılmış, RFR'nin beyin GFAP ekspresyonu üzerindeki etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Örneğin; SAR değeri 6 W/kg olan, 900 MHz frekansta RFR'nin 15 dak uygulandığı iki çalışmada (Brillaud ve ark., 2007; Mausset-Bonnefont ve ark., 2004) ve bunlara ek olarak, 835 MHz frekansta RFR ile kemirgenlerde yapılan SAR değeri 1,6 W/kg ve 4 W/kg olan ve 1 ay süreyle RFR uygulanan (Maskey ve ark., 2012) ve SAR değeri 1,6 W/kg olan ve 3 ay süreyle RFR uygulanan (Maskey ve ark., 2010a) çalışmalarda da kemirgen beyninde GFAP ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Ammari ve ark. yaptıkları iki deneyde de RFR'nin GFAP ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (Ammari ve ark., 2008; 2010). Bunlara zıt olarak RFR'nin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Bouji ve ark., 2012; Fritze ve ark., 1997; Grafstrom ve ark., 2008; Thorlin ve ark., 2006). Brillaud ve ark. GFAP'teki bu artışın gliyal hücrelerdeki hipertrofidan (Brillaud ve ark., 2007), Mausset-Bonnefont ve ark. ise glutamaterjik sistemin aşırı aktivasyonundan ve/veya eksitator ve inhibitör sistemler arasındaki dengesizlikten (Mausset-Bonnefont ve ark., 2004) kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Glial fibriller asidik protein ekspresyonunda değişiklik bulmayan Bouji ve ark. ise bu çelişkili sonuçların deney protokollerindeki farklılıklardan (Bouji ve ark., 2012) kaynaklanabileceğini öngörmüşlerdir. Ayrıca GFAP'teki bu artışın oksidatif stres kaynaklı olabileceğini ileri süren çalışmalar da olmuştur (Ammari ve ark., 2010; Martinez ve ark., 2008; Maskey ve ark., 2010a).

Sinirsel iletide önemli rol oynayan astrositlerin MMN oluşumunda da etkin olabilecekleri düşünülmektedir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik, Elektron Mikroskopi Ünitesi, Deney Hayvanları Ünitesinde ve Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünde gerçekleştirilen çalışmamızda 120 adet 3 aylık, ortalama 200-300 gr ağırlığında, erkek Wistar sıçan kullanılmıştır.

#### 3.1. Gruplandırma

Her grupta 20 hayvan olacak şekilde 6 grup oluşturulmuştur. Gruplar ise kendi içerisinde kısa (akut) ve uzun (kronik) süreli RFR'ye maruz bırakılan sıçanlar ve onların kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Grup 1: 1 haftalık kafes kontrol grubu (K1)

Grup 2: 1 haftalık sham grubu (S1)

Grup 3: 1 haftalık RFR grubu (E1)

Grup 4: 10 haftalık kafes kontrol grubu (K10)

Grup 5: 10 haftalık sham grubu (S10)

Grup 6: 10 haftalık RFR grubu (E10)

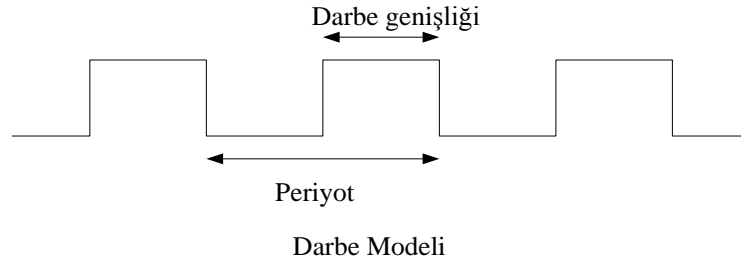
#### 3.2. Deney Protokolü

Hayvanlar deney boyunca, her kafeste 4 sıçan olacak şekilde, 12 saatlik aydınlık / karanlık siklusunda tutulmuşlardır. Bu süre içinde sıçanlar, ticari sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir. Yem tüketimleri ve ağırlık değişimleri akut gruplarda her gün, kronik gruplarda haftada bir kez ölçülerek takip edilmiştir.

##### 3.2.1. Elektromanyetik Radyasyon Sistemi

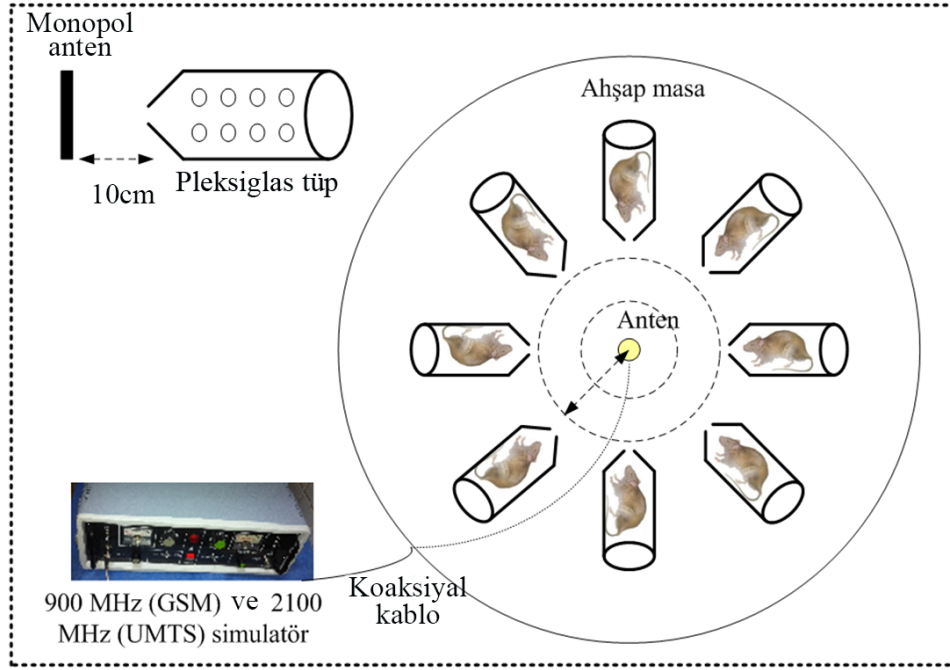
Araştırmada kullanılan RF değeri (2100 MHz) 3G cep telefonu haberleşmesinde kullanılan frekanstır. Söz konusu RFR, cep telefonu sinyali benzeri, çıkış gücü ayarlanabilir (0-2 W aralığında) olan simülatör cihaz tarafından üretilmiştir ve darbeleri (Şekil 3.1, modülasyon frekansı 217 Hz, puls genişliği 0.577 msec,) olarak uygulanmıştır. Radyo-frekans radyasyon maruziyetinde alan seviyelerinin ölçümünde Akdeniz Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Mikrodalga Laboratuvarında bulunan Elektromanyetik Radyasyon Ölçüm cihazları kullanılmıştır. Elektrik Alan Ölçümleri, NARDA Safety Test Solutions firmasının NBM-550 Narda Broadband Field Meter cihazı ve EF0391(NBM) E-Field Probu

kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ortamdaki manyetik alan ise HIOKI 3470 Magnetic Field Hitester cihazı ile ölçülmüştür.



**Şekil 3.1** Tipik cep telefonu modülasyon sinyali.

Kullanılan frekans için cep telefonlarının yaydığı güç değerleri dikkate alınarak kaynak çıkış gücü belirlenmiş olup 1,5 W değerindedir. Deney yapılan ortamdaki bazal elektrik alanı seviyesi 0,02-0,2 V/m ölçülmüştür. Sinyal açık konumda, 2100 MHz RFR için antenden 10 cm uzakta konumlanan sıçanların kafa seviyesinde elektrik alan şiddeti 35,2 V/m olarak ölçülmüştür. Ortalama bütün vücut SAR değeri 128 mW/kg ve beyindeki SAR değeri 0,27 W/kg olarak hesaplanmıştır. SAR hesaplamaları, Sonlu Fark Zaman Alanı (Finite Difference Time Domain) Yöntemi (Hyun ve Oh, 2006; LeBlanc ve ark., 2000) kullanılarak yapılmıştır. Elektriksel özellikler, iletkenlik ve dielektrik sabiti literatürden alınmıştır (Peyman ve ark., 2001, Gabriel, 2005). Bu çalışmada kullanılan pleksiglas tüp (carousel) içinde RFR uygulama, literatürdeki diğer çalışmalara uygun şekilde yapılmıştır (Burkhardt ve ark., 1997; Fritze ve ark., 1997; Schönborn ve ark., 2004). Deneyde kullanılan düzenek, birden fazla sıçana RFR uygulanabilecek şekilde oluşturulmuş ve Şekil 3.2. de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Çoklu hayvan maruziyeti için kullanılan deney düzeneği

### 3.2.2. Radyo-Frekans Radyasyon Uygulanması

Hayvanlar tek bir sıçanın sığabileceği, rahat nefes alabilmeleri ve sıcaklamamaları için delikleri olan pleksiglas tüplere konulup, RFR üreten anten etrafına eşit mesafelerde (10 cm) radyal şekilde yerleştirilmiştir.

Deney süresince;

K1 grubu; Kendi kafeslerinde 1 hafta (7 gün) süreyle normal yaşamlarına devam etmişlerdir.

S1 grubu; Pleksiglas tüpler içerisinde 1 hafta (7 gün, 2 saat/gün) süreyle bekletilmişlerdir.

E1 grubu; Pleksiglas tüpler içerisinde 1 hafta (7 gün, 2 saat/gün) süreyle, 2100 MHz frekansta RFR üreten antenden 10 cm uzaklıkta bekletilmişlerdir.

K10 grubu; Kendi kafeslerinde 10 hafta (70 gün) süreyle normal yaşamlarına devam etmişlerdir.

S10 grubu; Pleksiglas tüpler içerisinde 10 hafta (70 gün, 2 saat/gün) süreyle bekletilmişlerdir.

E10 grubu; Pleksiglas tüpler içerisinde 10 hafta (70 gün, 2 saat/gün) süreyle, 2100 MHz frekansta RFR üreten antenden 10 cm uzaklıkta bekletilmişlerdir.



## **Bakılacak Parametreler**

1. Olaya ilişkin potansiyel (MMN) kaydı
2. Uyumsuzluk Negativitesinde matematiksel analizler
3. Beyin dokusunda lipid oksidasyonunun ölçülmesi (4- hidroksi-2- nonenal (4-HNE) ölçümü ve Tiyobarbütirik Asit Reaktif Ürünlerinin (TBARS) tayini)
4. Western blot ile NMDA reseptörü alt birimi tayini
5. Western blot ile AMPA reseptörü alt birimi tayini
6. Western blot ile GFAP ölçülmesi
7. Elektron mikroskobu incelemesi

### **3.3. Olaya İlişkin Potansiyel Kayıtlarının Alınması**

Grupların deneylerinin bitiminden sonraki gün sıçanlardan OİP kayıtları alınmıştır. Çalışmamızda, sıçanlardan OİP kayıtları Ruusuvirta ve arkadaşlarının (Ruusuvirta ve ark., 1998) yöntemi ile alınmıştır. Anestezi için sıçanlara üretan (i.p. %20'lik, 5 ml/kg) intraperitoneal olarak verilmiştir. Aynı zamanda lokal anestezi için kafa derisine 0.2 ml Jetokain subkutan olarak uygulanmıştır. Anesteziden sonra sıçanlar stereotaksik cihaza yerleştirilerek kafaları cihazın kulak çubuklarıyla sabitlenmiştir. Sıçanların kafa derisi bistüri ile orta hattan açıldıktan sonra referans nokta bregma tespit edilmiştir. Bregmaya göre elektrotların koordinatları hesaplandıktan sonra kafasına matkapla delik açılmış ve kayıt almada kullanılan vida elektrotlar duranın yüzeyine yerleştirilmiştir. Kayıt elektrotları işitsel ve frontal kortekse bilateral olarak, ayrıca referans ve toprak elektrotlar oksipital kemiğe tutturulmuştur. Elektrotlar yerleştirildikten sonra stereotaksik cihazdan çıkarılan sıçan kayıt odasına alınmıştır.

İşitsel Oddball Paradigması: Oddball paradigmasında “standart” ve “nadir” olarak iki çeşit işitsel uyarı kullanılmıştır. Paradigmada ardışık verilen standart ses uyarıları arasına rasgele nadir uyarılar serpiştirilmiştir. Standart sinyal için 50 ms süreli, 85 dB şiddetinde 1000 Hz frekanslı, nadir sinyal için aynı süre ve şiddette 1500 Hz frekanslı işitsel uyarı seçilmiştir. Uyarılar arası süresi (ISI) 351 ms olan 1000 işitsel uyarı (900 standart uyarı, 100 nadir uyarı, %10 oranında) kafese 15 cm mesafedeki bir hoparlör aracılığıyla verilmiştir (Sivarao DV ve ark, 2014).

Kayıtlar ses yalıtımlı faraday kafesi içerisinde alınmıştır. Sıçanlardan elde edilen EEG sinyali sürekli olarak kaydedilmiştir (Brainamp EEG/EP Amplifier, Brain Products, Münih, Almanya). EEG kayıtları sırasında 0,1–1000 Hz band geçiren filtre

kullanılmış ve potansiyeller 1000 Hz örnekleme hızında kaydedilmiştir (Brainvision Kaydedici, Brain Products, Münih, Almanya).

Kontrol, sham ve deney gruplarından elde edilen EEG kayıtlarının görsel kontrolü yapılarak kayıt sırasında ortaya çıkan gürültüler (artefaktlar) atılmış ve traselere band geçiren (2-100 Hz) filtre uygulanmıştır.

### **3.3.1. Olaya İlişkin Potansiyellerin ve Olaya İlişkin Salınımların (OİS) Hesaplanması**

Filtreleme işleminin ardından, standart ve nadir uyarıya bağlı olarak ortaya çıkan yanıtlar zaman pencerelerine bölünerek birbirinden ayrılmıştır. EEG kayıtlarının değerlendirilmesinde uyarıdan önceki 50 ms'lik kısım baz olarak kullanılmıştır. Denek ortalamaları ve genel ortalamalar her bir elektrot bölgesi ve deneysel koşul için hesaplanmıştır. Olaya ilişkin potansiyellerin belirli frekans dilimlerinde 'brainamp analyzer' programı ile dijital olarak filtrelenmesiyle olaya ilişkin salınımlar elde edilmiştir.

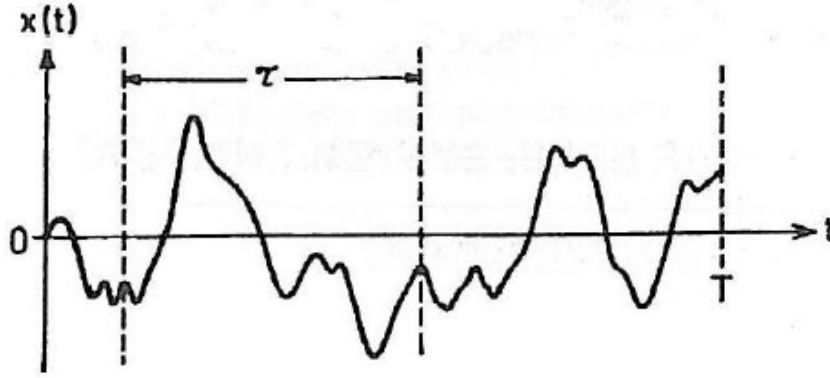
### **3.4. MMN Analizi**

Her bir sıçan için standart ve nadir tonlara karşın zamana bağlı olarak oluşan ortalama eğrilerden, OİP piklerinin genlikleri ve latensleri belirlenmiştir. Her bir sıçana ait fark dalgaları nadir tonlara yanıt olarak ortaya çıkan ortalama OİP eğrisinden, standart tonlara yanıt olarak ortaya çıkan ortalama OİP eğrisi çıkarılarak elde edilmiştir.

#### **3.4.1. Matematiksel Yöntemler**

##### **Güç Spektrumu Analizi**

Çalışmamızda elde edilen zaman serilerinin incelenmesinde frekans analizi için kullanılan güç spektral yoğunluk fonksiyonu (güç spektrumu) uygulanmıştır. Güç spektral yoğunluk fonksiyonunun elde edilmesinde otokorelasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Otokorelasyon fonksiyonu, bir verinin, (örneğin  $x(t)$ ),  $t$  ve  $t+\tau$  zamanındaki ( $\tau$ =gecikme zamanı) değerlerinin birbirleri ile çarpımının toplam  $T$  zamanına bölünerek ortalamasının alınması ile elde edilir. Zaman fonksiyonunun frekans içeriğinin ölçüsüdür.



$$R_{xx}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x(t)x(t + \tau)dt$$

Şekil 3.3.  $x(t)$  sinyalinin  $T$  zamandaki örnek görünümü.  $R_{xx}$ : Otokorelasyon fonksiyonunun matematiksel ifadesi

Otokorelasyon fonksiyonuna Fourier Dönüşümü (FD) yapılması ile güç spektral yoğunluk fonksiyonu elde edilir. Denklemde görülen  $f$ , frekansı;  $t$ , zamanı;  $S_{xx}$ , frekans bölgesindeki sinyali ve  $R_{xx}$  ise zaman bölgesindeki sinyali göstermektedir.

$$S_{xx}(f) = 2 \int_{-\infty}^{+\infty} R_{xx}(\tau) \exp(-i2\pi f\tau) d\tau$$

EEG sinyalleri içerisindeki farklı frekanslardaki osilasyonları birbirinden ayırmak için güç spektrumu analizinde FD kullanılmıştır. Fourier analizi zaman ortamındaki sinyali frekans ortamına dönüştüren matematiksel bir yöntemdir. Tüm veriler 'brainamp analyzer' programı ile ilgilenilen frekans dilimine dijital olarak filtrelenmiştir. Frekans dilimlerinde genel ortalamalar, ayrı ayrı deneklerin farklı durum ve bölgelere karşılık gelen genlik, frekans özelliklerinin ortalamalarına dayanarak hesaplanmıştır. Elde edilen osilasyonlarda tepeden tepeye (peak to peak) maksimum genlikler ölçülmüştür.

### Koherens Analizi

Koherens fonksiyonu ile  $x(t)$  ve  $y(t)$  gibi iki sinyal arasındaki ilişki ölçülür ve matematiksel olarak aşağıdaki gibi gösterilir.

$$COH_{xy}^2(f) = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}$$

$S_{xy}(f)$ ,  $x(t)$  ve  $y(t)$  arasındaki çapraz spektral yoğunluk fonksiyonunu,  $S_{xx}(f)$  ve  $S_{yy}(f)$  ise sırası ile  $x(t)$  ve  $y(t)$ 'nin güç spektral yoğunluk fonksiyonlarını ifade etmektedir. Çapraz güç spektrumu veya Çapraz korelasyon olarak da adlandırılan çapraz spektral yoğunluk fonksiyonu,  $x(t)$ 'nin  $t$  zamanındaki ve  $y(t)$ 'nin  $t+\tau$  zamanındaki değerlerinin çarpımının toplam  $T$  zamanına bölünerek ortalama alınması ile elde edilen kompleks bir fonksiyondur. Koherens her zaman 0 ile 1 arasında bir değer alır ve bu değer  $x(t)$  ve  $y(t)$  sinyalleri birbirleri ile ilişkili sinyaller ise 1'e yakın veya 1, değil ise 0'a yakın veya 0 olur. Çalışmamızda farklı elektrot bölgeleri arasındaki koherens değerleri 'Brainamp analyzer' programı ile hesaplanmıştır.

### **Faz Kilitlenmesi Analizi**

Çalışmamızda belirli frekans bantlarında tek süpürümler arasında faz kilitlenmesi de araştırılmıştır. Sıçanlara ait tek süpürümler belirli frekans aralıklarında, 500 ms'lik zaman pencerelerinde (0-500 ms) filtrelenmiştir. Faz kilitlenmesi analizlerinde, tek süpürümlerin birbirleri ile korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Her bir süpürüm bir zaman serisi ile ifade edilip, bu zaman serisinin çiftli kombinasyonlarının korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Bulunan korelasyon katsayılarının Fisher'ın Z-değerlerine  $Z=1/2 \ln (1+r)/(1-r)$  formülü ile dönüştürülüp ortalamaları alınmıştır. Bir sayısına yakın olan Z-değerleri, süpürümler arasında güçlü faz açısı uyumu olduğunu, 0'a yakın olanlar ise süpürümler arasında zayıf faz açısı uyumu olduğunu göstermektedir. Tüm hesaplamalar ve analizler 'Brainamp analyzer' programı ile yapılmıştır.

### **3.5. Biyokimyasal Yöntemler**

Uyumsuzluk Negativitesi kayıtlarının alınmasından sonra ürethan anestezisi (i.p. %20'lik, 5 ml/kg) altında kalbe kardiyak kanül yerleştirilmiştir. Kanül aracılığıyla verilen heparinli izotonik ile beyin dokuları perfüze edilerek kandan arındırılmıştır ve çıkarılan beyin dokuları diseke edilerek (temporal korteks ve frontal korteks olarak) sıvı nitrojen içerisinde dondurularak  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır. Çıkarılan beyin dokuları daha sonra biyokimyasal parametrelerinin ölçümleri için kullanılmıştır.

#### **3.5.1. Doku Tiobarbitirik Asit Reaktif Ürünlerinin Ölçümleri**

Beyin dokusunda TBARS ölçümleri, Wasowicz ve arkadaşlarının (1993) yöntemi ile yapılmıştır. Bu yöntemin temel prensibi, lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA'nın 2-tiyobarbitirik asit (TBA) ile reaksiyona girmesi ile oluşan bileşiğin

bütanol fazına ekstrakte edilerek 525 nm eksitasyon ve 547 nm emisyon dalga boyunda spektrofotometrik olarak okunması esasına dayanır.

Kullanılan Malzemeler:

1. 29 mM TBA (TBA, Sigma-T5500): 0,418 g, 50 ml glasiyal asetik asit ( Acetic acid glasiyal extra pure, Merck-56 ) ve 50 ml distile su içinde çözülmüştür.
2. 5 M Hydrochloric acid (HCl, Merck-314 )
3. n-bütanol ( n-Bütanol, Merck-329 )
4. Standart solüsyonu: Tetraetoksipropan (1,1,3,3-tetraethoxy-propane, Sigma-T9889 ) stok solüsyonundan distile su ile sulandırılarak hazırlanmıştır.

Perfüze edildikten sonra çıkarılan ve -80 °C'de saklanan beyin dokuları buz üzerinde 1 mM EDTA içeren 50 mM soğuk K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH= 7) tamponunda homojenize edilmiştir. Homojenatların 4 °C'de, 10000 x g'de, 15 dakika santrifüj (Biofuge15R, Heroeus, Germany) edilmesiyle süpernatantlar elde edilmiştir.

İçerisinde bir ml distile su olan tüpe 50 µl doku süpernatantı konulduktan sonra, 1 ml TBA (29 mmol/L) eklenmiştir. Tüp iyice karıştırıldıktan sonra, 1 saat boyunca 95-100 °C arasında kaynatılmıştır. Soğutulan numuneler 25 µl HCl (5 mol/L) ve 3,5 ml n-bütanol eklenerek vortekslenmiş ve sonrasında +4°C'de 3000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek, bütanol fazı ayrılmıştır. Bütanol ekstraktının floresansı, 525 nm eksitasyon dalga boyunda ve 547 nm emisyon dalga boyunda spektrofotometrede okunmuştur.

TBARS miktarının hesaplanması: 1,1,3,3,-tetra-etoksi-propan standardı numune gibi çalışılarak standart grafiği çizilmiştir. Dokuların TBARS miktarı bu grafiğe göre hesaplandıktan sonra µmol/g protein olarak belirlenmiştir.

### **3.5.2. Protein Tayini**

Beyin dokularında protein tayini Bradford (Bradford, 1976) yöntemine göre çalışan bir kit ile yapılmıştır.

Reaktifler:

1. Standart solüsyon: 2 µg/µl bovin serum albümin (BSA- Albümin Bovine, Sigma, A- 8022)
2. Coomassie Plus Protein Assay Reagent (CPPA, Pierce-1856210) Reaktifi

İşlemler: 1 µl doku süpernatantı 999 µl distile su ile sulandırıldıktan (1:1000) sonra üzerine 1 ml CPPA reaktifi eklenerek 595 nm’de spektrofotometrik olarak absorbans okunmuştur. Standartlar ise numune yerine artan konsantrasyonlarda 1:1000 sulandırmaya sahip BSA kullanılarak belirlenmiştir.

Protein Miktarının Hesaplanması: Standart grafiği kullanılarak dokulardaki protein miktarları hesaplanmıştır.

### **3.5.3. 4-Hidroksi 2- Nonenal Seviyesinin Tayini**

Beyin dokusunda 4-HNE tayini dokuya uyumlu bir kit (Cat. #STA-838. OxiSelect™ HNE Adduct ELISA Kit) kullanılarak yapılmıştır.

Prensip: Protein örneklerindeki 4-HNE miktarı kit yardımıyla ölçülen absorbans değerlerinin bilinen 4-HNE-BSA standart eğrisi ile karşılaştırılarak belirlenmiştir. Bu nedenle BSA standart ve protein örnekleri (10 µg/mL) kuyucuklara yüklenerek 2 saat süreyle 37 °C’de bekletilmiştir. Daha sonra 4-HNE protein miktarının tespiti için kuyucuklar sırasıyla anti-HNE antikoru ve HRP konjuge sekonder antikoru ile muamele edilmiştir. Enzim immün assay (EIA) kiti ile yapılan ölçüm sonrasında standart eğri kullanılarak örneklerdeki 4-HNE miktarı µg/ml doku olarak hesaplanmıştır. Sonrasında normalizasyon sağlamak için örneklerin protein miktarlarına bölünmüştür (µg/ml protein).

Reaktifler:

1. protein bağlayıcı plate (96 kuyucuklu)
2. Anti-HNE antikoru (1000x)
3. Sekonder Antikoru, HRP konjuge (1000x)
4. Assay seyreltici
5. 10x yıkama tamponu
6. Substrat solüsyonu
7. Stop solüsyonu
8. Redükte BSA solüsyonu

Reaktiflerin hazırlanması:

- 1X yıkama tamponu: 10X konsantre yıkama tamponu, 1X deionize su ile seyreltilerek hazırlanmıştır.

- Anti-HNE ve Sekonder antikor: Antikorlar kullanmadan hemen önce assay seyreltici ile 1:1000 oranında seyreltilmiştir.

İşlemler: Öncelikle bilinmeyen protein örnekleri 10 µg/mL olacak şekilde 1X PBS’de seyreltilip ardından 10 µg/mL protein örnekleri ve HNE-BSA standartlarından 100 µl kuyucuklara eklenip gece boyunca +4 °C’de inkübasyona bırakılmıştır. Her bir kuyucuk 250 µl 1X PBS ile iki kez yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra kuyucuklar boşaltılıp, kalan yıkama solüsyonu mikrowell strip yardımıyla uzaklaştırılmıştır. Her bir kuyucuğa 200 µl Assay seyreltici eklenip oda sıcaklığında orbital karıştırıcı üzerinde 1-2 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonu takiben kuyucuklar 250 µl 1X yıkama tamponu ile üç kez yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra kuyucuklar boşaltılıp kalan yıkama tamponu uzaklaştırılmıştır. Plate üzerinde kullanılan bütün kuyucuklara 100 µl dilüe anti-HNE antikoruna ilave edilip oda sıcaklığında orbital karıştırıcı üzerinde inkübasyona bırakılmıştır. Bir önceki yıkama işlemi gibi tekrar üç defa yıkanmıştır. Kullanılan bütün kuyucuklara seyreltik sekonder antikordan (HRP-konjuge) 100 µl eklenip, oda sıcaklığında orbital karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübe edilmiştir. Kuyucuklar inkübasyonu takiben 250 µl 1X yıkama tamponu ile beş kez yıkanmıştır. Substrat solüsyonu oda sıcaklığına kadar ısıtılıp boş kuyucuklar dâhil bütün kuyucuklara bu solüsyondan 100 µl ilave edilip oda sıcaklığında orbital karıştırıcı üzerinde 2 ile 30 dakika arasında inkübe edilmiştir. Enzim reaksiyonunu durdurmak için her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek, bütün kuyucukların 450 nm’deki absorbansı zaman kaybetmeden okunmuştur (Renk zamanla solacağından işlemin hızlı bir şekilde yapılması gerekmektedir).

### **3.6. SDS-PAGE Western Blot Protokolü**

-80°C’de saklanan beyin doku örnekleri (temporal korteks+frontal korteks doku homojenatı), 0,2 gr dokuya 600 µl liziz buffer ve 10 µl proteaz inhibitör kokteyli ile inkübe edilerek homojenize edilmiş ve toplam protein miktarları Bradford yöntemine göre belirlenmiştir. Numuneler, +4 °C’de, 15 000 rpm’de, 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları alınarak -20 °C’de saklanmıştır. Numuneler elektroforezden önce 95°C’de 5 dakika kaynatılmıştır. İncelenecek olan proteinlerin ağırlıklarına uygun yüzdede poliakrilamid jeller hazırlanmıştır. Her kuyucuğa 20 µl numune eklenerek elektroforez yapılmıştır. Elektroforez sonrasında jeldeki

proteinlerin immunoblotting yapılarak membrana geçmesi sağlanmıştır. Proteinlerin PVDF membrana transferinden sonra, membran 1 saat boyunca oda sıcaklığında pH'sı 7.2-7.4 olan, % 0.1 Tween-20 ilave edilen Tris Buffer Solusyonu ile hazırlanan % 5'lik yağsız kuru süt tozu ile bloklanmıştır. Membran NR2A, GluR2, ve GFAP primer antikorları ile uygun sıcaklık ve sürelerde karıştırıcı üzerinde inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında 3 kez 10 dakika TBS-T solüsyonu ile yıkanmıştır. Membran, oda sıcaklığında sekonder antikorla karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra 3 kez 10 dakika TBS-T solüsyonu ile yıkanmıştır. Membran SuperSignal Chemiluminisans'la uygun sürede geliştirilip membrandaki protein bantları karanlık odada hiperfilme aktarılmıştır. Film, geliştirici ve fiksatiften geçirilip distile su ile yıkandıktan sonra kurutulmuştur. Elde edilen bantlar İmage J (1.46r sürüm, National Institute of Health, Amerika Birleşik Devletleri) görüntü analiz programı ile analiz edilmiştir.

### **3.7. Histolojik Analizler**

#### **3.7.1. Elektron Mikroskobu İncelemesi**

Kontrol, sham ve deney gruplardan rastgele seçilen üçer sıçan ürethan ile anestezi uygulanmıştır. Sıçanlar anestezi altındayken intrakardiyak perfüzyonla uygulanan heparinize serum fizyolojik ile beyin doku kandan arındırılmış ve Somogy- Tachaci fiksatifine (0,1 M fosfat tamponunda %4 paraformaldehide, %0,1 glutaraldehide, pH 7,3) fiksasyon yapılmıştır. Beyin dokusundan alınan parçalar (temporal korteks ve frontal korteks) +4°C'de aynı fiksatifin yüksek glutaraldehid konsantrasyonunda (%2) 2 saat kadar fikse edilmiştir. Sonrasında dokular 0,1 M fosfat tamponunda hazırlanmış %1'lik osmium tetra oksit içerisinde 2 saat tutularak ikincil fiksasyonu yapılmıştır. Artan alkol serilerinden geçirilen ve böylece sudan arındırılan doku örnekleri araldit içerisinde gömülerek bloklanmıştır. Bloklardan 1 µm kalınlıkta alınan yarı ince kesitlere toluidin mavisi boyaması, ultramikrotomda 30-60 nm kalınlıkta alınan ultra ince kesitlere kurşun sitrat/uranil asetat kontrastlaması yapılmıştır. Yarı ince kesitler ışık mikroskobunda, ultra ince kesitler geçirimli elektron mikroskobunda (Zeiss LEO-906E TEM, Almanya) incelenmiştir. Bu yöntemle beyin dokusunda ultra yapısal analizler yapılarak, ortaya çıkabilecek yapısal değişiklikler belirlenmeye çalışılmıştır.



### **3.8. Sonuçların Değerlendirilmesi**

İstatistiksel değerlendirme SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Her değişken için normallik testi uygulanmıştır. Biyokimyasal ve western blot verileri, sıçanların yem tekimleri ve ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan veriler için parametrik olan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve onu takiben Tukey Post Hoc Testi, uymayanlarda ise nonparametrik olan Kruskal Wallis Analizi ve onu takiben Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Olaya ilişkin potansiyel verileri deney grupları (K1, S1, E1, K10, S10, E10) olgular arası faktör (between subjects), uyarı türü (standart, nadir) ve elektrot bölgeleri (Fp1, Fp2, T3, T4) de aynı olgu grup içi (within subjects) faktörler olmak üzere yinelenen lmler (Repeated Measures) ANOVA testiyle değerlendirilmiştir.  $P < 0,05$ 'i sağlayan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Görünüm

Deney boyunca sıçanların genel görünüm ve davranışlarında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

### 4.2. Ağırlık Değişimi

Deney süresi boyunca sıçanların ağırlık takipleri ve yem tüketimleri akut gruplarda günlük, kronik gruplarda haftalık olarak yapılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda K1 ve S1 grubu hayvanlarında kilo artışı olmasına karşın E1 grubu hayvanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede kilo kaybı gözlenmiştir. Ayrıca S1 grubu hayvanlarındaki kilo artışının K1 grubu hayvanlarından az olduğu bulunmuştur. Kronik grupların hepsinde de kilo artışı izlenirken S10 ve E10 gruplarındaki artışların K10 kadar olmadığı tespit edilmiştir. E10 grubunda çoğu haftalarda K10 grubu kadar olmasa da kilo artışı görülmüştür ve bu artışların iki tanesinin S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. S1 grubunun yem tüketiminin K1 grubuna göre anlamlı derecede az olduğu izlenmiştir (Tablo 4.1). Ayrıca kronik grupların yem tüketimleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı da dikkati çekmiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Akut gruplardaki sıçanların ağırlık değişimleri ve yem tüketimleri (Farklar günlük ağırlık değişimleri içindir. \* K1'e göre p<0,05, ε S1'e göre p<0,05)

Gruplar	1.gün (g)	2. gün (g)	3.gün (g)	4.gün (g)	5.gün (g)	6.gün (g)	7.gün (g)	Yem Tüketimi (g/gün/100g)
<b>K1</b>	306,9±8	312,4±8,5	311,7±8,4	314±8,5	313,6±8,8	313,9±8,6	313,7±8,5	7,9±0,2
<b>S1</b>	304,9±6	304,8±6,6 *	301,4±6,5	301,4±6,5 *	303,1±6,7	305±6,7 *	307,1±6,7 *	6,2±0,2 *
<b>E1</b>	331,6±7,8	329,2±7,8 *	327,6±7,6	325,6±7,4 *	324±7,6 ε	323,9±7,5 ε	323,6±7,6 ε	6,7±0,4

**Tablo 4.2.** Kronik gruplardaki sıçanların ağırlık değişimleri ve yem tüketimleri (Farklar haftalık ağırlık değişimleri içindir. # K10'a göre p<0,05, γ S10'a göre p<0,05)

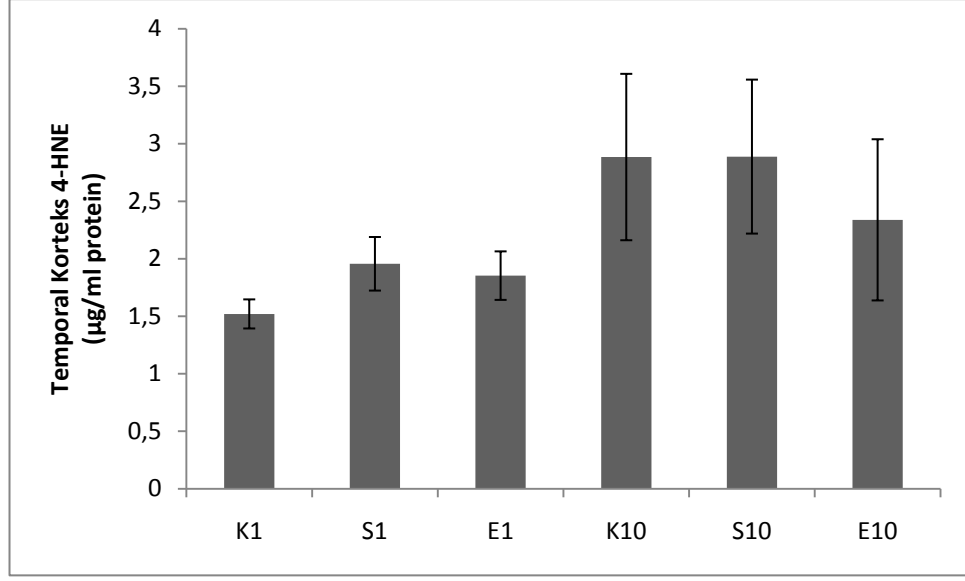
Gruplar	1.hafta(g)	2.hafta(g)	3.hafta(g)	4.hafta(g)	5.hafta(g)	6.hafta(g)	7.hafta(g)	8.hafta(g)	9.hafta(g)	10.hafta(g)	Yem Tüketimi (g/gün/100g)
<b>K10</b>	362,7±10,5	369,3±10	375,4±9,9	375,9±10,1	382,4±10,6	385,2±10,8	393,3±11,2	390,9±10,5	392,4±10,8	395,7±10,8	7±0,5
<b>S10</b>	324,6±9,1	321,1±8,9 #	322,4±9,8	323,4±10,2	328,1±9,9	325,4±10,2 #	331,5±9,9	331,2±9,9	333,9±9,9	332,8±10,5 #	6,8±0,1
<b>E10</b>	354,1±5,8	346,3±5,7 #γ	347,2±5,6	345,5±5,5	350,1±6	352,9±6,2 γ	355,4±5,8 #	358±5,6 #	358,4±5,7	362,1±5,5 γ	6,8±0,1

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

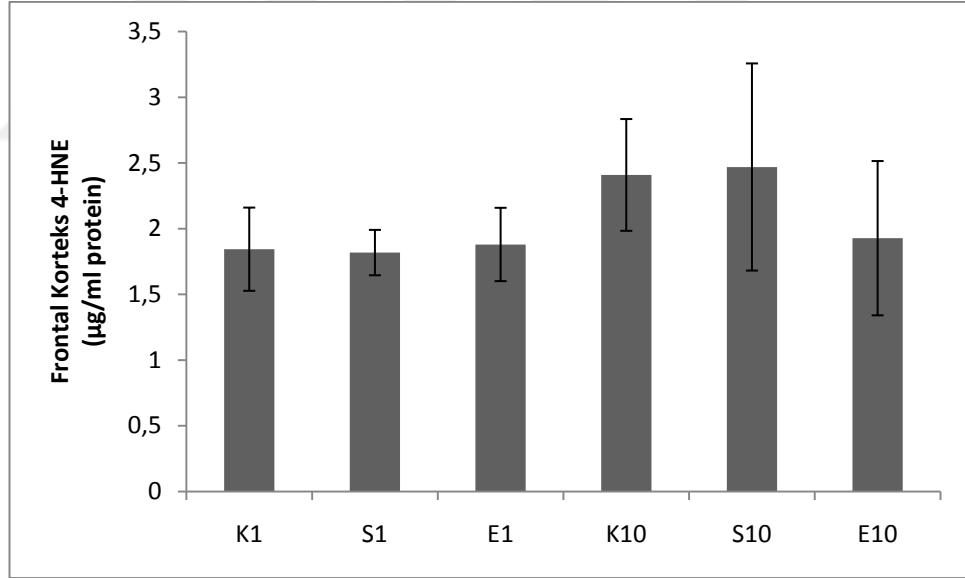
Kontrol, sham ve deney gruplarındaki hayvanların biyokimyasal bulguları Tablo 4.3, Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'te verilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda temporal korteks ve frontal korteks 4-HNE değerlerinde gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Öte yandan temporal korteks TBARS değerlerinin K10 grubunda K1'e göre ve E10 grubunda E1'e göre anlamlı derecede yüksek çıktığı görülmüştür. Ayrıca frontal korteks TBARS değerlerinin sadece E10 grubunda E1 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda hem TBARS hem de 4-HNE değerlerinin anlamlı olmamakla birlikte E1 grubunda K1'e göre arttığı, E10 grubunda ise S10'a göre azaldığı görülmüştür.

**Tablo 4.3.** Kontrol, sham ve deney gruplarının temporal ve frontal korteks 4-HNE ve TBARS değerleri (\* K1'e göre  $p<0,05$ ,  $\beta$  E1'e göre  $p<0,05$ )

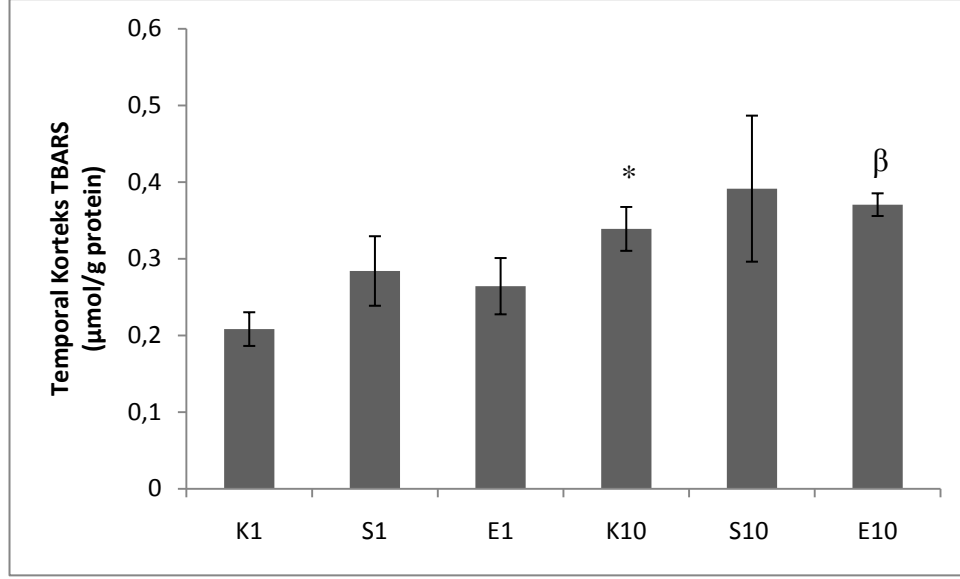
		GRUPLAR					
		K1	S1	E1	K10	S10	E10
4-HNE ( $\mu\text{g/ml}$ protein)	Temporal Korteks	1,52 $\pm$ 0,13	1,96 $\pm$ 0,23	1,85 $\pm$ 0,21	2,88 $\pm$ 0,72	2,89 $\pm$ 0,67	2,34 $\pm$ 0,7
	Frontal Korteks	1,84 $\pm$ 0,32	1,82 $\pm$ 0,17	1,88 $\pm$ 0,28	2,41 $\pm$ 0,43	2,47 $\pm$ 0,79	1,93 $\pm$ 0,59
TBARS ( $\mu\text{mol/g}$ protein)	Temporal Korteks	0,21 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,05	0,26 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,03 *	0,39 $\pm$ 0,1	0,37 $\pm$ 0,01 $\beta$
	Frontal Korteks	0,17 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,04	0,23 $\pm$ 0,03	0,27 $\pm$ 0,08	0,36 $\pm$ 0,09	0,33 $\pm$ 0,02 $\beta$



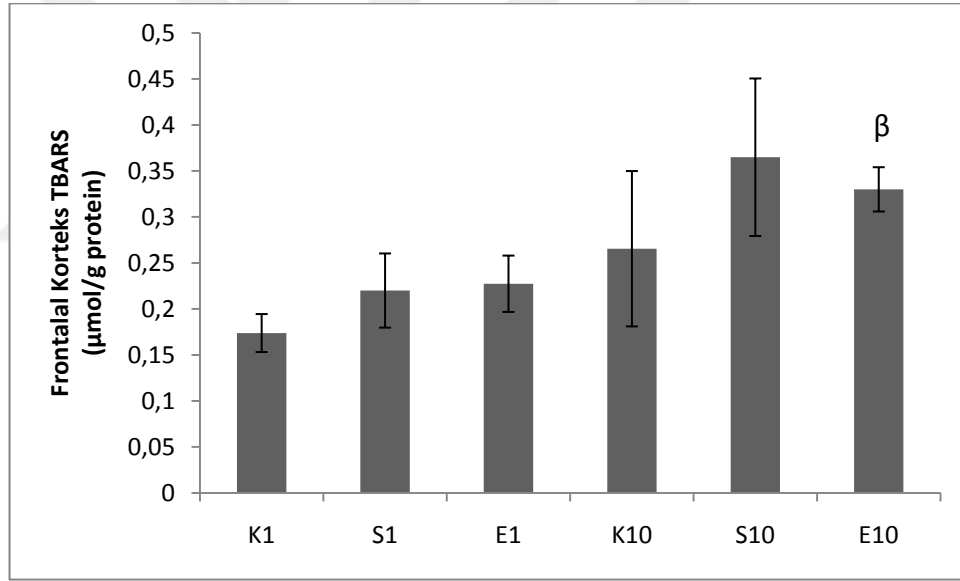
Şekil 4.1. Kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks 4-HNE değerleri



Şekil 4.2. Kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks 4-HNE değerleri



Şekil 4.3. Kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TBARS değerleri ( $\beta$  E1'e göre  $p < 0,05$ , \* K1'e göre  $p < 0,05$ )



Şekil 4.4. Kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TBARS değerleri ( $\beta$  E1'e göre  $p < 0,05$ )

#### 4.4. Western Blot Bulguları

##### 4.4.1. NMDA Reseptörü Western Blot Bulguları

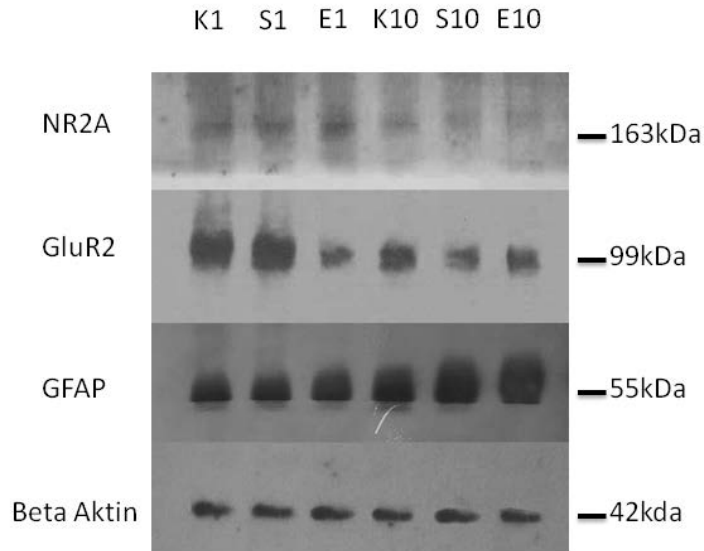
Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin (temporal+frontal korteks) NMDAR NR2A altbirimi proteini için western blot bulguları Şekil 4.5 ve 4.6'da sunulmuştur. NR2A altbirimi protein seviyelerinde akut gruplar ve kronik gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. K10 grubunda K1'e göre, S10 grubunda S1'e göre ve E10 grubunda E1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır.

#### 4.4.2. AMPA Reseptörü Western Blot Bulguları

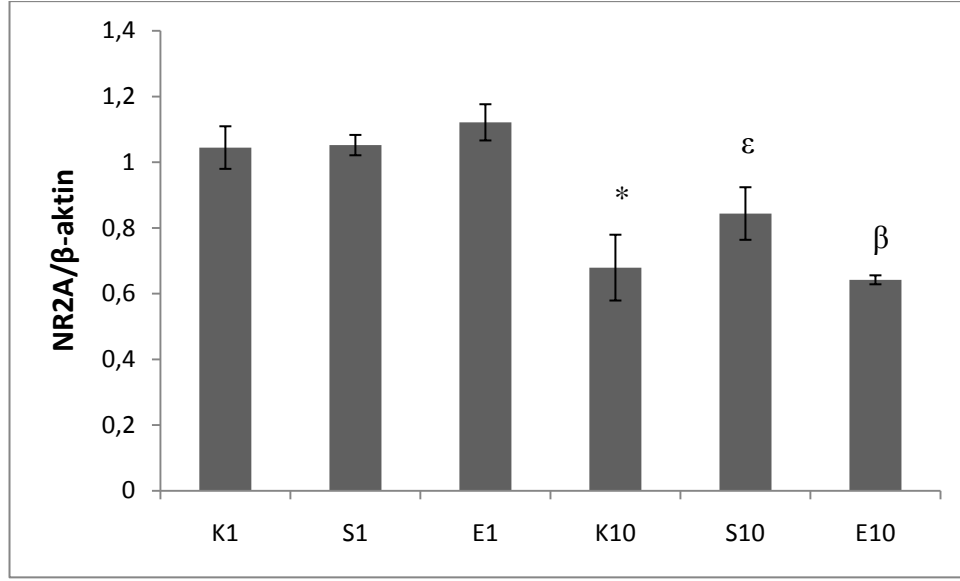
Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin (temporal+frontal korteks) AMPAR GluR2 altbirimi proteini için western blot bulguları Şekil 4.5 ve 4.7’de verilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda GluR2 altbirimi protein seviyelerinin E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Öte yandan GluR2 protein seviyelerinin E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca GluR2 protein seviyelerinin E1 grubunda E10 grubuna göre anlamlı derecede düşük, K1 grubunda K10’a ve S1 grubunda S10’a göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

#### 4.4.3. GFAP Proteini Western Blot Bulguları

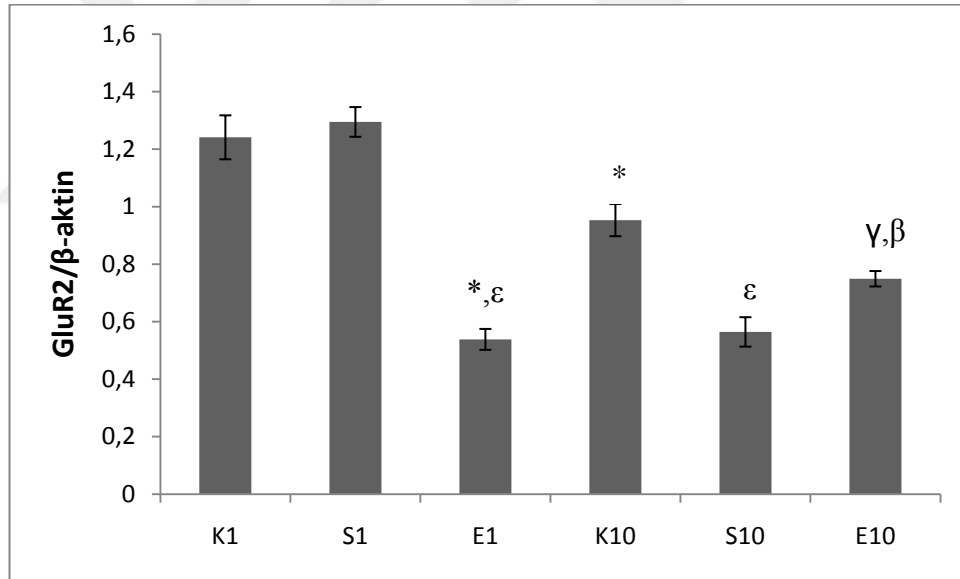
Kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarının beyin (temporal+frontal korteks) GFAP proteini western blot bulguları Şekil 4.5 ve 4.8’de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda GFAP protein seviyelerinin E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca GFAP protein seviyelerinin E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu izlenmiştir. Bunlara ek olarak K10 grubunda K1’e göre, S10 grubunda S1’e göre ve E10 grubunda E1’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edilmiştir.



Şekil 4.5. Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu (temporal+frontal korteks) Western Blot analizi.

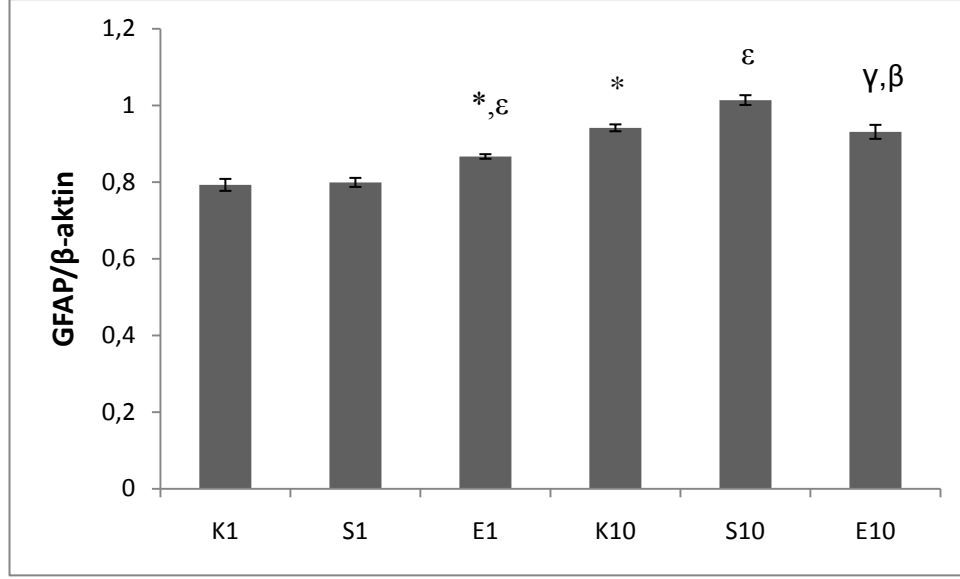


**Şekil 4.6.** Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu (temporal+frontal korteks) NR2A Western Blot dansitometrik analizi. (\* K1'e göre  $p<0,05$ , ε S1'e göre  $p<0,05$ , β E1'e göre  $p<0,05$ )



**Şekil 4.7.** Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu (temporal+frontal korteks) GluR2 Western Blot dansitometrik analizi. (\* K1'e göre  $p<0,05$ , ε S1'e göre  $p<0,05$ , γ S10'a göre  $p<0,05$ , β E1'e göre  $p<0,05$ )





**Şekil 4.8.** Kontrol, sham ve deney gruplarının beyin dokusu (temporal+frontal korteks) GFAP Western Blot dansitometrik analizi. (\* K1'e göre  $p<0,05$ , ε S1'e göre  $p<0,05$ , γ S10'a göre  $p<0,05$ , β E1'e göre  $p<0,05$ )

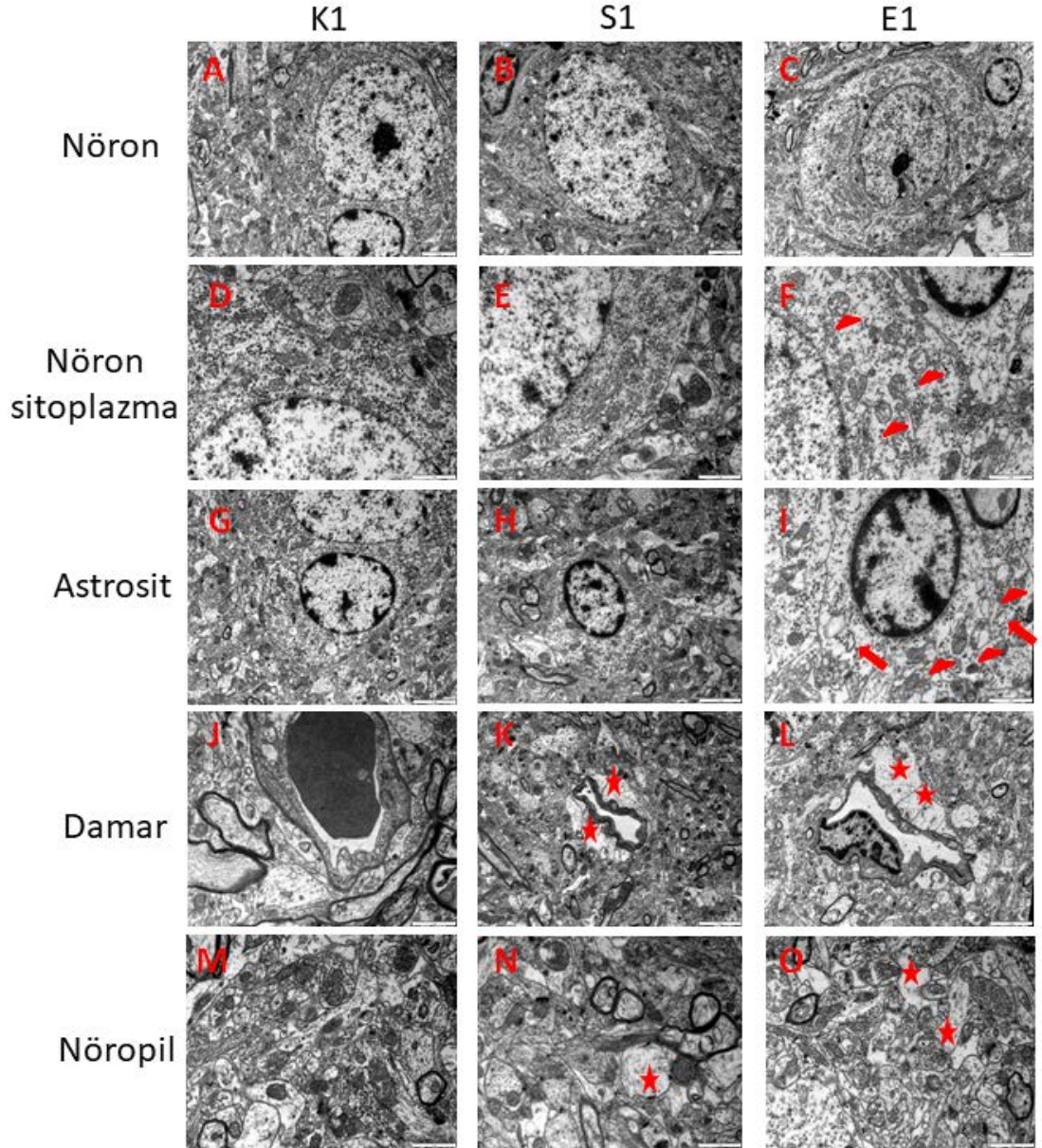
#### 4.5. Elektron Mikroskopi Bulguları

Kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarının beyin TEM görüntüleri Şekil 4.9, 4.10, 4.11 ve 4.12'de verilmiştir.

##### 4.5.1. K1-S1-E1 Grupları Frontal Korteks Bulguları

Akut kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TEM görüntüleri Şekil 4.9'da verilmiştir. Her üç grup nöronlarının çekirdekçiklerinin belirgin ve çekirdeklerinin ökromatik yapıda olduğu görülmüştür. Nöron membranlarının sağlıklı ve sinapsların mevcut olduğu tespit edilmiştir. K1 grubu nöron sitoplazmasının kompakt bir yapıya sahip, organellerinin sağlıklı ve homojen olduğu izlenmiştir. E1 grubunda ribozomların endoplazmik retikulum sisternalarından serbestleşmiş durumda oldukları saptanmıştır. Bununla birlikte E1 grubunda diğer gruplara göre elektron densite kaybı izlenmiş ve organellerin çekirdek çevresinde yoğunlaştığı bulunmuştur. Öte yandan E1 grubu mitokondrilerinde erime görülmüştür. Her üç grubun astrosit çekirdeklerinin heterokromatin yapıda olduğu tespit edilmiştir. K1 grubu astrosit sitoplazmasının kompakt bir yapıya sahip ve organellerinin sağlıklı olduğu, buna karşın E1 grubu astrosit sitoplazmalarında elektron densite kaybı, mitokondrilerinde krista kaybı ve endoplazmik retikulum sisternalarında şişme dikkati çekmiştir. K1 grubu sağlıklı damar endotel duvarı ile membrana limitans gliayı oluşturan astrosit ayakçıklarının normal olduğu ve böylece kan beyin bariyeri bütünlüğünün sağlam olduğu izlenirken, S1 ve E1 gruplarında

membrana limitans gliayı oluşturan astrosit ayakçıklarında ödem ve buna bağlı olarak damar çeperinde büzüşme saptanmıştır. K1 nöropilinde miyelinli, miyelinsiz akson liflerinin ve diğer glial hücre sitoplazmalarının normal oldukları görülmüştür. Öte yandan S1 ve E1 gruplarında da miyelinli miyelinsiz akson lifleri bulunmakla birlikte ödematöz yapının baskın olduğu tespit edilmiştir.

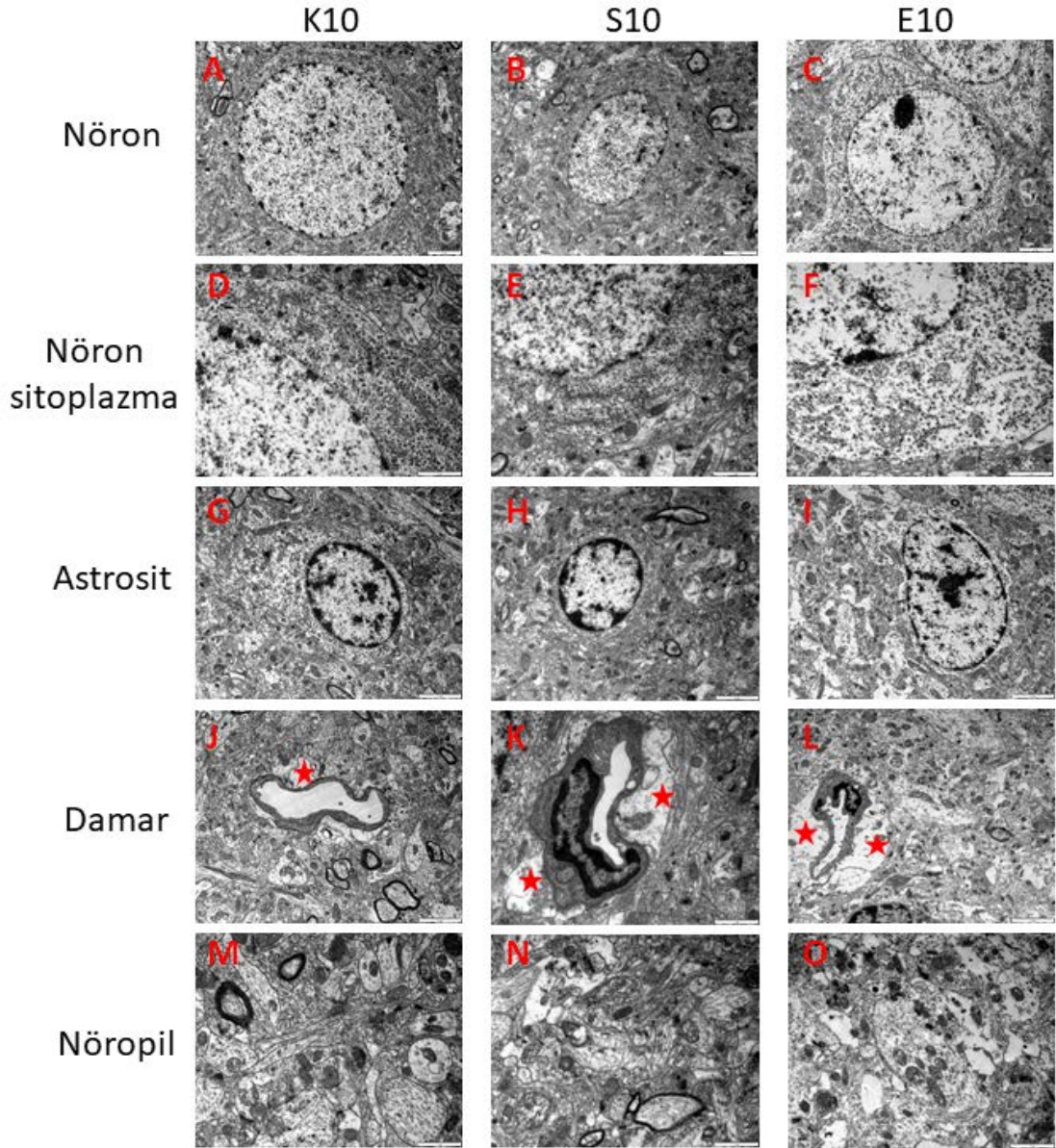


**Şekil 4.9.** Akut kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TEM görüntüleri. Ok başı: Mitokondriyal erime, Ok: Endoplazmik retikulumda şişme, Yıldız: Ödem. Ölçekler: A, B, C, G, H, K, L: 2µm, D, E, F, I, J, M, N, O: 1µm

#### 4.5.2. K10-S10-E10 Grupları Frontal Korteks Bulguları

Kronik kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TEM görüntüleri Şekil 4.10'da verilmiştir. Her üç grup nöronlarının çekirdekçiklerinin belirgin ve

çekirdeklerinin ökromatik yapıda olduğu görülmüştür. Her üç grupta da organeller arasında fark olmadığı, mitokondri kristallarının sağlam ve endoplazmik retikulum sisternalarının sağlıklı olduğu izlenmiştir. K10 ve S10 grubunda organel dağılımının homojen olduğu, E10 grubunda elektron lüsent sitoplazmanın baskın olduğu saptanmıştır. Nöron hücre membranı bütünlüğünün bozulmamış ve sinaptik bağlantıların presinaptik ve postsinaptik membranlardaki elektron dense görünümle sağlıklı bir yapıda oldukları bulunmuştur. Her üç grupta da astrosit çekirdeklerinin heterokromatin yapıda olduğu ve E10 grubunda mitokondriler normal olmakla birlikte sitoplazmanın elektron lüsent olduğu görülmüştür. Her üç grupta da damar endotel bütünlüğü izlenmekle beraber membrana limitans gliayı oluşturan astrosit ayakçıklarında ödem izlenmiştir. Ancak S10 ve E10 gruplarında K10'a göre ödemli alanların daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Gruplar nöropil yönünden karşılaştırıldıklarında ödematöz yapı fark edilmekle birlikte enine ve uzunlamasına akson liflerinin, mitokondrilerin, astrosit sitoplazmik uzantıların sağlıklı oldukları tespit edilmiştir.

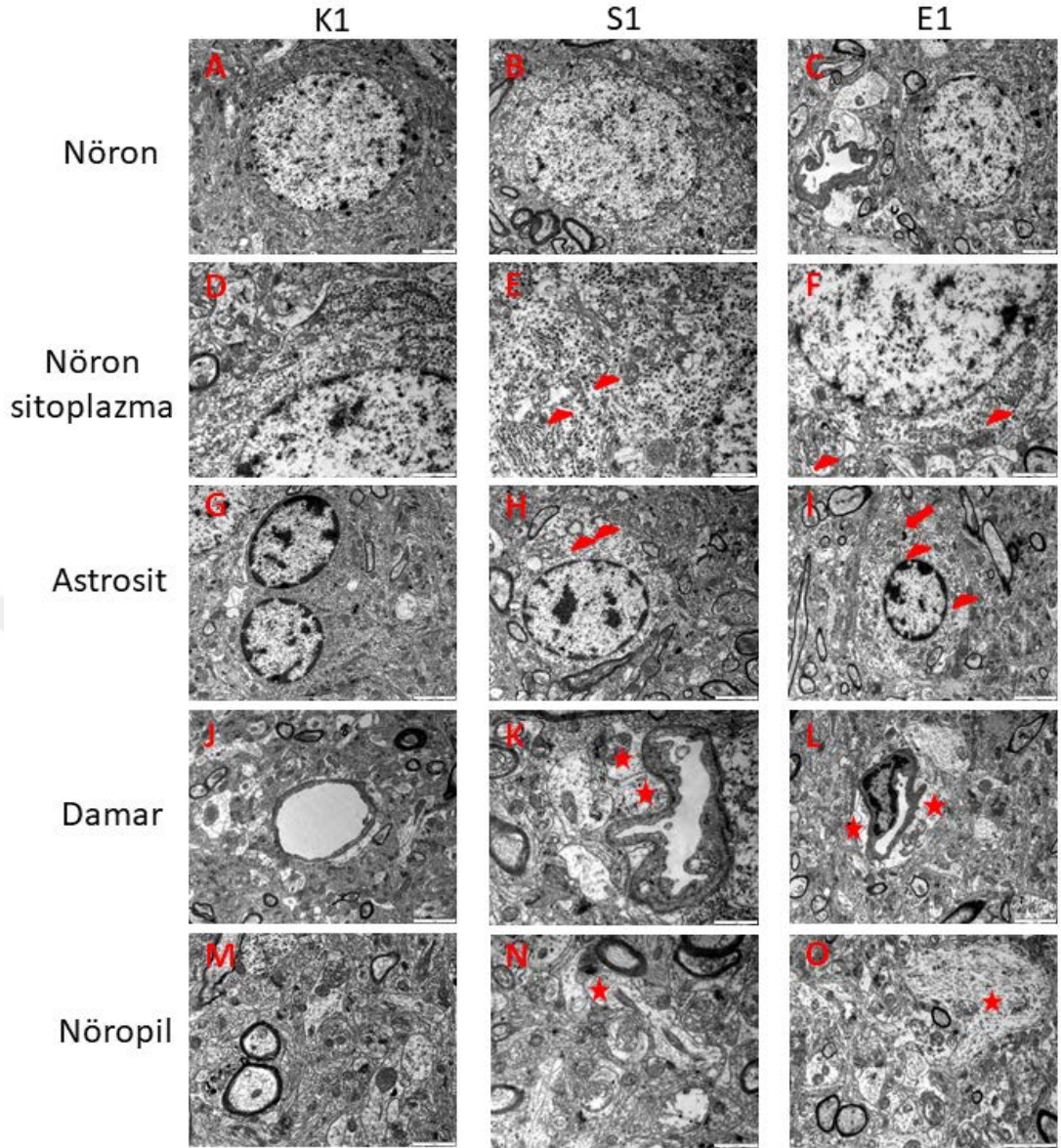


**Şekil 4.10.** Kronik kontrol, sham ve deney gruplarının frontal korteks TEM görüntüleri. Yıldız: Ödem. Ölçekler: A, B, C, G, H, I, J, L: 2µm, D, E, F, K, M, N, O: 1µm.

#### 4.5.3. K1-S1-E1 Grupları Temporal Korteks Bulguları

Akut kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TEM görüntüleri Şekil 4.11'de verilmiştir. Her üç grup nöronlarının çekirdekçiklerinin belirgin ve çekirdeklerinin ökromatik yapıda olduğu görülmüştür. Nöron membranlarının sağlıklı ve sinapsların mevcut olduğu tespit edilmiştir. K1 grubu nöron sitoplazmasının kompakt bir yapıya sahip ve organellerinin sağlıklı olduğu izlenmiştir. E1 grubunda ribozomların endoplazmik retikulum sisternalarından serbestleşmiş durumda oldukları bulunmuştur. Bununla birlikte E1 grubunda diğer gruplara göre elektron densite kaybı ve sitoplazmik organel organizasyonunda

düzensizlik saptanmıştır. Öte yandan S1 ve E1 grubu mitokondrilerinde erime gözlenmiştir. Her üç grubun astrosit çekirdeklerinin heterokromatin yapıda olduğu tespit edilmiştir. K1 grubu astrosit sitoplazmasının kompakt bir yapıya sahip ve organellerinin sağlıklı olduğu izlenmiştir. Buna karşın S1 ve E1 astrosit sitoplazmalarında elektron densite kaybı ve mitokondrilerinde krista kaybı saptanmıştır. Ayrıca E1 grubu astrosit sitoplazmalarında lizozomal veziküller bulunmuştur. K1 grubu sağlıklı damar endotel duvarı ile membrana limitans gliayı oluşturan astrosit ayakçıklarının sağlıklı olduğu ve böylece kan beyin bariyeri bütünlüğünün sağlam olduğu görülmüştür. Buna karşın S1 ve E1 gruplarında membrana limitans gliayı oluşturan astrosit ayakçıklarında ödem ve buna bağlı olarak damar çeperinde büzüşme dikkati çekmiştir. K1 nöropilinde miyelinli, miyelinsiz akson liflerinin ve diğer glial hücre sitoplazmalarının normal oldukları izlenmiştir. Öte yandan S1 ve E1 gruplarında da miyelinli miyelinsiz akson lifleri bulunmakla birlikte ödematöz yapının baskın olduğu tespit edilmiştir.

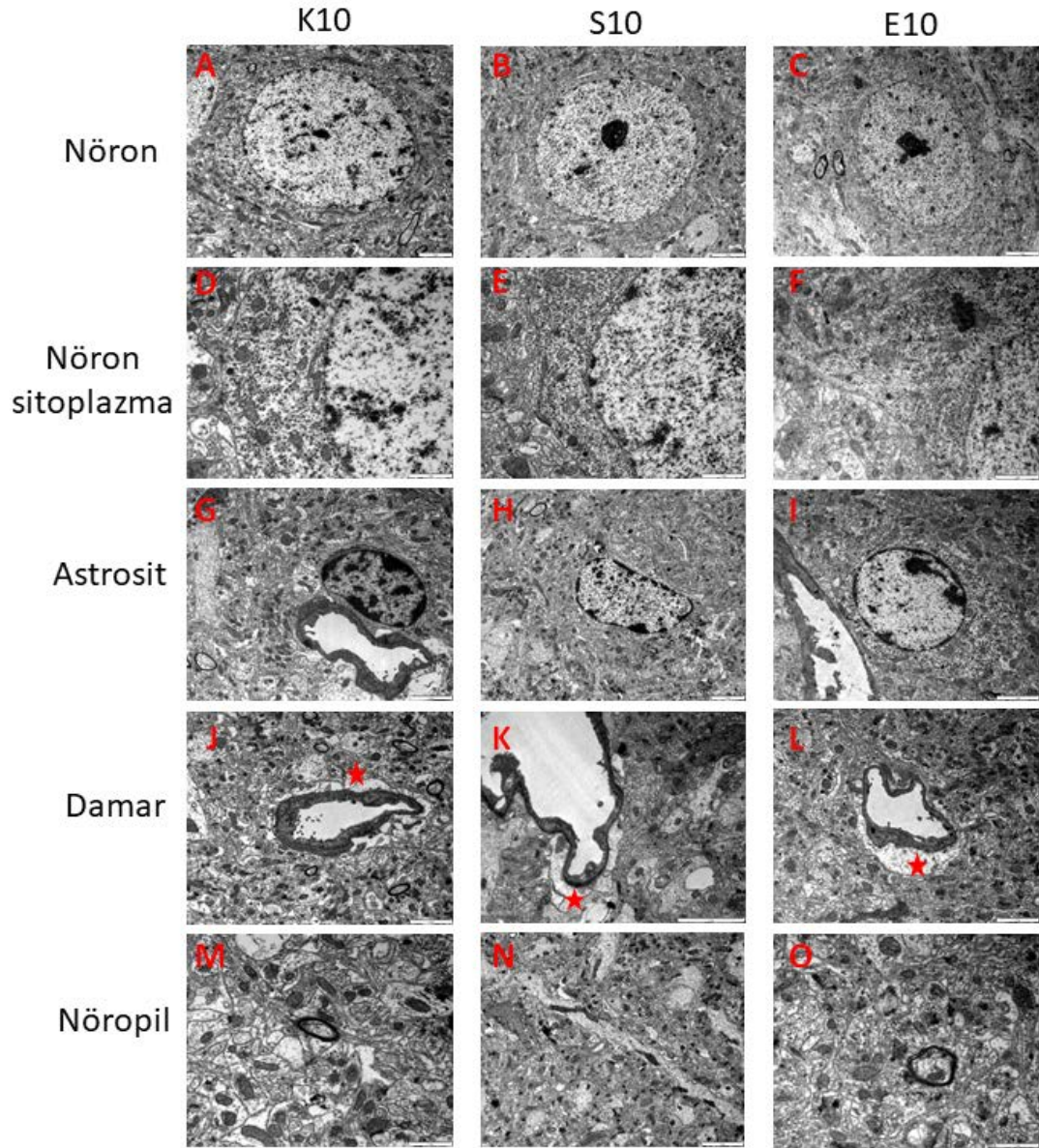


**Şekil 4.11.** Akut kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TEM görüntüleri. Ok başı: Mitokondriyal erime, Ok: Lizozomal vezikül, Yıldız: Ödem. Ölçekler: A, B, C, G, H, I, J, L, O: 2µm, D, E, F, K, M, N: 1µm.

#### 4.5.4. K10-S10-E10 Grupları Temporal Korteks Bulguları

Kronik kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TEM görüntüleri Şekil 4.12’de verilmiştir. Her üç grup nöronlarının çekirdekçiklerinin belirgin ve çekirdeklerinin ökromatik yapıda olduğu görülmüştür. Her üç grupta da organeller arasında fark olmadığı, mitokondri kristallarının sağlam ve endoplazmik retikulum sisternalarının sağlıklı olduğu bulunmuştur. Nöron hücre membranı bütünlüğünün bozulmamış ve sinaptik bağlantıların presinaptik ve postsinaptik membranlardaki elektron dense görünümle sağlıklı bir yapıda oldukları dikkati çekmiştir. Her üç grupta da astrosit çekirdeklerinin heterokromatin yapıda olduğu ve sitoplazmik

öğeler yönünden bir fark olmadığı görülmüştür. Her üç grupta da damar endotel bütünlüğü izlenmekle beraber, membrana limitans gliayı oluşturan astrosit ayakçıklarında ödem gözlenmiştir. Ancak S10 ve E10 gruplarında K10'a göre ödemli alanların daha fazla olduğu saptanmıştır. Gruplar nöropil yönünden karşılaştırıldıklarında ödematöz yapı fark edilmekle birlikte enine ve uzunlamasına akson liflerinin, mitokondrilerin, astrosit sitoplazmik uzantıların sağlıklı oldukları tespit edilmiştir.



**Şekil 4.12.** Kronik kontrol, sham ve deney gruplarının temporal korteks TEM görüntüleri. Yıldız: Ödem. Ölçekler: A, B, C, G, H, I, J, K, L, N: 2µm, D, E, F, M, O: 1µm.

## **4.6. Olaya İlişkin Potansiyel ve Uyumsuzluk Negativitesi Bulguları**

### **4.6.1. Olaya İlişkin Potansiyel Bileşenleri Latens Bulguları**

Kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarının standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP bileşenlerinin latens bulguları Tablo 4.3'te verilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda P1, N1 ve P2 latenslerinde gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda N2 latensinde gruplar arası ve bölgeler arası anlamlı farklılıklar izlenmiştir, fakat uyarılar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir. N2 latensinin sol temporal bölgede E10 grubunda E1'e göre, S10 grubunda S1'e göre ve K10 grubunda K1'e göre anlamlı derecede uzadığı saptanmıştır. Sağ temporal bölgede ise sadece K10 grubunda K1'e göre anlamlı derecede uzadığı tespit edilmiştir.

### **4.6.2. Uyumsuzluk Negativitesi Genlik Bulguları**

Kontrol, sham ve deney gruplarının MMN genlik bulguları Şekil 4.13, Şekil 4.14 ve Tablo 4.4'te verilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda MMN genliklerinde gruplar arası ve bölgelerarası farklılıklar görülmüştür. Bütün bölgelerde MMN genliği E1 grubunda K1 grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sağ frontal bölgede E1 grubunda MMN genliğinin ayrıca S1'e göre de anlamlı derecede düşük olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte sol ve sağ frontal bölgelerde MMN genliğinin E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca sol temporal hariç diğer bölgelerde E10 grubunda MMN genliğinin E1'e göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan sadece sağ frontal bölgede S10 grubunda MMN genliğinin S1'e göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

### **4.6.3. Tepeden Tepeye OİP Genlikleri**

Kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarından standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan tepeden tepeye OİP genlikleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

#### **P1N1 Genliği**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda P1N1 genliğinde gruplar arası, uyarılar arası ve bölgeler arası anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Akut gruplar arasında ve kronik gruplar arasında P1N1 genliği açısından anlamlı bir farklılık



görülmemiştir. P1N1 genliğinin K10 grubunda K1'e göre sol frontal ve sağ temporal bölgelerde, S10 grubunda S1'e göre sağ temporal bölgede anlamlı düzeyde azaldığı izlenmiştir. Ayrıca Sol temporal bölgede E10 grubu genliğinin E1'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve sağ frontal ve temporal bölgelerde ise E10 grubunun genliğinin E1'e göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bütün bölgelerde nadir uyarıda ortaya çıkan P1N1 genliğinin standart uyarıdakine göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

### **N1P2 Genliği**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda N1P2 genliklerinde gruplar, uyarılar ve bölgeler arası farklılıklar görülmüştür. N1P2 genliğinin bütün bölgelerde E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre düşük olduğu, bu düşüşün sol ve sağ frontal bölgelerde K1 ve S1 gruplarının ikisine göre de anlamlı, sağ temporal bölgede ise sadece K1'e göre anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bütün bölgelerde N1P2 genliğinin E10 grubunda S10 gurubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca N1P2 genliğinin bütün bölgelerde E10 grubunda E1'e göre ve sol temporal bölgede S1 grubunda S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir. Uyarı farklılıklarına göre incelendiğinde sağ frontal hariç diğer bölgelerde nadir uyarıda oluşan N1P2 genliğinin standarda göre anlamlı derecede düşük çıktığı bulunmuştur.

### **P2N2 Genliği**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda P2N2 genliğinde gruplar arası, uyarılar ve bölgeler arası farklılıklar gözlenmiştir. P2N2 genliğinin sol temporal hariç diğer bölgelerde E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre düşük olduğu, bu düşüşün sol frontal bölgede hem K1 hem de S1'e göre diğer bölgelerde sadece K1'e göre anlamlı olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte P2N2 genliğinin sol temporal hariç diğer bölgelerde E10 grubunda S10 gurubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, sol temporalde düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca P2N2 genliğinin sol temporal hariç diğer bölgelerde E10 grubunda E1'e göre anlamlı derecede yüksek, sol temporalde ise düşük olduğu saptanmıştır. Uyarı farklılıklarına göre incelendiğinde bütün bölgelerde nadir uyarıda oluşan P2N2 genliğinin standarda göre anlamlı derecede düşük çıktığı bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP bileşenlerinin latensleri (ms) (\* K1'e göre p<0,05, ε S1'e göre p<0,05, # K10'a göre p<0,05, γ S10'a göre p<0,05, β E1'e göre p<0,05, ψ Standarda göre p<0,05)

	Gruplar	P1(ms)		N1(ms)		P2(ms)		N2(ms)	
		Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir
Fsol	K1	9,83±0,28	10,33±0,45	29,83±1,19	30±0,88	61,33±1,79	64,17±2,44	97±0,88	96,83±1,86
	S1	9,83±0,44	11±0,53	32,33±1,87	34,83±2,03	60,5±0,39	65,5±2,63	93,17±4,67	95,83±3,75
	E1	11±0,41	11,33±0,51	32,67±1,26	32,83±0,5	61,5±0,87	60,83±0,15	97±1,72	99,67±1,07
	K10	10,33±0,38	10±0,24	31±0,97	29,33±1,05	61,83±1,42	62,5±0,51	101±2,35	101,33±3,11
	S10	10,83±0,37	11,17±0,93	30±1,18	28,5±0,99	61,83±0,98	61,5±0,81	100,33±1,92	102,33±2,16
	E10	10,5±0,56	10,5±0,66	30,33±1,45	30,83±0,98	63,33±1,59	62,33±1,43	99,17±2	102,33±1,87
Fsağ	K1	9,5±0,2	9,83±0,28	31,17±1,04	30,33±0,56	61,33±1,77	59,83±0,72	97,33±1,71	96,33±1,17
	S1	10,17±0,15	10±0,41	30,83±2,33	35±1,03	59,5±1,95	60,83±0,37	97,83±2,64	95,5±2,12
	E1	11,17±0,37	11,17±0,6	35±1,56	35,5±0,91	63,83±0,89	61,67±0,8	99±1,35	96,67±0,99
	K10	11,33±0,93	10,67±0,3	30,67±0,77	30±0,71	62,83±1,61	63±0,53	99,83±2,79	100,17±2,88
	S10	11,33±0,38	10±0,33	32±1,13	29,17±1,44	63,67±1,97	62,83±0,5	96,33±3,84	96,17±1,55
	E10	10,5±0,66	11,33±0,69	30,33±1,15	31±0,78	60,83±1,66	61,33±1,64	103,33±1,81	98,33±1,69

Tsol	K1	10,33±0,56	11±0,88	29,83±0,98	32,17±0,93	61,33±0,9	63±1,1	81,67±2,59	88,67±1,33
	S1	10,17±0,55	10,5±0,51	28±1,8	30,33±1,77	53,17±3,12	60,17±0,6	78,5±2,05	85,33±1,66
	E1	11±0,47	11,33±0,45	32,83±1,04	31,5±0,96	62,33±0,69	61,17±0,15	85±2,37	87,67±1,45
	K10	10,67±0,38	11,17±0,28	30,33±0,81	32,17±1,04	61,33±1,63	62±1,2	102,83±1,36 *	100,33±1,47 *
	S10	10,83±0,68	10,83±0,8	30,5±1,37	31,33±1,33	61,17±0,83	58,17±1,12	99±2,21ε	97,5±3,47 ε
	E10	10,67±0,69	11,33±0,81	30,33±1,19	31,67±0,87	63,67±2,19	62,67±1,19	101,33±2,26 β	101,5±1,79 β
Tsağ	K1	9,83±0,28	9,67±0,3	30,33±0,81	31,17±0,76	63±1,15	59,83±0,72	93,83±2,4	95±2,36
	S1	10,33±0,19	13±0,62	35,17±0,93	32±1,84	66,5±1,82	60,17±0,64	92,83±2,89	93,83±3,27
	E1	11,17±0,37	11,17±0,6	33,83±1,46	33,83±1,36	62,67±0,77	61±0,24	96,5±2,59	97,17±1,72
	K10	11,33±0,73	11±0,24	29,67±0,93	31,17±0,93	59,67±0,45	61,33±0,61	105±2,45 *	104±1,62 *
	S10	10,17±0,55	10,67±0,81	29±1,31	32,5±1,43	60,83±0,8	62,33±0,77	102,33±3,36	97,33±2,12
	E10	10,5±0,61	11,17±0,68	29,5±0,77	31,5±1,02	60,33±1,73	62,67±2,14	102±1,86	100,33±1,87

**Tablo 4.5.** Kontrol, sham ve deney gruplarına ait MMN yanıtları ( $\mu V$ ) (\* K1'e göre  $p<0,05$ ,  $\epsilon$  S1'e göre  $p<0,05$ , # K10'a göre  $p<0,05$ ,  $\gamma$  S10'a göre  $p<0,05$ ,  $\beta$  E1'e göre  $p<0,05$ )

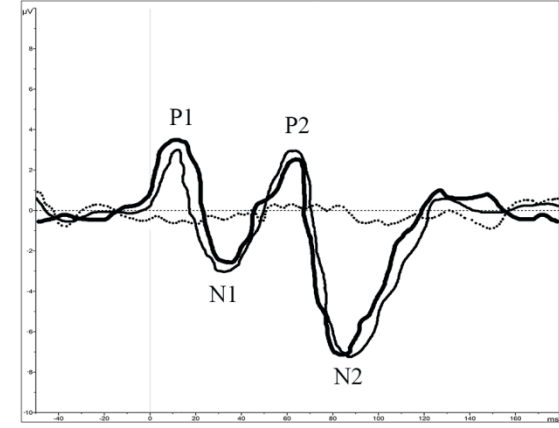
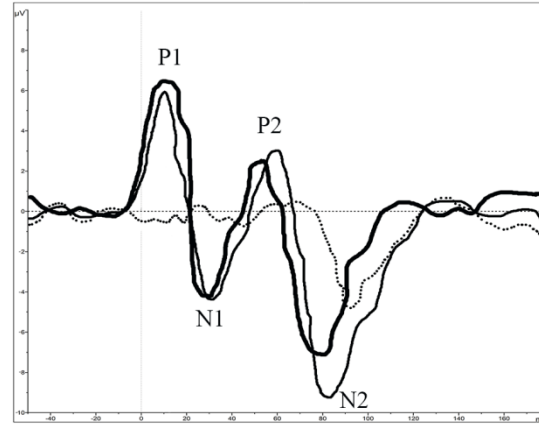
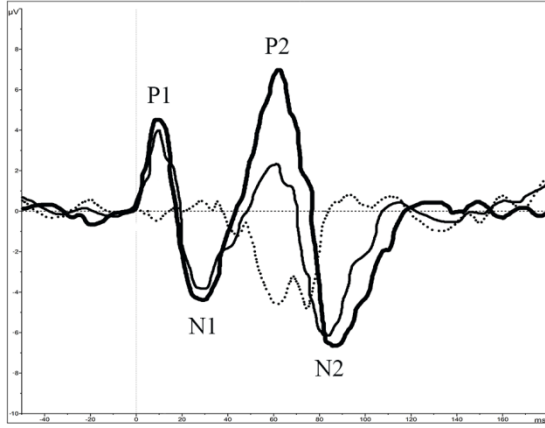
	Gruplar	MMN GENLİK( $\mu V$ )
Fsol	K1	13,39 $\pm$ 0,86
	S1	12,30 $\pm$ 0,46
	E1	8,73 $\pm$ 0,46 *
	K10	14,26 $\pm$ 0,65
	S10	8,59 $\pm$ 1,22
	E10	13,85 $\pm$ 1,09 $\gamma\beta$
Fsağ	K1	14,26 $\pm$ 0,73
	S1	12,81 $\pm$ 0,49
	E1	9,76 $\pm$ 0,41 $\epsilon^*$
	K10	14,16 $\pm$ 0,48
	S10	9,82 $\pm$ 0,71 $\epsilon$
	E10	13,46 $\pm$ 0,82 $\gamma\beta$
Tsol	K1	14,22 $\pm$ 0,52
	S1	12,49 $\pm$ 0,47
	E1	9,63 $\pm$ 0,64 *
	K10	13,13 $\pm$ 0,85
	S10	9,26 $\pm$ 0,42
	E10	12,28 $\pm$ 1,02
Tsağ	K1	14,97 $\pm$ 1,02
	S1	13,49 $\pm$ 0,87
	E1	9,99 $\pm$ 0,63 *
	K10	13,76 $\pm$ 0,74
	S10	10,5 $\pm$ 0,46
	E10	13,64 $\pm$ 0,59 $\beta$



K1

S1

E1



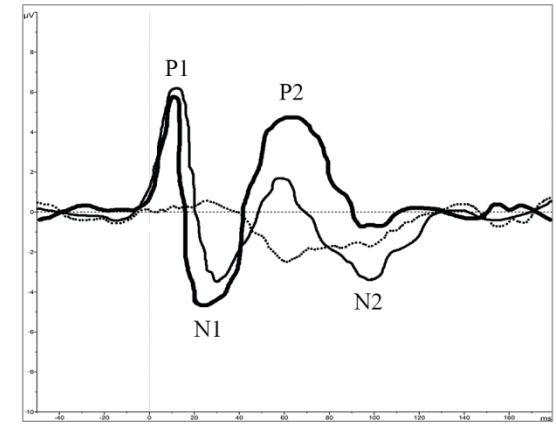
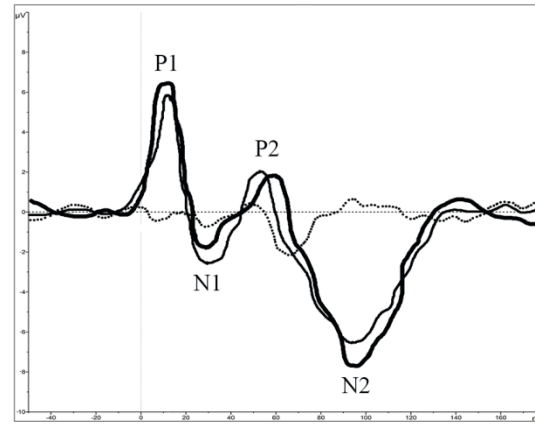
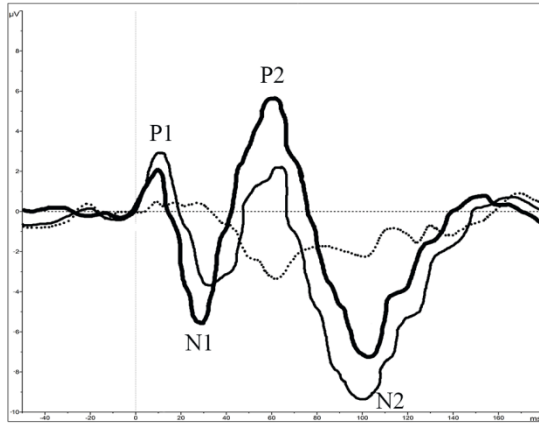
**Şekil 4.13.** Akut kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarından kaydedilen OİP' ler ve bileşenleri. Kalın çizgi: Standart, İnce çizgi: Nadir, Kesikli çizgi: Fark eğrileri.



K10

S10

E10



**Şekil 4.14.** Kronik kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarından kaydedilen OİP' ler ve bileşenleri. Kalın çizgi: Standart, İnce çizgi: Nadir, Kesikli çizgi: Fark eğrileri.

**Tablo 4.6.** Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan tepeden tepeye OİP genlikleri ( $\mu\text{V}$ ) (\* K1'e göre  $p<0,05$ ,  $\varepsilon$  S1'e göre  $p<0,05$ , # K10'a göre  $p<0,05$ ,  $\gamma$  S10'a göre  $p<0,05$ ,  $\beta$  E1'e göre  $p<0,05$ ,  $\psi$  Standarda göre  $p<0,05$ )

	Gruplar	P1N1( $\mu\text{V}$ )		N1P2( $\mu\text{V}$ )		P2N2( $\mu\text{V}$ )	
		Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir
Fsol	K1	5,3 $\pm$ 0,82	5,53 $\pm$ 0,97	6,08 $\pm$ 0,62	5,14 $\pm$ 0,51	2,8 $\pm$ 0,35	5,58 $\pm$ 0,51 $\psi$
	S1	5,72 $\pm$ 0,88	2,85 $\pm$ 0,27 $\psi$	3,86 $\pm$ 0,44	3,21 $\pm$ 0,49	6,13 $\pm$ 0,52	4,92 $\pm$ 0,52
	E1	4,5 $\pm$ 0,91	2,9 $\pm$ 0,66	2,16 $\pm$ 0,45 $\varepsilon, *$	1,42 $\pm$ 0,26 $\varepsilon, *$	3,57 $\pm$ 0,29 $\varepsilon^*$	3,53 $\pm$ 0,31 $\varepsilon^*$
	K10	1,51 $\pm$ 0,32	4,49 $\pm$ 0,49 $\psi^*$	5,75 $\pm$ 0,72	3,52 $\pm$ 0,19 $\psi$	4,71 $\pm$ 0,6	6,38 $\pm$ 0,49 $\psi$
	S10	3,11 $\pm$ 0,52	3,36 $\pm$ 0,48	3 $\pm$ 0,44	2,55 $\pm$ 0,52	6,57 $\pm$ 0,63	4,49 $\pm$ 0,59 $\psi$
	E10	4,22 $\pm$ 0,5	1,89 $\pm$ 0,51 $\psi$	5,77 $\pm$ 0,63 $\beta$	2,98 $\pm$ 0,35 $\psi\beta\gamma$	10,48 $\pm$ 0,56 $\beta\gamma$	12,47 $\pm$ 0,68 $\psi\beta\gamma$
Fsağ	K1	5,5 $\pm$ 0,87	5,19 $\pm$ 0,54	5,12 $\pm$ 0,57	5,76 $\pm$ 0,38	8,22 $\pm$ 0,4	5,7 $\pm$ 0,52 $\psi$
	S1	4,79 $\pm$ 0,71	2,56 $\pm$ 0,41 $\psi$	4,06 $\pm$ 0,38	3,91 $\pm$ 0,41	5,2 $\pm$ 0,27	4,78 $\pm$ 0,56
	E1	9,98 $\pm$ 0,69	5,29 $\pm$ 0,8 $\psi$	2,8 $\pm$ 0,31 $\varepsilon^*$	2,73 $\pm$ 0,28 $\varepsilon^*$	4,24 $\pm$ 0,35	3,7 $\pm$ 0,15 *
	K10	3,76 $\pm$ 0,56	4,26 $\pm$ 0,45	5,01 $\pm$ 0,35	4,66 $\pm$ 0,33	8,32 $\pm$ 0,5	12,53 $\pm$ 0,62 $\psi$
	S10	3,72 $\pm$ 0,51	2,79 $\pm$ 0,29	2,88 $\pm$ 0,24	3,29 $\pm$ 0,49	4,92 $\pm$ 0,65	4,92 $\pm$ 0,83
	E10	4,75 $\pm$ 0,45	4,39 $\pm$ 0,37 $\beta$	5,66 $\pm$ 0,57 $\beta\gamma$	4,63 $\pm$ 0,33 $\beta\gamma$	7,57 $\pm$ 0,5 $\beta\gamma$	11,21 $\pm$ 0,77 $\psi\beta\gamma$
Tsol	K1	9,07 $\pm$ 0,45	7,77 $\pm$ 0,53	11,85 $\pm$ 0,63	6,31 $\pm$ 0,6 $\psi$	14,35 $\pm$ 1	8,64 $\pm$ 0,59 $\psi$
	S1	13,07 $\pm$ 0,67	10,31 $\pm$ 0,79 $\psi$	6,17 $\pm$ 0,49	7,06 $\pm$ 0,62	9,5 $\pm$ 0,78	12,91 $\pm$ 0,67 $\psi$
	E1	7,76 $\pm$ 0,43	6,12 $\pm$ 0,75 $\psi$	4,39 $\pm$ 0,27	6,13 $\pm$ 0,26 $\psi^*$	10,33 $\pm$ 0,6	9,82 $\pm$ 0,56
	K10	7,54 $\pm$ 0,35	7,02 $\pm$ 0,81	11,35 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,51 $\psi$	12,81 $\pm$ 1,03	12,05 $\pm$ 0,5
	S10	9,95 $\pm$ 0,55	8,47 $\pm$ 0,31 $\psi$	3,38 $\pm$ 0,37 $\varepsilon$	4,47 $\pm$ 0,47 $\varepsilon$	11,22 $\pm$ 0,55	8,34 $\pm$ 0,4 $\psi$
	E10	11,48 $\pm$ 0,79 $\beta$	10,57 $\pm$ 0,78 $\beta$	13,37 $\pm$ 0,45 $\beta$	5,31 $\pm$ 0,35 $\psi\beta\gamma$	6,96 $\pm$ 0,46 $\beta\gamma$	4,7 $\pm$ 0,33 $\psi\beta\gamma$
Tsağ	K1	12,08 $\pm$ 0,62	7,68 $\pm$ 0,81 $\psi$	9,24 $\pm$ 0,82	6,12 $\pm$ 0,58 $\psi$	12,93 $\pm$ 1,03	10,8 $\pm$ 0,51 $\psi$
	S1	13,51 $\pm$ 0,55	8,07 $\pm$ 0,6 $\psi$	5,67 $\pm$ 0,39	2,91 $\pm$ 0,31 $\psi$	11,06 $\pm$ 0,55	5,32 $\pm$ 0,5 $\psi$
	E1	14,91 $\pm$ 0,85	11,94 $\pm$ 0,96 $\psi$	4,48 $\pm$ 0,37 *	2,16 $\pm$ 0,11 $\psi$ *	9,93 $\pm$ 0,38 *	4,93 $\pm$ 0,37 $\psi$ *
	K10	7,52 $\pm$ 0,49 *	5,97 $\pm$ 0,58 *	9,06 $\pm$ 0,56	5,63 $\pm$ 0,79 $\psi$	13,82 $\pm$ 0,67	6,13 $\pm$ 0,4 $\psi$
	S10	7,6 $\pm$ 0,55	6,58 $\pm$ 0,61 $\varepsilon$	3,23 $\pm$ 0,29	3,11 $\pm$ 0,39	8,62 $\pm$ 0,5	6,32 $\pm$ 0,51 $\psi$
	E10	9,66 $\pm$ 0,78 $\beta$	6,38 $\pm$ 0,52 $\psi\beta$	6,52 $\pm$ 0,49 $\beta\gamma$	5,35 $\pm$ 0,39 $\beta\gamma$	12,18 $\pm$ 0,75 $\beta\gamma$	8,21 $\pm$ 0,72 $\psi\beta\gamma$

#### **4.6.4. Olaya İlişkin Potansiyel Güç Spektrumu Bulguları**

Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP güç spektrumu değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Kontrol, sham ve deney grubu hayvanlarının standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP güç spektrumu değerlerinde yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda alfa ve gama frekans bandı güç spektrumu bulgularında gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

#### **Delta Frekans Bandı Güç Spektrumu Bulguları**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda Delta frekans bandı OİP güç spektrumu bulgularında gruplar arası, uyarılar arası ve bölgeler arası farklılıklar bulunmuştur. Delta güç spektrumunun sol ve sağ temporal bölgelerde E1 grubunda K1 grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Öte yandan delta güç spektrumunun sol frontal ve sağ temporal bölgelerde E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca delta güç spektrumu sağ frontal hariç diğer bölgelerde E10 grubunda E1'e göre ve sağ frontal ve temporal bölgelerde S1 grubunda S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Uyarı farklılıklarına göre incelendiğinde ise sol temporal hariç diğer bölgelerde nadir uyarıda oluşan delta güç spektrumunun standarda göre anlamlı derecede yüksek çıktığı izlenmiştir.

#### **Teta Frekans Bandı Güç Spektrumu Bulguları**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda Teta frekans bandı güç spektrumu bulgularında gruplar arası, uyarılar arası ve bölgeler arası farklılıklar görülmüştür. Teta güç spektrumunun bütün bölgelerde E1 grubunda K1 grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte teta güç spektrumunun sol ve sağ frontal bölgelerde E10 grubunda K10 grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca uyarı farklılıklarına göre incelendiğinde ise sol ve sağ frontal bölgelerde nadir uyarıda oluşan teta güç spektrumunun standarda göre anlamlı derecede yüksek çıktığı dikkati çekmiştir.



**Tablo 4.7.** Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan güç değerleri ( $\mu V^2$ ) (\* K1'e göre  $p<0,05$ ,  $\varepsilon$  S1'e göre  $p<0,05$ , # K10'a göre  $p<0,05$ ,  $\gamma$  S10'a göre  $p<0,05$ ,  $\beta$  E1'e göre  $p<0,05$ ,  $\psi$  Standarda göre  $p<0,05$ )

	Gruplar	DELTA( $\mu V^2$ )		TETA( $\mu V^2$ )		ALFA( $\mu V^2$ )		BETA( $\mu V^2$ )		GAMA( $\mu V^2$ )	
		Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir
Fsol	K1	14,73±0,92	20,27±2,6 $\psi$	6,89±0,72	14,02±0,9 $\psi$	1,12±0,1	2,16±0,31	0,60±0,04	1,59±0,2 $\psi$	0,20±0,01	0,24±0,02
	S1	12,63±0,4	14,41±0,69	3,69±0,6	3,07±0,34	0,68±0,21	0,36±0,05	0,41±0,05	0,28±0,05	0,08±0,01	0,13±0,01
	E1	12,88±0,93	12,17±0,83	2,98±0,56 *	4,79±0,45 *	1,37±0,31	1,61±0,28	0,45±0,03	1,12±0,18 $\psi$	0,17±0,01	0,09±0,01
	K10	13,57±0,9	7,73±0,97 $\psi$	5,77±0,92	11,47±0,85 $\psi$	0,92±0,2	1,05±0,13	0,39±0,03	0,39±0,07	0,18±0,01	0,32±0,02
	S10	10,26±1,09	13,93±0,97 $\psi$	3,03±0,66	6,42±1,06 $\psi$	1,59±0,35	1,17±0,22	0,37±0,07	0,51±0,06	0,09±0,01	0,1±0,01
	E10	11,03±1,84	28,08±2,55 $\psi\beta\gamma$	3,82±0,44 #	6,72±0,99 $\psi\#$	1,73±0,23	1,49±0,28	0,57±0,16	0,51±0,1	0,20±0,01	0,28±0,03
Fsağ	K1	18,11±1,98	15,52±1,28	19,18±1,68	20,77±1,29	0,70±0,13	1,52±0,16	0,9±0,08	0,82±0,12	0,16±0,01	0,17±0,02
	S1	13,62±0,45	16,12±1,31	4,27±0,62	4,31±0,62	0,89±0,22	0,6±0,1	0,32±0,06	0,57±0,13	0,13±0,01	0,17±0,01
	E1	13,44±1,31	19,65±1,63 $\psi$	5,33±0,68 *	12,44±1,3 $\psi^*$	0,63±0,1	1,35±0,2	0,85±0,18	0,79±0,11	0,19±0,02	0,31±0,03
	K10	20,82±1,9	13,05±2,26 $\psi$	18,20±2,16	20,51±0,86	1,1±0,19	2,60±0,53	0,63±0,1	0,85±0,14	0,19±0,01	0,28±0,01
	S10	6,95±0,83 $\varepsilon$	11,34±1,11 $\varepsilon$	3,1±0,52	4,76±0,7	0,78±0,11	1,07±0,14	0,78±0,1	0,65±0,11	0,10±0,01	0,12±0,01
	E10	20,8±2,42 $\gamma$	12,4±2,29 $\psi$	5,75±0,77 #	10,76±0,91 $\psi\#$	0,84±0,14	1,72±0,17	0,33±0,07	0,90±0,12 $\psi$	0,18±0,02	0,25±0,02

Tsol	K1	31,29±1,49	33,33±3,05	23,27±1,94	21,93±2,23	1,8±0,22	3,48±0,3	0,87±0,19	1,04±0,11	0,29±0,02	0,39±0,05
	S1	17,86±1,33	14,8±0,6	13,81±2,47	9,70±1,33	2,06±0,24	2,94±0,55	0,89±0,16	1,63±0,22 ψ	0,21±0,01	0,43±0,04
	E1	14,53±0,67 *	12,8±0,41 *	8±1,09 *	8,70±0,89 *	0,47±0,08	1,68±0,32	0,51±0,09	0,65±0,09	0,13±0,01	0,31±0,02
	K10	30,03±2,62	28,42±1,34	22,40±2,99	23,20±3,24	3,22±0,29	2,32±0,41	1,13±0,15	1,28±0,21	0,45±0,02	0,5±0,03
	S10	9,38±1,04	13,76±0,64	17,83±2,38	8,6±1,6 ψ	1,09±0,14	2,25±0,47	0,52±0,1	0,64±0,13	0,17±0,01	0,19±0,01
	E10	30,98±8,08 βγ	15,58±3,38 ψβ	12,95±1,14	17,85±3,99	4,58±0,64	3,77±0,44	1,66±0,26 γ	1,71±0,3 γ	0,48±0,03	0,5±0,04
Tsağ	K1	56,48±5,3	73,39±4,15 ψ	31,34±1,37	36,02±3,45	1,93±0,24	1,86±0,14	1,03±0,2	0,36±0,05 ψ	0,21±0,02	0,28±0,04
	S1	18,22±1,44	36±2,53 ψ	8,85±1,07	20,33±2,12	2,55±0,64	2,49±0,35	1,10±0,2	1,05±0,15	0,20±0,02	0,34±0,05
	E1	16,92±1,8 *	35,49±1,65 ψ*	8,34±0,96 *	19,27±3,9 *	2,15±0,56	4,26±0,59	1,71±0,3	1,54±0,29	0,24±0,01	0,39±0,04
	K10	51,92±6,78	67,83±3,41 ψ	25,92±4,12	26,52±4,66	1,73±0,16	2,48±0,18	0,82±0,13	0,99±0,09	0,24±0,02	0,33±0,03
	S10	9,27±1,5 ε	20,05±1,98 ε	8,56±1,17	12,12±1	0,64±0,1	0,83±0,12	0,36±0,05	0,34±0,05	0,14±0,01	0,16±0,01
	E10	46,88±6,35 βγ	45,15±5,29 βγ	20,88±11,39	16,25±2,09	1,51±0,27	3±0,49	0,92±0,21	0,65±0,09	0,25±0,01	0,3±0,04

### **Beta Frekans Bandı Güç Spektrumu Bulguları**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda Beta frekans bandı OİP güç spektrumu karşılaştırmalarında sol temporal bölgede E10 grubu beta güç spektrumunun S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Öte yandan uyarın farklılıklarına göre incelendiğinde ise bütün bölgelerde nadir uyarıda oluşan beta güç spektrumunun standarda göre anlamlı derecede yüksek çıktığı tespit edilmiştir.

### **4.6.5. Olaya İlişkin Potansiyel Koherens Bulguları**

Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP koherens değerleri Tablo 4.7'de verilmiştir. Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP koherens değerlerinde yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda delta, beta ve gama frekans bandı koherens bulgularında gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

### **Teta Frekans Bandı Koherens Bulguları**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda gruplar arası teta frekans bandı koherens karşılaştırmaları yapıldığında Fsol-Tsol, Fsağ-Tsol ve Fsağ-Tsağ bölgeleri arasında teta koherensinin E10 grubunda S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Fsağ-Tsol, Fsağ-Tsağ ve Tsol-Tsağ bölgeleri arasında E10 grubunda E1'e göre koherensin anlamlı derecede yüksek çıktığı izlenmiştir. Uyarılara karşı oluşan teta koherensler karşılaştırıldığında standart-nadir farkının olmadığı saptanmıştır.

### **Alfa Frekans Bandı Koherens Bulguları**

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda Alfa frekans bandı koherens bulgularında gruplar arası ve bölgeler arası farklılıklar görülmüştür fakat uyarılara karşı anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Fsol-Fsağ ve Fsol-Tsağ bölgeleri arasında alfa koherensinin E1 grubunda K1'e göre anlamlı derecede düşük olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte sadece Tsol-Tsağ bölgeleri arasında alfa koherensinin E10 grubunda S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca Fsağ-Tsağ ve Tsol-Tsağ bölgeleri arasında alfa koherensinin E10 grubunda E1'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

#### **4.6.6. Olaya İlişkin Potansiyel Faz Kilitlenmesi Bulguları**

Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP faz kilitlenmesi değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir. Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan OİP faz kilitlenmesi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde beta ve gama frekans bandı bulgularında gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca diğer frekans bantlarında OİP faz kilitlenmesi değerleri tespit edilememiştir.



**Tablo 4.8.** Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan koherens değerleri (z-değeri) (\* K1'e göre p<0,05, ε S1'e göre p<0,05, # K10'a göre p<0,05, γ S10'a göre p<0,05, β E1'e göre p<0,05, ψ Standarda göre p<0,05)

	Gruplar	DELTA		TETA		ALFA		BETA		GAMA	
		Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir	Standart	Nadir
Fsol- Fsağ	K1	0,88±0,03	0,84±0,05	0,86±0,04	0,85±0,03	0,79±0,03	0,81±0,04	0,69±0,06	0,7±0,06	0,59±0,08	0,49±0,06
	S1	0,79±0,05	0,75±0,06	0,81±0,04	0,8±0,04	0,7±0,04	0,69±0,05	0,59±0,05	0,61±0,05	0,35±0,03	0,51±0,06
	E1	0,67±0,06	0,73±0,05	0,6±0,06	0,69±0,07	0,49±0,05 *	0,52±0,05 *	0,52±0,05	0,49±0,04	0,41±0,04	0,31±0,04
	K10	0,71±0,08	0,76±0,07	0,65±0,09	0,68±0,08	0,57±0,06	0,58±0,08	0,57±0,06	0,49±0,04	0,42±0,07	0,42±0,03
	S10	0,73±0,06	0,56±0,06	0,67±0,06	0,63±0,06	0,49±0,05	0,52±0,04	0,39±0,06	0,56±0,04	0,36±0,06	0,51±0,06
	E10	0,71±0,03	0,72±0,03	0,69±0,06	0,72±0,05	0,58±0,06	0,53±0,05	0,56±0,06	0,5±0,05	0,42±0,04	0,4±0,04
Fsol- Tsol	K1	0,47±0,07	0,4±0,06	0,08±0,02	0,17±0,05	0,13±0,03	0,1±0,02	0,11±0,02	0,12±0,02	0,12±0,02	0,08±0,01
	S1	0,49±0,06	0,53±0,08	0,15±0,02	0,18±0,03	0,1±0,01	0,06±0,01	0,16±0,02	0,15±0,02	0,16±0,02	0,17±0,03
	E1	0,46±0,06	0,34±0,04	0,15±0,01	0,16±0,02	0,13±0,02	0,09±0,02	0,25±0,04	0,18±0,03	0,24±0,03	0,14±0,03
	K10	0,43±0,05	0,46±0,05	0,21±0,04	0,19±0,05	0,12±0,02	0,1±0,02	0,15±0,02	0,11±0,02	0,12±0,02	0,12±0,02
	S10	0,37±0,06	0,37±0,07	0,11±0,01	0,08±0,01	0,09±0,01	0,06±0,01	0,09±0,01	0,12±0,02	0,16±0,03	0,11±0,01
	E10	0,36±0,05	0,34±0,06	0,29±0,06 γ	0,23±0,06 γ	0,1±0,02	0,16±0,03	0,12±0,02	0,14±0,02	0,2±0,02	0,14±0,02
Fsol- Tsağ	K1	0,29±0,05	0,24±0,04	0,13±0,03	0,07±0,01	0,15±0,03	0,09±0,02	0,12±0,02	0,06±0,01	0,13±0,02	0,08±0,01
	S1	0,52±0,05	0,52±0,07	0,16±0,03	0,04±0,01	0,13±0,01	0,05±0,01	0,08±0,02	0,06±0,01	0,07±0,01	0,08±0,02
	E1	0,44±0,04	0,48±0,06	0,08±0,01	0,03±0,01	0,08±0,01 *	0,04±0,01 *	0,18±0,03	0,1±0,01	0,14±0,02	0,06±0,01
	K10	0,5±0,06	0,52±0,08	0,17±0,04	0,12±0,06	0,06±0,01	0,1±0,01	0,16±0,03	0,06±0,01	0,13±0,02	0,08±0,02

	S10	0,32±0,04	0,28±0,05	0,08±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01	0,04±0,01	0,1±0,02	0,12±0,02	0,08±0,01	0,06±0,01
	E10	0,36±0,04	0,46±0,05	0,18±0,04	0,07±0,03	0,11±0,02	0,13±0,03	0,09±0,01	0,12±0,02	0,09±0,02	0,09±0,02
Fsağ- Tsol	K1	0,37±0,06	0,29±0,05	0,08±0,01	0,14±0,06	0,13±0,02	0,06±0,01	0,09±0,01	0,1±0,02	0,07±0,01	0,09±0,01
	S1	0,44±0,05	0,44±0,06	0,14±0,03	0,13±0,03	0,04±0,01	0,06±0,01	0,12±0,02	0,09±0,02	0,09±0,01	0,11±0,02
	E1	0,39±0,05	0,34±0,05	0,12±0,02	0,05±0,01	0,13±0,02	0,04±0,01	0,08±0,01	0,1±0,02	0,16±0,03	0,08±0,01
	K10	0,38±0,06	0,47±0,05	0,15±0,02	0,25±0,05	0,14±0,01	0,15±0,02	0,16±0,02	0,12±0,02	0,09±0,01	0,09±0,01
	S10	0,29±0,04	0,24±0,04	0,07±0,01	0,03±0,01	0,08±0,02	0,06±0,01	0,08±0,01	0,11±0,01	0,1±0,01	0,09±0,02
	E10	0,35±0,07	0,37±0,05	0,27±0,07 γβ	0,34±0,04 γβ	0,14±0,02	0,1±0,02	0,1±0,02	0,08±0,01	0,09±0,01	0,12±0,02
	K1	0,31±0,05	0,31±0,05	0,08±0,01	0,11±0,02	0,13±0,02	0,07±0,01	0,1±0,01	0,1±0,02	0,07±0,01	0,09±0,01
Fsağ- Tsağ	S1	0,5±0,04	0,52±0,05	0,2±0,02	0,14±0,02	0,19±0,03	0,07±0,01	0,12±0,02	0,15±0,02	0,1±0,01	0,12±0,02
	E1	0,43±0,07	0,46±0,07	0,08±0,02	0,04±0,01	0,09±0,02	0,05±0,01	0,16±0,02	0,09±0,01	0,17±0,02	0,11±0,01
	K10	0,48±0,08	0,47±0,07	0,2±0,03	0,2±0,03	0,14±0,01	0,17±0,03	0,14±0,02	0,09±0,01	0,09±0,01	0,1±0,02
	S10	0,36±0,05	0,25±0,03	0,09±0,01	0,09±0,01	0,15±0,02	0,11±0,02	0,11±0,01	0,14±0,03	0,16±0,02	0,17±0,03
	E10	0,31±0,05	0,34±0,05	0,35±0,08 γβ	0,34±0,07 γβ	0,17±0,03 β	0,15±0,02 β	0,1±0,01	0,12±0,02	0,12±0,02	0,14±0,03
	K1	0,54±0,04	0,51±0,03	0,43±0,05	0,43±0,05	0,37±0,04	0,3±0,01	0,32±0,02	0,28±0,03	0,24±0,04	0,25±0,04
Tsol- Tsağ	S1	0,67±0,06	0,72±0,07	0,37±0,03	0,51±0,05	0,23±0,04	0,37±0,05	0,17±0,02	0,26±0,03	0,18±0,02	0,19±0,03
	E1	0,58±0,09	0,38±0,06	0,34±0,06	0,28±0,05	0,21±0,03	0,21±0,04	0,21±0,03	0,24±0,05	0,3±0,05	0,22±0,02
	K10	0,67±0,07	0,74±0,04	0,49±0,07	0,5±0,06	0,32±0,03	0,42±0,04	0,38±0,05	0,39±0,05	0,3±0,05	0,3±0,04
	S10	0,55±0,05	0,58±0,05	0,33±0,04	0,34±0,03	0,22±0,04	0,25±0,03	0,26±0,03	0,21±0,02	0,23±0,03	0,24±0,03
	E10	0,65±0,09	0,67±0,05	0,56±0,1 β	0,54±0,06 β	0,38±0,06 γβ	0,51±0,08 γβ	0,27±0,04	0,33±0,04	0,27±0,03	0,25±0,03

**Tablo 4.9.** Kontrol, sham ve deney gruplarında standart ve nadir uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan faz kilitlemesi değerleri.

	Gruplar	BETA		GAMA	
		Standart	Nadir	Standart	Nadir
Fsol	K1	0,2±0,01	0,17±0,02	0,35±0,02	0,35±0,04
	S1	0,19±0,02	0,2±0,01	0,52±0,03	0,43±0,05
	E1	0,2±0,01	0,2±0,01	0,25±0,02	0,44±0,03
	K10	0,19±0,02	0,2±0,02	0,42±0,01	0,44±0,01
	S10	0,16±0,01	0,17±0,01	0,34±0,02	0,38±0,05
	E10	0,19±0,01	0,19±0,02	0,24±0,01	0,28±0,02
Fsağ	K1	0,23±0,01	0,21±0,01	0,33±0,03	0,4±0,04
	S1	0,2±0,01	0,2±0,01	0,4±0,04	0,45±0,03
	E1	0,2±0,02	0,23±0,02	0,3±0,03	0,35±0,02
	K10	0,23±0,03	0,2±0,02	0,4±0,01	0,37±0,01
	S10	0,2±0,02	0,2±0,02	0,34±0,04	0,33±0,03
	E10	0,2±0,02	0,17±0,02	0,32±0,02	0,34±0,02
Tsol	K1	0,18±0,02	0,23±0,01	0,26±0,02	0,31±0,03
	S1	0,33±0,02	0,27±0,03	0,37±0,03	0,36±0,02
	E1	0,23±0,02	0,25±0,03	0,42±0,02	0,49±0,02
	K10	0,19±0,02	0,2±0,02	0,3±0,01	0,29±0,02
	S10	0,17±0,02	0,21±0,02	0,28±0,02	0,33±0,04
	E10	0,24±0,03	0,21±0,02	0,33±0,02	0,36±0,02
Tsağ	K1	0,25±0,02	0,19±0,02	0,41±0,05	0,35±0,05
	S1	0,21±0,03	0,21±0,03	0,37±0,01	0,33±0,03
	E1	0,22±0,03	0,24±0,03	0,36±0,04	0,35±0,02
	K10	0,2±0,02	0,23±0,02	0,37±0,01	0,35±0,02
	S10	0,18±0,02	0,22±0,02	0,33±0,04	0,36±0,04
	E10	0,2±0,02	0,21±0,02	0,3±0,02	0,36±0,03

## 5. TARTIŞMA

İlk icat edildiği yıllarda sadece konuşmak için kullanılan cep telefonları sürekli gelişen teknolojiyle birlikte artık hayatımızın vaz geçilmez bir parçası olmuştur. Cep telefonları haberleşmenin yanı sıra küçük bir bilgisayara, hatta küçük bir televizyona dönüşmüştür. Bütün bu fonksiyonların baz istasyonları üzerinden yapıldığı düşünüldüğünde insanların bu EMR'lerden eskiye göre çok daha fazla etkileniyor olmaları gayet doğaldır. Bu cihazların hayatımızda pek çok kolaylıklar sağlamalarının yanında bazı yan etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir. Cep telefonlarında kullanılan RFR'nin beynin elektriksel aktivitesinde de değişiklikler oluşturduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (Croft ve ark., 2008; Bak ve ark., 2010; Huber ve ark., 2002; Croft ve ark., 2010). Bu çalışmalardan bazıları RFR'nin OİP'ler üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışmalardır. Buna bağlı olarak bir OİP bileşeni olan MMN'nin de RFR'den etkilenebileceği beklenilebilir. Radyo-frekans radyasyonun MMN üzerine etkileri ile ilgili sadece birkaç yayın (Kwon ve ark., 2009, 2010) bulunmakta olup bu araştırmalar da insanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda 2100 MHz RFR'nin akut ve kronik uygulanmasının sıçan MMN bileşeni üzerine etkisi, biyokimyasal (TBARS, 4-HNE) ve histolojik (TEM) parametrelere paralel olarak NMDA ve AMPA reseptörlerinin ekspresyonları ve astrogliosis karşılaştırılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Organizmada serbest radikal oluşum hızı ile bunların intrasellüler ve ekstrasellüler ortamdaki kaldırılma hızı bir denge içerisinde. Bu denge bozulmazsa serbest radikaller organizmada herhangi bir zararlı etkiye sebep olmazlar. Bu denge serbest radikal üretiminin antioksidan savunma kapasitesini aştığı durumlarda bozulur ve biriken serbest radikaller lipidler başta olmak üzere DNA, protein ve karbonhidratlar ile reaksiyona girerek hücrenin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozarlar. Poliansatüre yağ asitlerinin beyinde bol miktarda bulunmasından (Lee ve ark., 2004; Fukui ve ark., 2001; Fukui ve ark., 2002) dolayı, bu doku serbest radikallere karşı daha duyarlıdır. Membran lipidlerinin oksidasyonu direkt yapısal değişikliklere ya da indirekt olarak reaktif lipid peroksit ürünleri aracılığı ile membran fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda oksidan stresin oluşturduğu ikincil ürünlerin ölçülmesine dayanan ve lipid peroksidasyon



göstergeleri olan TBARS ve 4-HNE düzeyleri incelenmiştir. Literatürde oksidan stres ile ilişkili RFR çalışmalarına bakıldığında çelişkili sonuçların olduğu görülmektedir (Sokolovic ve ark., 2008; Ilhan ve ark., 2004; Ozgur ve ark., 2010; İmge ve ark., 2010, Dasdag ve ark., 2012, Dogan ve ark., 2012). Sıçanların 40 ve 60 gün boyunca günde 4 saat cep telefonuna (900 MHz-bütün vücut ortalama SAR=0,043-0,135 W/kg) maruz bırakıldığı bir çalışmada beyin dokusunda XO aktivitesi ve MDA seviyelerinin arttığı ve CAT aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (Sokolovic ve ark., 2008). Başka bir çalışmada da (Ilhan ve ark., 2004) 900 MHz RFR'nin (kafa SAR=2 W/kg, bütün vücut ortalama SAR=0,25 W/kg) 7 gün boyunca (1sa/gün) uygulanması sonucu sıçan beyinde MDA, XO ve NO düzeylerinin arttığı, SOD ve GPx aktivitelerinin azaldığı izlenmiştir. Bunlara ek olarak, 1800 MHz ile yapılan çalışmalarda da 0,4 W/kg SAR değerindeki RFR'nin 3 hafta boyunca günde 1 saat uygulanmasıyla sıçan beyinde protein karbonil ve serum NO değerlerinin arttığı (Avcı ve ark., 2012), 0,38 W/kg SAR değerinde RFR'nin de 7 gün boyunca günde 10 dak ve 20 dak uygulanmasıyla kobay karaciğerinde oksidatif hasarın indüklendiği ve antioksidan enzimlerin aktivitelerinin değiştiği gözlenmiştir (Ozgur ve ark., 2010). Bunlara zıt olarak, 900 MHz (SAR=0,95 W/kg) RFR'nin sıçanlara 4 hafta (40dk/gün) uygulandığı bir çalışmada, EMR grubunda kontrole göre GPx ve MDA'nın beyin dokusunda azalmış olmakla birlikte anlamlı olmadığı (Imge ve ark., 2010), 10 ay boyunca (7gün/hf ve 2sa/gün) 900 MHz RFR uygulanan başka bir çalışmada da (SAR=0,17-0,58 W/kg) sıçan beyinde kontrol grubu ile EMA grubu arasında MDA seviyeleri bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Dasdag ve ark., 2012). Yirmi gün (40 dk/gün) boyunca sıçanlara 1800 MHz RFR uygulanan başka bir araştırmada da EMR ve kontrol grubunda CAT ve GPx aktivitelerinin anlamlı bir farklılık göstermediği belirtilmiştir (Dogan ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda da hem beyin 4-HNE hem de TBARS değerleri incelendiğinde E1, S1 ve K1 grupları ve E10, S10 ve K10 grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Bu şekliyle bulgularımızın Imge, Dasdag ve Dogan'ın bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir (Imge ve ark., 2010; Dasdag ve ark., 2012; Dogan ve ark., 2012). Bununla birlikte E10 grubunun hem 4-HNE hem de TBARS seviyelerinin S10 grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç uzun süreli RFR uygulanmasına karşın vücudun antioksidan savunma sisteminin serbest oksijen radikallerinin etkilerini azalttığını akla getirmektedir. Çalışmamızda ayrıca temporal korteks TBARS seviyelerinin K10 grubunda K1'e göre, E10

grubunda E1'e göre ve frontal korteks TBARS değerlerinin E10 grubunda E1'e göre anlamlı derecede yüksek çıkmasının nedeni kontrol grubu için yaşa bağlı normal fizyolojik bir sonuç ve RFR grubu için pleksiglas tüpte uzun süre kalmaya bağlı ortaya çıkan stresin etkisi olabilir. Diğer yandan bu bulgumuz Seifirad ve arkadaşlarının akut ve kronik uygulanan elektromanyetik alanın kronik grupta akut gruba göre TBARS seviyesini anlamlı yükseltmesi şeklindeki verisiyle uyum göstermektedir (Seifirad ve ark., 2014).

Beyin gelişiminde çok kritik bir role sahip olan glutamat merkezi sinir sisteminin eksitator aminoasitlerden biridir. Glutamat reseptörlerinden olan NMDAR'leri iyonotropik reseptörlerdir ve kalsiyum iyonlarını ileterek, birden fazla sinaptik plastisite tipine aracılık ederler (Malenka ve Nicoll, 1993). NMDA reseptörlerinin MMN ile yakın ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle, çalışmamızda RFR'nin bu reseptörler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ayrıca NMDAR'lerinin fonksiyonundaki kritik rolünden dolayı çalışmamızda AMPAR'lerinin ekspresyonları da belirlenmiştir. AMPA reseptörlerinin glutamat aracılı nörotransmisyonunda primer depolarizasyondan sorumlu olmasının yanı sıra, sinaptik plastisitede de önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir.

Radyo-frekans radyasyonunun NMDAR'lerine etkisiyle ilgili yeterli sayıda çalışma (Duan ve ark., 2014; Manikonda ve ark., 2007; Mausset-Bonnefont ve ark., 2004) bulunmadığından etki mekanizması henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalardan birinde SAR değeri 6 W/kg olan, 900 MHz frekansta RFR yetişkin erkek sıçanlara akut (15 dakika) olarak uygulanmış ve sıçan beyinde NMDAR alt birimlerinden NR1'in kortekste, NR2A'nın korteks ve hipokampusta ve NR2B'nin striatumda ekspresyonlarının anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (Mausset-Bonnefont ve ark., 2004). Boder ve ark. (2017) yaptıkları bir çalışmada sıçanlara 1800 MHz RFR (SAR=0,024-0,028 W/kg) 5 gün boyunca (15dak/gün) uygulandığında sıçan beyinde NMDAR NR1 alt biriminin ekspresyonunun sham ve RFR grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür. Ayrıca bir diğer çalışmada da (Xu ve ark., 2006) sıçan hipokampal nöronlarına 1800 MHz RFR (SAR= 2,4 W/kg) 8 gün boyunca (15 dak/gün) uygulandığında RFR grubunda sham grubuna göre NR1, NR2A ve NR2B NMDAR alt birimlerinin ekspresyonlarında önemli bir değişikliğin olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da akut ve kronik

gruplar karşılaştırıldığında NMDAR NR2A alt birimi ekspresyonlarının anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu yönüyle bulgularımızın Boder ve Xu'nun bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bununla birlikte grup içi karşılaştırmalar yapıldığında kronik gruplarda kendi akut gruplarına göre NR2A alt birimi protein ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın nedeni de kontrol grubu için yaşa bağlı fizyolojik bir sonuç, sham ve RFR grupları için pleksiglas tüplerde uzun süre kalmaya bağlı ortaya çıkan stres nedeniyle olabilir.

Literatürde RFR'nin AMPAR'leri üzerine etkisi ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde akut ve kronik uygulanan farklı SAR değerlerindeki (3,22 W/kg, 2,23 W/kg, 1.15 W/kg) 900 MHz RFR'nin sıçan serebral kortikal nöron kültür hücrelerinde GluR2 proteinini azalttığı belirtilmiştir (Wang ve ark., 2005). Buna karşın SAR değeri 2,4 W/kg olan 1800 MHz RFR sıçan hipokampal nöron kültür hücrelerine kronik olarak uygulandığında (8 gün, günde 15 dak) RFR'nin GluR1, GluR2, GluR3 ekspresyonlarında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir (Xu ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda da GluR2 protein ekspresyonunun E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu izlenmiştir. Bu bulgumuz RFR'nin akut grupta GluR2 ekspresyonunu azalttığı şeklindeki Wang ve arkadaşlarının (2005) verisiyle uyum içindedir. Çalışmamızda GluR2 protein ekspresyonunun E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu K10 ile arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgumuz literatürle farklılık göstermektedir. Çalışmamızda 2100 MHz RFR kullanmamız, SAR değerimizin farklı olması, kültür hücresinde değil sıçanlarda çalışmış olmamız ve de uygulama sürelerimizin farklı olması bu farklılığın nedeni olarak düşünülebilir. Bununla birlikte grup içi karşılaştırmalar yapıldığında K10 ve S10 gruplarında kendi akut gruplarına göre GluR2 protein ekspresyonunun düşük çıktığı saptanmıştır. Bunun sebebi kronik grupların deney sürelerinin uzun olmasına ve sham grubu hayvanlarının pleksiglas tüplerde kalmalarıyla ortaya çıkan strese bağlı olabilir. Öte yandan GluR2 protein ekspresyonunun E10 grubunda E1 grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktığı bulunmuştur. Bunun sebebi ise uzun süreli RFR uygulamasına karşın vücudun antioksidan savunma sisteminin akut gruptaki olumsuz etkiyi tersine çevirmesi olabilir. Zaten E10 grubunda 4-HNE ve TBARS değerlerinin S10 grubuna göre anlamlı olmasa da düşük çıkması, ayrıca GluR2 protein ekspresyonunun E10

grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkması bulgularımızı destekler niteliktedir.

Astrositler artık sadece nöronlara yapısal destek sağlayan pasif hücreler olarak değil, beyinin önemli aktif ve dinamik elemanları olarak görülmektedir. Onlar, sinaps oluşumu ve olgunlaşması, reseptörlerin işleme, iyonların ve enerji metabolitlerinin homeostaz kontrolü, nörotransmitterlerin temizlenmesi, mikrosirkülasyon, beyin metabolizması ve kan-beyin bariyerinin oluşumu ve sürdürülmesi işlemlerine katılırlar (Nedergaard ve ark., 2003; Risher ve ark., 2009; Verkhratsky ve Nedergaard, 2014). Sinirsel iletide önemli rol oynayan astrositlerin MMN oluşumunda da etkin olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle RFR'nin astrogliosis üzerindeki etkisini incelemek için sıçan beyinde GFAP ekspresyonu belirlenmiştir.

Radyo-frekans radyasyonun beyin GFAP ekspresyonu üzerindeki etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Örneğin; 900 MHz RFR'nin akut olarak uygulandığı SAR değeri 6 W/kg olan iki çalışmada ve 1,45 W/kg olan bir çalışmada sıçan beyinde GFAP ekspresyonunun artmış olduğu bildirilmiştir (Brillaud ve ark., 2007; Mausset-Bonnefont ve ark., 2004, Carballo-Quintas ve ark., 2011). Öte yandan SAR değeri 1,7-2,5 W/kg arası değişen 1800 MHz ve SAR değeri 6 W/kg olan 900 MHz RFR'nin akut olarak uygulandığı iki çalışmada da sıçan beyinde GFAP ekspresyonunun değişmediği (Bouji ve ark., 2012; Watilliaux ve ark., 2011) izlenmiştir. Kronik çalışmalarda ise SAR değeri 4 W/kg olan 900 MHz RFR 104 hafta boyunca uygulamış ve fare beyinde GFAP ekspresyonunun değişmediği görülmüştür (Court-Kowalski ve ark., 2015). Benzer şekilde SAR değeri 7,8 W/kg olan ve 6 ve 12 ay boyunca 849 ve 1763 MHz RFR uygulanan fare hipokampus ve serebellumunda GFAP ekspresyonunun değişmediği bulunmuştur (Kim ve ark., 2008). Öte yandan SAR değeri 1,5 ve 6 W/kg olan 900 MHz RFR'nin 8 hafta boyunca uygulanması sonucunda sıçan beyinde GFAP ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (Ammari ve ark., 2010). Benzer şekilde kemirgenlerde yapılan SAR değeri 1,6 W/kg ve 4 W/kg olan ve 1 ay süreyle 835 MHz RFR uygulanan çalışmada da kemirgen beyinde GFAP ekspresyonunun artmış olduğu tespit edilmiştir (Maskey ve ark., 2012; 2010a). Bizim çalışmamızda da E1 grubunda GFAP ekspresyonunun K1 ve S1 gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgumuz daha önceki araştırmalarla uyumludur. Çalışmamızda

GFAP ekspresyonunun E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Literatürde kronik RFR uygulamasında bulunan sonuçlar GFAP ekspresyonunun değişmediği ya da arttığı yönünde bulgulardır. Bu farklılık kullandığımız frekansın 2100 MHz ve SAR değerinin diğerlerinden düşük olmasından dolayı olabilir. Bu bulgumuzun ayrıca, E10 grubunun hem 4-HNE hem de TBARS verileriyle aynı paralellikte olduğu dikkati çekmiştir. Bunlara ek olarak GFAP bulgularımız AMPAR alt birimi GluR2 ekspresyonu sonuçlarımız ile de tamamen uyum içerisindedir.

Çalışmamızda RFR'nin MMN üzerine etkisini açıklayabilmek için diğer parametrelere ek olarak frontal ve temporal kortekste nöronların, astrositlerin, damarların ve nöropillerin morfolojik yapıları da geçirimli elektron mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Literatüre baktığımızda RFR'nin beyin üzerine etkisini morfolojik açıdan araştıran az sayıda yayın vardır. Örneğin; 900 MHz ve 1800 MHz RFR'nin akut olarak uygulandığı bir çalışmada erkek sıçanlarda kan beyin bariyerinde geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir (Sirav ve Seyhan, 2009). Sıçanlara 200 kV/m elektromanyetik puls uygulanan başka bir çalışmada hipofiz bezi endokrin hücrelerinde mitokondrilerde krista kaybı, golgi cisimciğinde dilatasyon ve yaygın lizozomlar tespit edilmiştir (Fang ve ark., 2010). Ayrıca SAR değeri 4 W/kg olan 835 MHz RFR kronik olarak uygulanmış ve fare hipokampus nöronlarında otolizozom ve otofagozom sayılarında artış dikkati çekmiştir (Kim ve ark., 2017). Bunlara ek olarak SAR değeri 0,01 W/kg olan 900 MHz RFR'nin sıçan omuriliğine kronik olarak uygulandığı bir çalışmada da omurilik perikaryonunda vakualizasyon izlenmiştir (İkinci ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda da frontal ve temporal korteks akut gruplarında genel olarak nöron ve astrosit çekirdek ve membranlarının sağlıklı olmasıyla birlikte E1 grubu nöronlarında sitoplazmada elektron densite kaybı, mitokondrilerde krista kaybı ve ribozomların endoplazmik retikulumlardan (ER) serbestleşmiş oldukları bulunmuştur. Bununla birlikte E1 grubu astrositlerinde diğer gruplara göre sitoplazmada elektron densite kaybı, mitokondrilerde krista kaybı ve ER sisternalarında dilatasyon tespit edilmiştir. Ayrıca S1 ve E1 gruplarında kan beyin bariyerini oluşturan astrosit ayakçıklarında ve nöropilde ödem izlenmiştir. Temporal kortekste bu bulgulara ek olarak nöronlarda vakualizasyon ve astrositlerde lizozomal veziküller dikkati çekmiştir. Öte yandan frontal ve temporal korteks kronik gruplarında nöron ve astrositlerin çekirdek, sitoplazma ve organel yapılarının sağlıklı

oldukları, yalnız E10 grubunda diğer gruplara göre nöron ve astrosit sitoplazmalarında elektron densite kaybı olduğu ayrıca S10 ve E10 gruplarında kan beyin bariyerini oluşturan astrosit ayakçıklarında ve nöropillerde ödem belirlenmiştir. Literatürle uyumlu olduğu izlenen bulgularımızın kan beyin bariyerini oluşturan astrosit ayakçıklarında ve nöropilde görülen ödemin kan beyin bariyerindeki geçirgenlikteki artışa bağlı olabileceği düşünülmüştür (Sirav ve Seyhan, 2009). Sitoplazmada elektron densite kaybı ile ilişkili bulgumuz ise granüllü endoplazmik retikulum ve ribozom birlikteliği olarak tarif edilen Nissl cisimciklerinin diğer gruplara göre daha az olduğu ve bu birlikteliğin bozulduğunu belirtmektedir. Buna bağlı olarak protein üretim mekanizmasında aksaklıklar olabileceği düşünülebilir (Riancho ve ark., 2014). Mitokondriyal krista kaybı bulgumuz ise ATP üretiminin yetersiz olduğunu düşündürmüştür (Arisemendi-Morillo, 2011). Elektron mikroskopi bulgularımız bir bütün olarak değerlendirildiğinde RFR'nin E1 grubundaki etkilerinin E10 grubundaki etkilerine göre daha dramatik olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular uzun süreli RFR uygulanmasına karşın vücudun adaptif bir yanıtı olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca TEM bulgularımız, AMPAR Glur2 altbirimi, GFAP ve de E10 grubu TBARS ve 4-HNE bulgularımızla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda RFR'nin sıçan MMN'si üzerine etkisini araştırmak amacıyla oddball paradigması uygulanarak sıçanların frontal ve temporal kortekslerinden işitsel OİP'ler kaydedilmiştir. Elde edilen OİP'lerde yapılan analizlerde pik latensleri incelendiğinde P1, N1 ve P2 latenslerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Trunk ve arkadaşlarının (2013) akut olarak 3G RFR uyguladıkları insanlarda MMN latenslerinin değişmediği bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız da bu çalışmayla uyum içerisindedir. N2 latensleri incelendiğinde sol ve sağ temporal bölgelerde kronik gruplarda kendi akut gruplarına göre anlamlı derecede uzama saptanmıştır. Bunun sebebi kronik grupların daha fazla strese maruz kalmaları olabilir. Bu bulgular akut ve kronik gruplarda RFR'nin işitsel sensöri işlemlerde ileti hızını etkilemediğini göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen OİP'lerde tepeden tepeye genlik değerleri incelendiğinde P1N1 genliğinde akut gruplarda ve kronik gruplarda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sol frontal ve sağ temporal bölgelerde K10 grubunda K1'e göre ve

sağ temporal bölgede S10 grubunda S1'e göre P1N1 genliğinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca genliğin sol temporal bölgede E10 grubunda E1'e göre anlamlı derecede yüksek ve sağ frontal ve temporal bölgelerde ise E10 grubunda E1'e göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda P1-N1 bileşenlerinin erken duyusal işlevleri ve uyarının fiziksel özelliklerini (latens, frekans, şiddet gibi) yansıttığı (Key ve ark., 2005) gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında RFR'nin, akut ve kronik gruplarda erken işitsel fonksiyonları etkilemediği ve kronik gruplardaki P1N1 genliğindeki azalmanın strese ve/veya yaşa bağlı olabileceği düşünülmüştür. Sol temporal bölgede P1N1 genliğinin E10 grubunda E1 grubuna göre yüksek olmasının sebebi olarak uzun süreli RFR uygulamasına karşın vücudun adaptif bir yanıtı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bütün bölgelerde nadir uyarıda ortaya çıkan P1N1 genliğinin standart uyarıdakine göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonucumuz nadir uyarının P1-N1 bileşenlerinde dalga morfolojisini negatife kaydırıldığını göstermektedir. Çalışmamızda N1P2 genlikleri incelendiğinde N1P2 genliğinin bütün bölgelerde E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre düşük, E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda P2N2 genlikleri incelendiğinde genliğin sol temporal hariç diğer bölgelerde E1 grubunda K1 ve S1 gruplarına göre düşük, E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca nadir uyarıda oluşan N1P2 ve P2N2 genliklerinin standarda göre anlamlı derecede düşük çıkması nadir uyarının N1-P2-N2 bileşenlerinde dalga morfolojisini negatife kaydırıldığını göstermektedir. Bu bulgularımız ışığında RFR'nin E1 grubunda N1P2 ve P2N2 genliklerini azalttığı, E10 grubunda ise artırdığı görülmektedir. Fark eğrilerinden ölçülen MMN yanıtlarında da benzer şekilde E1 grubu MMN yanıtlarının K1 ve S1 gruplarına göre anlamlı derecede düşük, E10 grubunun ise S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde 30 dakika 3G (1947 MHz-SAR=1,75 W/kg) RFR uygulanan bir çalışmada MMN genliklerinin değişmediği belirtilmiştir (Trunk ve ark., 2013). MMN genlik bulgularımız bu çalışmadan farklıdır. Bunun sebebi bizim çalışmamızda 2100 MHz RFR'nin akut ve kronik uygulanma sürelerinin ve SAR değerlerinin farklı olması olabilir. GluR2 western blot bulgularımızın da aynı durumu destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak GFAP proteini bulgularımız N1P2 ve P2N2 genlikleri, MMN yanıtı ve GluR2 ekspresyonu bulgularımızı açıklayabilecek mahiyettedir. Akut gruplarda lipid peroksidasyon açısından anlamlı bir farklılık olmadığı için E1

grubunda N1P2, P2N2 genliklerinin, MMN yanıtının ve GluR2 ekspresyonunun düşük olması lipid peroksidasyon etkisiyle açıklanamaz ancak bu değişiklikler E1 grubunda GFAP ekspresyonunun artmasına bağlı olabilir. Öte yandan E10 grubunda N1P2, P2N2 genliklerinin, MMN yanıtının ve GluR2 ekspresyonunun yüksek olmasının, lipid peroksidasyon açısından kronik gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı için E10 grubunda GFAP ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülebilir. Elde ettiğimiz bu bulguların sebebinin hayati görevleri olan astrositlerin fonksiyonlarında astrogilosis nedeniyle meydana gelen değişiklikler olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca E10 grubunda bulunan olumlu etkiler vücudun uzun süreli RFR'ye karşı adaptif bir yanıtı şeklinde açıklanabilir.

Nöronal osilasyonların bilişsel işlemlerin gerçekleşmesinde önemli rolleri olduğu ve OİP'lerin nöronal osilasyonların toplam etkisini yansıttığı bilinmektedir. (Yan ve ark., 2017, Motlagh ve ark., 2017). Çalışmamızda elde edilen OİP'lerin delta ve teta osilasyonlarının güç spektrumları incelendiğinde E1 ve S1 grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak sol ve sağ temporal bölgelerde delta güç değerinin ve bütün bölgelerde teta güç değerinin E1 grubunda K1 grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan delta güç değerinin sol frontal ve sağ temporal bölgelerde ve beta güç değerinin sol temporal bölgede E10 grubunda S10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte bütün bölgelerde teta güç değerinin E10 grubunda S10 grubuna göre artmış olduğu fakat bu artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgularımız ışığında RFR'nin akut gruplarda delta ve teta güç değerlerini sham grubuna göre olmasa da kontrol grubuna göre azalttığı, kronik gruplarda ise delta, teta ve beta güç değerlerini artırdığı dikkati çekmiştir. Böylece RFR'nin OİP'lerin altında yatan osilatör dinamikleri etkilediği bulunmuştur. Bu sonuçlar MMN'nin tahmine dayalı kodlama teorisi bakımından değerlendirildiğinde RFR indüklü değişimlerin E1 grubunda hiyerarşik seviyeler arasındaki plastisiteyi ve işitsel kortekste lokal adaptasyon mekanizmasını olumsuz etkilediği görülmektedir. Ayrıca delta güç spektrumunun sağ frontal hariç diğer bölgelerde E10 grubunda E1'e göre ve sağ frontal ve temporal bölgelerde S1 grubunda S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Delta güç değerinin S10 grubunda düşük olmasının strese bağlı bir değişim olabileceği düşünülmüştür. E10 grubunda yüksek olması ise vücudun uzun süreli RFR'ye karşı adaptif bir yanıtı olabilir. Ayrıca nadir uyarıda oluşan delta, teta ve beta güç



değerlerinin standarda göre anlamlı derecede yüksek çıktığı dikkati çekmiştir. Bu bulgumuz da işitsel hafızada nadir uyarana karşı oluşan tepkinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu konuda literatürdeki çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. İnsanda 30 dakika 3G (1947 MHz-SAR=1,75 W/kg) RFR uygulanan bir çalışmada delta, teta, alfa ve beta bantlarında EEG spektral güç değerlerinin değişmediği ifade edilmiştir (Trunk ve ark., 2013). Bizim bulgularımız bu çalışmayla uyumlu değildir. Bunun nedeni o çalışmada 3G RFR'nin çok kısa süre uygulanması ve SAR değerinin farklı olması olabilir. Çalışmamızda ayrıca RFR'nin OİP'lerin oluşumunda interhemisferik ve intrahemisferik koherensleri nasıl etkilediği de araştırılmıştır. Teta frekans bandı koherens değerleri karşılaştırıldığında Fsol-Tsol, Fsağ-Tsol ve Fsağ-Tsağ bölgeleri arasında teta koherensinin E10 grubunda S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Alfa frekans bandı koherens değerleri karşılaştırıldığında ise Fsol-Fsağ ve Fsol-Tsağ bölgeleri arasında alfa koherensinin E1 grubunda K1'e göre anlamlı derecede düşük olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte sadece Tsol-Tsağ bölgeleri arasında alfa koherensinin E10 grubunda S10'a göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular RFR'nin E1 grubunda inter ve intra-hemisferik işlemleri azalttığını, E10 grubunda ise artırdığını ortaya koymuştur. Olaya ilişkin potansiyel güç spektrumu ve koherens bulgularımız, MMN yanıtları, N1P2 ve P2N2 tepeden tepeye genlik ve GluR2 protein bulgularımız ile örtüşmektedir. Yine bir önceki paragrafta yazdığımız gibi GFAP western blot, OİP güç spektrumu ve koherens bulgularımızı benzer şekilde açıklayabiliriz. Bununla birlikte teta koherensinin Fsağ-Tsol, Fsağ-Tsağ ve Tsol-Tsağ bölgeleri arasında ve alfa koherensinin Fsağ-Tsağ ve Tsol-Tsağ bölgeleri arasında E10 grubunda E1'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir. Bu da vücudun uzun süreli RFR'ye karşı adaptif bir yanıtı olabilir. Ayrıca teta ve alfa koherenslerde nadir uyarıda standarda göre farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu bulgumuz da inter ve intra-hemisferik işlemlerde nadir uyarının standarda karşı bir farkı olmadığını göstermektedir. Radyo-frekans radyasyonun OİP'lerde faz kilitlenmesine etkisini görmek için yapmış olduğumuz faz kilitlenmesi analizinde beta ve gama frekans bantlarında gruplar arası anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu da bize RFR'nin OİP'lerde faz kilitlenmesini etkilemediğini göstermiştir. Bütün verilerimizi değerlendirdiğimizde E1 grubu MMN bulgularımızın sebebi, akut gruplarda lipid peroksidasyon açısından anlamlı bir farklılık olmadığı için astrositlerdeki GFAP ekspresyonu artışıyla ortaya çıkan astrogliosis nedeniyle AMPAR (GluR2)

ekspresyonunda azalma ve buna bağlı olarak da NMDAR' nin fonksiyonundaki yetersizlikle ilişkili olabilir. Ayrıca E10 grubu MMN bulgularımızın sebebi de, kronik gruplarda benzer şekilde lipid peroksidasyon açısından anlamlı bir farklılık olmadığı için astrositlerdeki GFAP ekspresyonunun E10 grubunda S10'a göre azalmasına bağlı olarak AMPAR (GluR2) ekspresyonundaki artışla ilgili olabilir.

Böylece projemizde 2100 MHz RFR'nin OİP bileşenlerinde ve osilasyonlarda indeklediği etkiler belirlenerek, RFR'nin işitsel fonksiyonlarla ilişkili nöronal ağlardaki dinamik süreçlere etkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca 2100 MHz RFR'nin NMDA ve AMPA reseptör ekspresyonlarına, GFAP proteini düzeyine ve lipid peroksidasyona etkileri ortaya konulmuştur. Bu şekilde 2100 MHz RFR'nin MMN zerine etkisi ve mekanizmasına ışık tutulmuştur. Bulgularımız bundan sonra yapılacak çalışmalara bir basamak teşkil edecek niteliktedir. Ayrıca, alışmamız 2100 MHz RFR'nin akut ve kronik düzeyde MMN zerine etkisini ve mekanizmasını açıklamaya yönelik yapılan ilk çalışma olması nedeniyle literatüre yeni ve önemli bilgiler katmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Projemizin sonuçları şöyle özetlenebilir;

1. Olaya ilişkin potansiyellerin değerlendirilmesi sonucunda genel olarak 2100 MHz RFR'nin MMN genliğinde, güç spektrumu ve koherens değerlerinde E1 grubunda S1 ve K1 gruplarına göre azalmaya, E10 grubunda S10 grubuna göre artışa neden olduğu bulunmuştur. Böylece RFR'nin işitsel algı fonksiyonlarını etkilemezken duyuşal hafızayı etkilediği belirlenmiştir.
2. Western blot ile NMDA ve AMPA reseptörlerinin değerlendirilmesi sonucunda 2100 MHz RFR'nin NMDAR proteini ekspresyonunu akut gruplarda ve kronik gruplarda etkilemediği izlenirken, AMPAR proteinini E1 grubunda S1 ve K1 gruplarına göre azalttığı, E10 grubunda ise S10 grubuna göre artırdığı tespit edilmiştir.
3. Western blot ile belirlenen GFAP ekspresyonun değerlendirilmesi sonucunda 2100 MHz RFR'nin E1 grubunda S1 ve K1'e göre GFAP ekspresyonunun artmasına, E10 grubunda ise S10 grubuna göre azalmasına sebep olduğu gözlenmiştir. 2100 MHz RFR'nin lipid peroksidasyon etkisi değerlendirildiğinde akut gruplarda ve kronik gruplarda TBARS ve 4-HNE değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı ancak bu değerlerin E10 grubunda S10'a göre azaldığı saptanmıştır. Uyumsuzluk Negativitesi ile ilgili bulgularımızdan E1 grubunda görülen olumsuz etkiler, E1 grubunda GFAP ekspresyonunun artmasıyla birlikte AMPAR'ndeki azalmaya ve dolayısıyla NMDAR'ünün fonksiyonundaki yetersizliğe bağlı olabilir. Diğer yandan E10 grubunda görülen Uyumsuzluk Negativitesi ile ilgili olumlu etkiler de, E10 grubunda GFAP ekspresyonunun azalmasıyla birlikte AMPAR'ndeki artışa bağlı olabilir.
4. Çalışmamızda 2100 MHz RFR'nin MMN üzerine etkisi ve mekanizması araştırılmıştır. MMN oluşumunda NMDAR'nin hayati rolü bilindiği için NMDA ve AMPA reseptörlerinin durumu GFAP ekspresyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak bu reseptörleri etkileyen başka mekanizmalar da olabilir. Çalışmamız bu anlamda literatüre yeni ve önemli

bilgiler katarken, daha sonra planlanacak olan projelere de ışık tutacak niteliktedir.



## KAYNAKLAR

Aboul Ezz H.S., Khadrawy Y.A., Ahmed N.A., Radwan N.M., El Bakry M.M. The effect of pulsed electromagnetic radiation from mobile phone on the levels of monoamine neurotransmitters in four different areas of rat brain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(13): 1782-1788.

Akazawa C., Shigemoto R., Bessho Y., Nakanishi S., Mizuno N. Differential expression of five N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs in the cerebellum of developing and adult rats. *J. Comp. Neurol.* 1994; 347, 150-160.

Alain C., Woods D.L., Knight R.T. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. *Brain Res.* 1998; 812: 23–37.

Albasanz J.L., Dalfo E., Ferrer I., Martin M. Impaired metabotropic glutamate receptor/phospholipase C signaling pathway in the cerebral cortex in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies correlates with stage of Alzheimer's-disease-related changes. *Neurobiol Dis.* 2005; 20(3): 685-693.

Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear.* 1995; 16: 38–51.

Alho K., Sainio K., Sajaniemi N., Reinikainen K., Naatanen R. Event-related brain potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990; 77: 151–155.

Alvarez V.A., Ridenour D.A., Sabatini B.L. Distinct structural and ionotropic roles of NMDA receptors in controlling spine and synapse stability. *J Neurosci.* 2007; 27(28): 7365-7376.

Ammari M., Brillaud E., Gamez C., Lecomte A., Sakly M., Abdelmelek H., de Seze R. Effect of a chronic GSM 900 MHz exposure on glia in the rat brain. *Biomed Pharmacother.* 2008; 62(4): 273-281.

Ammari M., Gamez C., Lecomte A., Sakly M., Abdelmelek H., De Seze R. GFAP expression in the rat brain following sub-chronic exposure to a 900

- MHz electromagnetic field signal. *Int J Radiat Biol.* 2010; 86(5): 367-375.
- Appleton B., McCrossan G.C. Microwave lens effects in humans. *Arch Ophthalmol.* 1972; 88(3): p. 259-62.
- Araque A., Carmignoto G., Haydon P.G., Oliek S.H., Robitaille R., Volterra A. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron.* 2014; 81(4): 728-739.
- Arismendi-Morillo G. Electron microscopy morphology of the mitochondrial network in gliomas and their vascular microenvironment. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Jun; 1807(6): 602-608.
- Arnott S.R., Allan C. Stepping out of the spotlight: MMN attenuation as a function of distance from the attended location. *Neuroreport.* 2002; 13: 2209–2212.
- Atienza M., Cantero J.L. Complex sound processing during human REM sleep by recovering information from long-term memory as revealed by the mismatch negativity (MMN). *Brain Res.* 2001; 901: 151–160.
- Avci B., Akar A., Bilgici B., Tuncel O.K. Oxidative stress induced by 1.8 GHz radio frequency electromagnetic radiation and effects of garlic extract in rats. *Int J Radiat Biol.* 2012; 88(11): p. 799-805.
- Bak M., Dudarewicz A., Zmyslony M., Sliwinska-Kowalska M. Effects of GSM signals during exposure to event related potentials (ERPs). *Int J Occup Med Environ Health.* 2010; 23(2): p. 191-199.
- Baldeweg T. Repetition effects to sounds: evidence for predictive coding in the auditory system. *Trends Cogn Sci,* 2006. 10(3): p. 93-94.
- Baldeweg T., Klugman A., Gruzelier J., Hirsch S.R. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 69: 203–217.
- Balu D.T., Coyle J.T. The NMDA receptor 'glycine modulatory site' in schizophrenia: D-serine, glycine, and beyond. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015; 20,109-115.
- Bares M. Cognitive Evoked Potentials. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie,* 2011; 74(5): 508-516.

Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schürmann, M. Brain oscillations in perception and memory. *International Journal of Psychophysiology*, 2000; 35: 95–124.

Basar-Eroglu C, Demiralp T. Event-related theta oscillations: an integrative and comparative approach in the human and animal brain. *Int J Psychophysiol*. 2001; 39(2-3):167-195,

Bazargani N., Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave. *Nat Neurosci*, 2016; 19(2), 182-189.

Beneyto M., Meador-Woodruff J.H. Expression of transcripts encoding AMPA receptor subunits and associated postsynaptic proteins in the macaque brain. *J. Comp.Neurol*. 2004; 468, 530–554.

Blackwood D.H., Muir W.J. Cognitive brain potentials and their application. *Br J Psychiatry Suppl*. 1990; (9): 96-101.

Bodera P., Makarova K., Zawada K., Antkowiak B., Paluch M., Sobiczewska E., Sirav B., Siwicki A.K., Stankiewicz W. The effect of 1800MHz radio-frequency radiation on NMDA receptor subunit NR1 expression and peroxidation in the rat brain in healthy and inflammatory states. *Biomed Pharmacother*. 2017 Aug;92: 802-809.

Bouji M., Lecomte A., Hode Y., de Seze R., Villegier A.S. Effects of 900 MHz radiofrequency on corticosterone, emotional memory and neuroinflammation in middle-aged rats. *Exp Gerontol*, 2012; 47(6), 444-451.

Bradford M.M. Rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem*. 1976; 72,248–254.

Brillaud E., Piotrowski A., de Seze R. Effect of an acute 900MHz GSM exposure on glia in the rat brain: a time-dependent study. *Toxicology*, 2007; 238(1): 23-33.

Brooks W.J., Weeks A.C., Leboutillier J.C., Petit T.L. Altered NMDA sensitivity and learning following chronic developmental NMDA antagonism. *Physiol Behav*, 1997; 62(5): p. 955-962.

Buddhikot M.M., Kennedy I., Mullany F., Viswanathan, H. Ultra-Broadband Femtocells via Opportunistic Reuse of Multi-Operator and Multi-Service Spectrum. *Bell Labs Technical Journal*, 2009; 13(4): 129-143.

Burkhardt M., Spinelli Y., Kuster N. Exposure setup to test effects of wireless communications systems on the CNS. *Health Phys.* 1997; 73(5):770-778.

Cabezas I.L., Batista A.H., Rol G.P. The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications. *Neurologia*, 2014; 29(5), 305-309.

Carballo-Quintás M., Martínez-Silva I., Cadarso-Suárez C., Alvarez-Figueiras M., Ares-Pena F.J., López-Martín E. A study of neurotoxic biomarkers, c-fos and GFAP after acute exposure to GSM radiation at 900 MHz in the picrotoxin model of rat brains. *Neurotoxicology*. 2011 Aug;32(4):478-494.

Carvill G.L., Regan B.M., Yendle S.C., O'Roak B.J., Lozovaya N., Bruneau N., Burnashev N., Khan A., Cook J., Geraghty E., et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat. Genet.* 2013; 45, 1073-1076.

Collingridge G.L., Isaac J.T., Wang, Y.T. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5, 952–962.

Conn P.J., Pin J.P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37, 205-237.

Court-Kowalski S., Finnie J.W., Manavis J., Blumbergs P.C., Helps S.C., Vink R. Effect of long-term (2 years) exposure of mouse brains to global system for mobile communication (GSM) radiofrequency fields on astrocytic immunoreactivity. *Bioelectromagnetics*. 2015 Apr;36(3):245-250.

Croft R.J., Hamblin D.L., Spong J., Wood A.W., McKenzie R.J., Stough C. The effect of mobile phone electromagnetic fields on the alpha rhythm of human electroencephalogram. *Bioelectromagnetics*, 2008. 29(1): p. 1-10.



Croft R.J., Leung S., McKenzie R.J., Loughran S.P., Iskra S., Hamblin D.L., Cooper N.R. Effects of 2G and 3G mobile phones on human alpha rhythms: Resting EEG in adolescents, young adults, and the elderly. *Bioelectromagnetics*, 2010. 31(6): p. 434-444.

Cull-Candy S., Kelly L., Farrant M. Regulation of Ca<sup>2+</sup> permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006; 16, 288– 297.

Cummings J.A., Mulkey R.M., Nicoll R.A., Malenka R.C. Ca<sup>2+</sup> signaling requirements for long-term depression in the hippocampus. *Neuron*, 1996; 16(4), 825-833.

Cusack R., Deeks J., Aikman G., Carlyon R.P. Effects of location, frequency region, and time course of selective attention on auditory scene analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2004; 30: 643–656.

Czlonkowska A., Kurkowska-Jastrzebska I. Inflammation and gliosis in neurological diseases-clinical implications. *J Neuroimmunol*, 2011; 231(1-2), 78-85.

Dallerac G., Rouach N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions. *Prog Neurobiol*, 2016; 144, 48-67.

Dasdag S., Akdag M.Z., Ulukaya E., Uzunlar A.K., Ocak A.R. Effect of Mobile Phone Exposure on Apoptotic Glial Cells and Status of Oxidative Stress in Rat Brain *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2009; 28: 342–354.

Dasdag S., Akdag M.Z., Kizil G., Kizil M., Cakir D.U., Yokus B. Effect of 900 MHz radio frequency radiation on beta amyloid protein, protein carbonyl, and malondialdehyde in the brain. *Electromagn Biol Med*, 2012; 31(1): p. 67-74.

Denham S.L., Winkler I. The role of predictive models in the formation of auditory streams. *J Physiol Paris.* 2006;100:154–170

Deshmukh P.S., Banerjee B.D., Abegaonkar M.P., Megha K., Ahmed R.S., Tripathi A. K., Mediratta P. K. Effect of low level microwave radiation exposure on cognitive function and oxidative stress in rats. *Indian J Biochem Biophys*, 2013; 50(2), 114-119.

Dogan M., Turtay M.G., Oguzturk H., Samdanci E., Turkoz Y., Tasdemir S., Alkan A., Bakir S. Effects of electromagnetic radiation produced by 3G mobile phones on rat brains: magnetic resonance spectroscopy, biochemical, and histopathological evaluation. *Hum Exp Toxicol*, 2012. 31(6): p. 557-564.

Duan Y., Wang Z., Zhang H., He Y., Fan R., Cheng Y., Sun G., Sun X. Extremely low frequency electromagnetic field exposure causes cognitive impairment associated with alteration of the glutamate level, MAPK pathway activation and decreased CREB phosphorylation in mice hippocampus: reversal by procyanidins extracted from the lotus seedpod. *Food Funct*. 2014 Sep;5(9):2289-2297

du Bois T.M., Huang X.F. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev*, 2007. 53(2): p. 260-270.

Dunbar G., Boeijinga P.H., Demazieres A., Cisterni C., Kuchibhatla R., Wesnes K., Luthringer R. Effects of TC-1734 (AZD3480), a selective neuronal nicotinic receptor agonist, on cognitive performance and the EEG of young healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. 191(4): p. 919-929.

Duncan C.C., Barry R.J., Connolly J.F., Fischer C., Michie P.T., Naatanen R., Polich J., Reinvang I., Van Petten C. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120(11):1883-1908.

Dunlop J., Brandon N.J. Schizophrenia drug discovery and development in an evolving era: are new drug targets fulfilling expectations? *J. Psychopharmacol*. 2015; 29, 230-238.

Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res*, 2000. 25(9-10): p. 1439-1451.

Engeland C., Mahoney C., Mohr E., Ilivitsky V., Knott V.J. Acute nicotine effects on auditory sensory memory in tacrine-treated and nontreated patients with Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002. 72(1-2): p. 457-464.

Escera C., Yago E., Corral M.-J., Corbera S., Nunez M.I. Attention capture by auditory significant stimuli: semantic analysis follows attention switching. *Eur J Neurosci.* 2003;18: 2408–2412.

Fang H.H., Zeng G.Y., Nie Q., Kang J.B., Ren D.Q., Zhou J.X., Li Y.M. Effects on structure and secretion of pituitary gland in rats after electromagnetic pulse exposure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010 Dec 7;90(45):3231-3234.

Fredriksson A., Archer T., Alm H., Gordh T., Eriksson P. Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res,* 2004. 153(2): p. 367-376.

Friston K. Learning and inference in the brain. *Neural Netw.* 2003;16: 1325–1352.  
Friston K. A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360:815–836.

Fritze K., Wiessner C., Kuster N., Sommer C., Gass P., Hermann D.M., Hossmann K. A. Effect of global system for mobile communication microwave exposure on the genomic response of the rat brain. *Neuroscience,* 1997; 81(3), 627-639.

Fuentemilla L, Marco-Pallares J, Munte TF, Grau C. Theta EEG oscillatory activity and auditory change detection. *Brain Res* 2008, 1220: 93-101.

Fukui K., Onodera K., Shinkai T., Suzuki S., Urano S. Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. *Ann N Y Acad Sci,* 2001. 928: p. 168-175.

Fukui K., Omoi N.O., Hayasaka T., Shinnkai T., Suzuki S., Abe K., Urano S. Cognitive impairment of rats caused by oxidative stress and aging, and its prevention by vitamin E. *Ann N Y Acad Sci,* 2002. 959: p. 275-284.

Gabriel C. Dielectric properties of biological tissue: variation with age. *Bioelectromagnetics Suppl.* 2005; 7:S12-18.

Gaudreault P.O., Gagnon J.F., Montplaisir J., Vendette M., Postuma R.B., Gagnon K., Gosselin N. Abnormal occipital event-related potentials in Parkinson's disease

with concomitant REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013; 19(2), 212-217.

Giard M.H., Perrin F., Pernier J., Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*. 1990;27: 627–640.

Gonzalez-Burgos G., Lewis D.A. NMDA receptor hypofunction, parvalbumin positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012; 38, 950-957.

Grafstrom G., Nittby H., Brun A., Malmgren L., Persson B.R., Salford L.G., Eberhardt J. Histopathological examinations of rat brains after long-term exposure to GSM-900 mobile phone radiation. *Brain Res Bull*, 2008; 77(5), 257-263.

Greger I.H., Khatri L., Kong X., Ziff E.B. AMPA receptor tetramerization is mediated by Q/R editing. *Neuron* 2003; 40: 763–774.

Haberny K.A., Paule M.G., Scallet A.C., Sistare F.D., Lester D.S., Hanig J.P., Slikker W.Jr. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci*, 2002. 68(1): p. 9-17.

Halassa M.M., Fellin T., Haydon P.G. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med*. 2007; 13(2), 54-63.

Hamblin D.L., Wood A.W., Croft R.J., Stough C. Examining the effects of electromagnetic fields emitted by GSM mobile phones on human event-related potentials and performance during an auditory task. *Clin Neurophysiol*, 2004. 115(1): p. 171-178.

Hamblin D.L., Croft R.J., Wood A.W., Stough C., Spong J. The sensitivity of human event-related potentials and reaction time to mobile phone emitted electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 2006 May;27(4):265-273.

Hari R., Hämäläinen M., Ilmoniemi R., Kaukoranta E., Reinikainen K., Salminen J. Responses of primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man. *Neurosci Lett*. 1984; 50: 127–132.

Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert. Opin. Ther. Targets* 2014; 18, 1049-1063.

Hollmann M., Heinemann, S. Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* 1994; 17, 31–108.doi:10.1146/annu rev.neuro.17.1.31

Huber R., Treyer V., Borbely A.A., Schuderer J., Gottselig J.M., Landolt H.P., Werth E., Berthold T., Kuster N., Buck A., Achermann P. Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG. *J Sleep Res*, 2002. 11(4): p. 289-295.

Hyun J.C., Oh Y. Effects of size and permittivity of rat brain on SAR values at 900 Mhz and 1800 Mhz. *Journal of The Korea Electromagnetic Engineering Society.* 2006; 6(1):47-52.

IARC. Non-Ionizing Radiation, Part2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Volume 102, 2011: Lyon, France.

Ilhan A., Gurel A., Armutcu F., Kamisli S., Iraz M., Akyol O., Ozen S. Ginkgo biloba prevents mobile phone-induced oxidative stress in rat brain. *Clin Chim Acta*, 2004; 340(1-2), 153-162.

Imge E.B., Kilicoglu B., Devrim E., Cetin R., Durak I. Effects of mobile phone use on brain tissue from the rat and a possible protective role of vitamin C - a preliminary study. *Int J Radiat Biol*, 2010. 86(12): p. 1044-1049.

ITU Radio Regulations, Volume 1. International Telecommunication Union. Articles Edition 2008

İkinci A., Mercantepe T., Unal D., Erol H.S., Şahin A., Aslan A., Baş O., Erdem H., Sönmez O.F., Kaya H., Odacı E. Morphological and antioxidant impairments in the spinal cord of male offspring rats following exposure to a continuous 900MHz electromagnetic field during early and mid-adolescence. *J Chem Neuroanat.* 2016 Sep;75(Pt B):99-104.

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1958; 10: 371-375.

Javitt D.C., Zukin S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148, 1301-1308.

Javitt D.C., Steinschneider M., Schroeder C.E., Arezzo J.C. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(21): p. 11962-11967.

Javitt D.C., Shelley A., Ritter W. Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2000, 111(10):1733-1737.

Jääskeläinen I.P., Ahveninen J., Bonmassar G., Dale A.M., Ilmoniemi R.J., Levänen S. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:6809–6814.

Jemel B., Achenbach C., Muller B.W., Ropcke B., Oades R.D. Mismatch negativity results from bilateral asymmetric dipole sources in the frontal and temporal lobes. *Brain Topogr.* 2002;15: 13–27.

Kahkonen S., Ahveninen J., Jaaskelainen I.P., Kaakkola S., Naatanen R., Huttunen J., Pekkonen E. Effects of haloperidol on selective attention: a combined whole-head MEG and high-resolution EEG study. *Neuropsychopharmacology*, 2001. 25(4): p. 498-504.

Kamarajan C., Porjesz, B. Brain waves in Impulsivity Spectrum Disorders. In: Cyders, M.A., Ed. *Psychology of Impulsivity*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2012; pp. 20–93.

Kane N.M., Curry S.H., Butler S.R., Cummins B.H. Electrophysiological indicator for awakening from coma. *Lancet*. 1993;341:688

Kessel H.W., Nabavi S., Malinow, R. Metabotropic NMDA receptor function is required for beta-amyloid-induced synaptic depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013; 110(10), 4033-4038.

Key A.P., Dove G.O., Maguire M.J. Linking brain waves to the brain: an ERP primer. *Developmental neuropsychology* 2005, 27(2):183-215

Kim T.H., Huang T.Q., Jang J.J., Kim M.H., Kim H.J., Lee J.S., Park J.K., Seo J.S., Park W.Y. Local exposure of 849 MHz and 1763 MHz radiofrequency radiation to mouse heads does not induce cell death or cell proliferation in brain. *Exp Mol Med.* 2008 Jun 30;40(3):294-303.

Kim J.H., Kim H.J., Yu D.H., Kweon H.S., Huh Y.H., Kim H.R. Changes in numbers and size of synaptic vesicles of cortical neurons induced by exposure to 835 MHz radiofrequency-electromagnetic field. *PLoS One.* 2017 Oct 18;12(10):e0186416.

Knott V., Impey D., Philippe T., Smith D., Choueiry J., de la Salle S., et al. Modulation of auditory deviance detection by acute nicotine is baseline and deviant dependent in healthy nonsmokers: A mismatch negativity study. *Human Psychopharmacology.* 2014; 29, 446–458.

Ko D., Kwon S., Lee G.T., Im C.H., Kim K.H., Jung K.Y. Theta Oscillation Related to the Auditory Discrimination Process in Mismatch Negativity: Oddball versus Control Paradigm. *J Clin Neurol* 2012, 8(1):35-42.

Koylu H., Mollaoglu H., Ozguner F., Naziroglu M., Delibas N. Melatonin modulates 900 Mhz microwave-induced lipid peroxidation changes in rat brain. *Toxicol Ind Health,* 2006; 22(5), 211-216.

Kreitschmann-Andermahr I., Rosburg T., Demme U., Gaser E., Nowak H., Sauer H. Effect of ketamine on the neuromagnetic mismatch negativity field in healthy humans. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2001;12: 109–116.

Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R., Bremner J.D., Heninger G.R., Bowers Jr. M.B., Charney D.S. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51, 199-214.

Kwon M.S., Kujala T., Huotilainen M., Shestakova A., Naatanen R., Hamalainen H. Preattentive auditory information processing under exposure to the 902 MHz GSM mobile phone electromagnetic field: a mismatch negativity (MMN) study. *Bioelectromagnetics*, 2009. 30(3): p. 241-248.

Kwon M.S., Huotilainen M., Shestakova A., Kujala T., Naatanen R., Hamalainen H. No effects of mobile phone use on cortical auditory change-detection in children: an ERP study. *Bioelectromagnetics*, 2010. 31(3): p. 191-199.

Lai H., Horita A., Guy A.W. Microwave irradiation affects radial-arm maze performance in the rat. *Bioelectromagnetics*, 1994; 15(2), 95-104.

Laurie D.J., Seeburg P.H. Regional and developmental heterogeneity in splicing of the rat brain NMDAR1 mRNA. *J. Neurosci.* 1994; 14, 3180-3194.

LeBlanc D., Hatcher D., Post R. Finite-difference time-domain front-end utility. Brooks Airforce Base, 2000, Texas, USA.

Lee B.C., Johng H.M., Lim J.K., Jeong J.H., Baik K.Y., Nam T.J., Lee J.H., Kim J., Sohn U.D., Yoon G., Shin S., Soh K.S. Effects of extremely low frequency magnetic field on the antioxidant defense system in mouse brain: a chemiluminescence study. *J Photochem Photobiol B*, 2004. 73(1-2): p. 43-48.

Lemke J.R., Lal D., Reinthaler E.M., Steiner I., Nothnagel M., Alber M., Geider K., Laube B., Schwake M., Finsterwalder K., et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat. Genet.* 2013; 45, 1067-1072.

Lesca G., Rudolf G., Bruneau N., Lozovaya N., Labalme A., Boutry-Kryza N., Salmi M., Tsintsadze T., Addis L., Motte J., et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat. Genet.* 2013; 45, 1061-1066.

Leung S., Croft R.J., McKenzie S., Iskra B., Silber N.R., Cooper B., O'Neill Cropley V., Diaz-Trujillo A., Hamblin D., Simpson D. Effects of 2G and 3G mobile phones on performance and electrophysiology in adolescents, young adults and older adults. *Clin Neurophysiol*, 2011. 122(11): p. 2203-2216.



Leung S., Croft R.J., Baldeweg T., Nathan P.J. Acute dopamine D(1) and D(2) receptor stimulation does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. 194(4): p. 443-451.

Lu W., Shi Y., Jackson A.C., Bjorgan K., Doring M.J., Sprengel, R., et al. Subunit composition of synaptic AMPA receptors revealed by a single-cell genetic approach. *Neuron* 2009; 62, 254–268.

Lüscher C., Xia H., Beattie E.C., Carroll R.C., von Zastrow M., Malenka R. C., et al. Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron* 1999; 24, 649–658.

Maby E., Le Bouquin Jeanes R., Liegeois-Chauvel C., Gourevitch B., Faucon G. Analysis of auditory evoked potential parameters in the presence of radiofrequency fields using a support vector machines method. *Med Biol Eng Comput*, 2004. 42(4): p. 562-568.

Malenka R.C., Nicoll R.A. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci*, 1993; 16(12), 521-527.

Manikonda P.K., Rajendra P., Devendranath D., Gunasekaran B., Channakeshava, Aradhya R.S., Sashidhar R.B., Subramanyam C. Influence of extremely low frequency magnetic fields on Ca<sup>2+</sup> signaling and NMDA receptor functions in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 2007. 413(2): p. 145-149.

Martinez A., Carmona M., Portero-Otin M., Naudi A., Pamplona R., Ferrer I. Type-dependent oxidative damage in frontotemporal lobar degeneration: cortical astrocytes are targets of oxidative damage. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008; 67(12), 1122-1136.

Maskey D., Kim M., Aryal B., Pradhan J., Choi I.Y., Park K.S., Son T., Hong S.Y., Kim S.B., Kim H.G., Kim M.J. Effect of 835 MHz radiofrequency radiation exposure on calcium binding proteins in the hippocampus of the mouse brain. *Brain Res*, 2010. 1313: p. 232-241.

Maskey D., Kim H.J., Kim H.G., Kim M.J. Calcium-binding proteins and GFAP immunoreactivity alterations in murine hippocampus after 1 month of exposure to

835 MHz radiofrequency at SAR values of 1.6 and 4.0 W/kg. *Neurosci Lett*, 2012; 506(2), 292-296.

Maskey D., Pradhan J., Aryal B., Lee C.M., Choi I.Y., Park K.S., Kim M.J. Chronic 835-MHz radiofrequency exposure to mice hippocampus alters the distribution of calbindin and GFAP immunoreactivity. *Brain Res*, 2010a; 1346, 237-246.

Mathalon D.H., Ahn K.H., Perry E.B., Jr. Cho H.S., Roach B.J., Blais R.K., et al. Effects of nicotine on the neurophysiological and behavioral effects of ketamine in humans. *Frontiers in Psychiatry*. 2014 Jan 24;5(3): 1-16

Matsuzaki M., Ellis-Davies G.C., Nemoto T., Miyashita Y., Iino M., Kasai, H. Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat. Neurosci.* 2001; 4, 1086–1092.

Mausset-Bonnefont A.L., Hirbec H., Bonnefont X., Privat A., Vignon J., de Seze R. Acute exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields induces glial reactivity and biochemical modifications in the rat brain. *Neurobiol Dis*, 2004. 17(3): p. 445-454.

Miller J.A., Horvath S., Geschwind D.H. Divergence of human and mouse brain transcriptome highlights Alzheimer disease pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(28), 12698-12703.

Monyer H., Burnashev N., Laurie D.J., Sakmann B., Seeburg P.H. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 1994; 12, 529-540.

Mohn A.R., Gainetdinov R.R., Caron M.G., Koller B.H. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 1999;98, 427-436.

Motlagh F., Ibrahim F., Rashid R., Seghatoleslam T., Habil H. Investigation of brain electrophysiological properties among heroin addicts: Quantitative EEG and event-related potentials. *J Neurosci Res*. 2017 Aug;95(8):1633-1646.

Mumford D. On the computational architecture of the neocortex. II. The role of cortico-cortical loops. *Biol Cybern.* 1992;66: 241–251.

Müller B.W., Achenbach C., Oades R.O., Bender S., Schall U. Modulation of mismatch negativity by stimulus deviance and modality of attention. *Neuroreport*. 2002;13: 1317–1320

Naatanen R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*, 2003. 48(2): p. 179-188.

Naatanen R., Alho K. Mismatch negativity: A unique measure of sensory processing in audition. *Int J Neurosci*. 1995; 80: 317–337.

Naatanen R., Tervaniemi M., Sussman E., Paavilainen P., Winkler I. “Primitive intelligence” in the auditory cortex. *Trends Neurosci*. 2001;24: 283–288.

Naatanen R., Lawrence Erlbaum; Hillsdale, NJ: Attention and brain function. 1992

Naatanen R., Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull*. 1999;125: 826–859.

Naatanen R., Jacobsen T., Winkler I. Memory-based or afferent process in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology*. 2005;42: 25–32.

Naatanen R., Paavilainen P., Alho K., Reinikainen K., Sams M. Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neurosci Lett*. 1989;27: 217–221.

Naatanen R. Mismatch negativity (MMN): perspectives for application. *Int J Psychophysiol*, 2000. 37(1): p. 3-10.

Nabavi S., Kessels H.W., Alfonso S., Aow J., Fox R., Malinow R. Metabotropic NMDA receptor function is required for NMDA receptor-dependent long-term depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013; 110(10), 4027-4032.

Navarrete M., Perea G., Maglio L., Pastor J., Garcia de Sola R., Araque, A. Astrocyte calcium signal and gliotransmission in human brain tissue. *Cereb Cortex*, 2013; 23(5), 1240-1246.

Naziroglu M., Celik O., Ozgul C., Cig B., Dogan S., Bal R., Pariante J. A. Melatonin modulates wireless (2.45 GHz)-induced oxidative injury through TRPM2 and

voltage gated Ca(2+) channels in brain and dorsal root ganglion in rat. *Physiol Behav*, 2012; 105(3), 683-692.

Naziroglu M., Gumral N. Modulator effects of L-carnitine and selenium on wireless devices (2.45 GHz)-induced oxidative stress and electroencephalography records in brain of rat. *Int J Radiat Biol*, 2009; 85(8), 680-689.

Nedergaard M., Ransom B., Goldman, S.A. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci*, 2003; 26(10), 523-530.

Niedermeyer E., Lopes Da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 4th edition, Williams & Wilkins, 1999.

Nishimune A., Isaac J.T., Molnar E., Noel J., Nash S.R., Tagaya M., et al. NSF binding to GluR2 regulates synaptic transmission. *Neuron* 1998; 21, 87– 97.

Oberheim N.A., Takano T., Han X., He W., Lin J.H., Wang F., Nedergaard M. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci*, 2009; 29(10), 3276-3287.

Otten L.J., Alain C., Picton T.W. Effects of visual attentional load on auditory processing. *Neuroreport*. 2000;11: 875–880.

Ozguner F., Altinbas A., Ozaydin M., Dogan A., Vural H., Kisioglu A.N., Yildirim N.G. Mobile phone-induced myocardial oxidative stress: protection by a novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester. *Toxicol Ind Health*, 2005; 21(9), 223-230.

Ozguner E., Guler G., Seyhan N. Mobile phone radiation-induced free radical damage in the liver is inhibited by the antioxidants N-acetyl cysteine and epigallocatechin-gallate. *Int J Radiat Biol*, 2010. 86(11): p. 935-945.

Papageorgiou C.C., Nanou E.D., Tsiafakis V.G., Kapareliotis E., Kontoangelos K.A., Capsalis C.N., Rabavilas A.D., Soldatos C.R. Acute mobile phone effects on pre-attentive operation. *Neurosci Lett*, 2006. 397(1-2): p. 99-103.

Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev.* 2013; 14, 383-400.

Pehlivan F. Biyofizik. Pelikan Yayıncılık, 6. Baskı, 2013, Ankara.

Pekkonen E., Jousmaki V., Reinikainen K., Partanen J. Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995. 95(1): p. 47-52.

Pekny M., Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*, 2014; 94(4), 1077-1098.

Peyman A., Rezazadeh A.A., Gabriel C. Changes in the dielectric properties of rat tissue as a function of age at microwave frequencies. *Phys. Med. Biol.* 2001; 46: 1617-1629.

Piani D., Frei K., Do K.Q., Cuenod M., Fontana, A. Murine brain macrophages induced NMDA receptor mediated neurotoxicity in vitro by secreting glutamate. *Neurosci Lett*, 1991; 133(2), 159-162.

Piani D., Spranger M., Frei K., Schaffner A., Fontana, A. Macrophage-induced cytotoxicity of N-methyl-D-aspartate receptor positive neurons involves excitatory amino acids rather than reactive oxygen intermediates and cytokines. *Eur J Immunol*, 1992; 22(9), 2429-2436.

Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 1998; 89: 980–1002.

Rao V.L., Bowen K.K., Dempsey R.J. Transient focal cerebral ischemia down-regulates glutamate transporters GLT-1 and EAAC1 expression in rat brain. *Neurochem Res*, 2001; 26(5), 497-502.

Riancho J, Ruiz-Soto M, Villagr a NT, Berciano J, Berciano M.T., Lafarga M. Compensatory Motor Neuron Response to Chromatolysis in the Murine hSOD1(G93A) Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2014 Oct 22;8(346): 1-13.

Ribeiro F.M., Paquet M., Cregan S.P., Ferguson S.S. Group I metabotropic glutamate receptor signalling and its implication in neurological disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010; 9(5), 574-595.

Rinne T., Alho K., Ilmoniemi R.J., Virtanen J., Naatanen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *NeuroImage*. 2000;12: 14–19.

Risher W.C., Andrew R.D., Kirov S.A. Real-time passive volume responses of astrocytes to acute osmotic and ischemic stress in cortical slices and in vivo revealed by two-photon microscopy. *Glia*, 2009; 57(2), 207-221.

Rossi D., Volterra A. Astrocytic dysfunction: insights on the role in neurodegeneration. *Brain Res Bull*, 2009; 80(4-5), 224-232.

Rugg M.D., Coles M.G.H. *Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition*. New York: Oxford University Press, 1996.

Ruusuvirta T., Penttonen M., Korhonen T. Auditory cortical event-related potentials to pitch deviances in rats. *Neurosci Lett*, 1998. 248(1): p. 45-48.

Sacchi S., Rosini E., Pollegioni L., Molla G. D-amino acid oxidase inhibitors as a novel class of drugs for schizophrenia therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19, 2499-2511.

Sallinen M., Kaartinen J., Lyytinen H. Is the appearance of mismatch negativity during stage 2 sleep related to the elicitation of K-complex? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91: 140–148

Sams M., Paavilainen P., Alho K., Naatanen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;62: 437–448.

Schönborn F, Poković K, Kuster N. Dosimetric analysis of the carousel setup for the exposure of rats at 1.62 GHz. *Bioelectromagnetics.* 2004; 25: 16-26

Seifirad S., Farzampour S., Nourbakhsh M., Amoli M.M., Razzaghy-Azar M., Larijani B. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on paraoxonase serum activity and lipid peroxidation metabolites in rat. *J Diabetes Metab Disord.* 2014 Aug 13;13(85):1-9.

Sirav B., Seyhan N. Blood-brain barrier disruption by continuous-wave radio frequency radiation. *Electromagn Biol Med*, 2009. 28(2): p. 215-222.

Sivarao D.V., Chen P., Yang Y., Li Y.W., Pieschl R., Ahlijanian M.K. NR2B Antagonist CP-101,606 Abolishes Pitch-Mediated Deviance Detection in Awake Rats. *Front Psychiatry*. 2014 Aug; 5;5(96): 1-15.

Sofroniew M.V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*, 2009; 32(12), 638-647.

Sokolovic D., Djindjic B., Nikolic J., Bjelakovic G., Pavlovic D., Kocic G., Pavlovic V. Melatonin reduces oxidative stress induced by chronic exposure of microwave radiation from mobile phones in rat brain. *J Radiat Res*, 2008; 49(6), 579-586.

Soto D., Altafaj X., Sindreu C., Bayes A. Glutamate receptor mutations in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Commun. Integr. Biol.* 2014; 7, e27887:1-6.

Sussman E., Winkler I. Dynamic sensory updating in the auditory system. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001;12: 431–439

Sussman E., Ritter W., Vaughan H.G. Attention affects the organization of auditory input associated with the mismatch negativity system. *Brain Res*. 1998;789:130–138.

Sussman E., Steinschneider M. Neurophysiological evidence for context-dependent encoding of sensory input in human auditory cortex. *Brain Res*. 2006;1075:165–174.

Sussman E.S., Horváth J., Winkler I., Orr M. The role of attention in formation of auditory streams. *Percept Psychophys*. 2007;69: 136–152.

Standaert D.G., Testa C.M., Young A.B., Penney Jr. J.B. Organization of Nmethyl-D-aspartate glutamate receptor gene expression in the basal ganglia of the rat. *J. Comp. Neurol*. 1994; 343: 1-16.

Swanson G.T., Kamboj S.K., Cull-Candy S.G. Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation and subunit composition. *J. Neurosci*. 1997; 17, 58–69

Thorlin T., Rouquette J.M., Hamnerius Y., Hansson E., Persson M., Bjorklund U., Ronnback L. Exposure of cultured astroglial and microglial brain cells to 900 MHz microwave radiation. *Radiat Res*, 2006; 166(2), 409-421.

Thrane A.S., Rappold P.M., Fujita T., Torres A., Bekar L.K., Takano T., Nagelhus E. A. Critical role of aquaporin-4 (AQP4) in astrocytic Ca<sup>2+</sup> signaling events elicited by cerebral edema. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011; 108(2), 846-851.

Tiitinen H., May P., Reinikainen K., Naatanen R. Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*. 1994;372: 90–92.

Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K. K., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation and function. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62, 405–496.

Triolo D., Dina G., Lorenzetti I., Malaguti M., Morana P., Del Carro U., Previtali S. C. Loss of glial fibrillary acidic protein (GFAP) impairs Schwann cell proliferation and delays nerve regeneration after damage. *J Cell Sci*, 2006; 119 (Pt 19), 3981-3993.

Trunk A., Stefanics G., Zentai N., Bacskay I., Felinger A., Thuróczy G., Hernádi I. Lack of interaction between concurrent caffeine and mobile phone exposure on visual target detection: An ERP study. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014 Sep;124:412-420.

Trunk A., Stefanics G., Zentai N., Kovács-Bálint Z., Thuróczy G., Hernádi I. No effects of a single 3G UMTS mobile phone exposure on spontaneous EEG activity, ERP correlates, and automatic deviance detection. *Bioelectromagnetics.* 2013 Jan;34(1):31-42.

Tzeng S.F., Hsiao H.Y., Mak, O.T. Prostaglandins and cyclooxygenases in glial cells during brain inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005; 4(3), 335-340.

Umbrecht D., Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;76: 1–23



Umbricht D., Schmid L., Koller R., Vollenweider F.X., Hell D., Javitt D.C. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57: 1139–1147.

Umbricht D., Koller R., Vollenweider F.X., Schmid L. Mismatch negativity predicts psychotic experiences induced by NMDA receptor antagonist in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 2002;51: 400–406

Vecchia P., Matthes R., Ziegelberger G. et al editors. ICNIRP; International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz to 300 GHz). 2009; pp. 1–392.

Verkhatsky A.; Butt A.M. *Glial Physiology and Pathophysiology*; Wiley-Blackwell: Chichester, UK, 2013; p. 560.

Verkhatsky A., Nedergaard, M. Astroglial cradle in the life of the synapse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014; 369(1654): 1-9.

Wang X., Messing A., David, S. Axonal and nonneuronal cell responses to spinal cord injury in mice lacking glial fibrillary acidic protein. *Exp Neurol*, 1997; 148(2), 568-576.

Wang Q., Cao Z.J., Bai X.T. Effect of 900Mhz electromagnetic fields on energy metabolism in postnatal rat cerebral cortical neurons. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2005; 34(2), 155-158.

Watilliaux A, Edeline JM, Lévêque P, Jay TM, Mallat M. Effect of exposure to 1,800 MHz electromagnetic fields on heat shock proteins and glial cells in the brain of developing rats. *Neurotox Res*. 2011 Aug;20(2):109-119.

Wasowicz W., Neve J., Peretz A. Optimized steps in fluorometric-determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum-importance of extraction ph and influence of sample preservation and storage. *Clin. Chem*. 1993; 39,2522–2526.

Watanabe M., Inoue Y., Sakimura K., Mishina M. Developmental changes in distribution of NMDA receptor channel subunit mRNAs. *Neuroreport* 1992; 3, 1138-1140.

Watanabe M., Mishina M., Inoue Y. Distinct spatiotemporal expressions of five NMDA receptor channel subunit mRNAs in the cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 1994. 343, 513-519.

Wenthold R.J., Petralia R.S., Blahos J.II, Niedzielski A.S. Evidence for multiple AMPA receptor complexes in hippocampal CA1/CA2 neurons. *J. Neurosci.* 1996; 16, 1982–1989.

Winkler I., Karmos G., Naatanen R. Adaptive modelling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Res.* 1996;742: 239–252.

Woldorff M.G., Gallen C.C., Hampson S.A., Hillyard S.A., Pantev C., Sobel D. Modulation of early sensory processing in human auditory cortex during auditory selective attention. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90: 8722–8726.

Xu S., Zhou Z., Zhang L., Yu Z., Zhang W., Wang Y., Zhong M. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res.* 2010; 1311, 189-196.

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

Yabe H., Tervaniemi M., Reinikainen K., Naatanen R. Temporal window of integration revealed by MMN to sound omission. *Neuroreport.* 1997; 8: 1971–1974.

Yan T., Feng Y., Liu T., Wang L., Mu N., Dong X, Liu Z., Qin T., Tang X., Zhao L. Theta Oscillations Related to Orientation Recognition in Unattended Condition: A vMMN Study. *Front Behav Neurosci.* 2017 Sep 4; 11(166): 1-8.

Yu I., Inaji M., Maeda J., Okauchi T., Nariai T., Ohno K., Suhara T. Glial cell-mediated deterioration and repair of the nervous system after traumatic brain injury

in a rat model as assessed by positron emission tomography. *J Neurotrauma*, 2010; 27(8), 1463-1475.

Yuan H., Low C.M., Moody O.A., Jenkins A., Traynelis S.F. Ionotropic GABA and glutamate receptor mutations and human neurologic diseases. *Mol. Pharm.* 2015; 88, 203-217.

Zadori D., Veres G., Szalardy L., Klivenyi P., Toldi J., Vecsei L. Glutamatergic dysfunctioning in Alzheimer's disease and related therapeutic targets. *J. Alzheimer's Dis.* 2014; e JAD 42 (Suppl. 3), S177-S187.

Zhang Y., Sloan S.A., Clarke L.E., Caneda C., Plaza C.A., Blumenthal P.D., Barres B. A. Purification and Characterization of Progenitor and Mature Human Astrocytes Reveals Transcriptional and Functional Differences with Mouse. *Neuron*, 2016; 89(1), 37-53.

Zhang Z., Zoltewicz J.S., Mondello S., Newsom K.J., Yang Z., Yang B., Wang K.K. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. *PLoS One*, 2014; 9(3): 1-16.

Zheng K., Bard L., Reynolds J.P., King C., Jensen T.P., Gourine A.V., Rusakov D.A. Time-Resolved Imaging Reveals Heterogeneous Landscapes of Nanomolar Ca<sup>2+</sup> in Neurons and Astroglia. *Neuron*, 2015; 88(2), 277-288.

Zhou Q., Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology* 2013; 74, 69-75.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	<b>Hakan</b>	<b>Uyruğu</b>	<b>TC</b>
<b>Soyadı</b>	<b>ER</b>	<b>Tel no</b>	<b>505 6251214</b>
<b>Doğum tarihi</b>	<b>04/09/1976</b>	<b>e-posta</b>	<b>hakaner@akdeniz.edu.tr</b>

### Eğitim Bilgileri

	<b>Mezun olduğu kurum</b>	<b>Mezuniyet yılı</b>
<b>Lisans</b>	Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü	<b>1998</b>
<b>Lisans</b>	Orta Doğu Teknik Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fizik Öğretmenliği Bölümü (Çift Anadal)	<b>1998</b>
<b>Yüksek Lisans</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD	<b>2007</b>
<b>Doktora</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD	<b>2018</b>

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>
Uzman	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Elektron Mikroskopü Ünitesi	11

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Sınav türü</b>	<b>Puanı</b>
<b>İngilizce</b>	2018-YÖKDİL	<b>92,50</b>

## Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

## Burslar-Ödüller:

## Yayınlar ve Bildiriler:

### Uluslararası Makaleler (SCI ve SCI Expanded)

1. Nuray Acar, Hakan Soylu, Imren Edizer, Ozlem Ozbey, **Hakan Er**, Gokhan Akkoyunlu, Burcu Gemici, Ismail Ustunel, “Expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and peroxiredoxin 6 (Prdx6) proteins in healthy and pathologic placentas of human and rat” *Acta Histochemica* 116 (2014) 1289–1300.
2. **Hakan Er**, Nuray Acar, Dijle Kipmen-Korgun, Ciler Celik-Ozenci, Ismail Ustunel, Mevlut Asar, Emin Turkey Korgun, “Determination of PCNA, cyclin D3, p27, p57 and apoptosis rate in normal and dexamethasone-induced intrauterine growth restricted rat placentas”, *Acta Histochemica* 117 (2015) 137–147.
3. Deniz Kantar Gok, Nihal Ozturk, **Hakan Er**, Mutay Aslan, Necdet Demir, Narin Derin, Aysel Agar, Piraye Yargicoglu, “Effects of rosmarinic acid on cognitive and biochemical alterations in ovariectomized rats treated with D-galactose”, *FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA* Vol. 53, pp. 283–293, 2015
4. Enis Hidisoglu, Deniz Kantar Gok, **Hakan Er**, Deniz Akpınar, Fatma Uysal, Gokhan Akkoyunlu, Sukru Ozen, Aysel Agar, Piraye Yargicoglu, “2100-MHz electromagnetic fields have different effects on visual evoked potentials and oxidant/antioxidant status depending on exposure duration”, *Brain Research* 1635 (2016) 1–11.
5. Nihal Ozturk, Yusuf Olgar, **Hakan Er**, Murathan Kucuk, Semir Ozdemir, “Swimming exercise reverses aging-related contractile abnormalities of female heart by improving structural alterations”, *Cardiology Journal*, 2017;24(1):85-93, DOI: 10.5603/CJ.a2016.0069 Article type: Original articles, Accepted: 2016-07-29, Published online: 2016-09-23.

6. Deniz Kantar Gok, Enis Hidisoglu, **Hakan Er**, A. Duygu Acun, Yusuf Olgar, Piraye Yargicoglu, “Changes of auditory event-related potentials in ovariectomized rats injected with d-galactose: Protective role of rosmarinic acid.”, *Neurotoxicology*. 2017 Sep;62:64-74. doi: 10.1016/j.neuro.2017.05.003. Epub 2017 May 10.
7. Çiğdem Gökçek-Saraç, **Hakan Er**, Ceren Kencebay Manas , Deniz Kantar Gok, Şükrü Özen, Narin Derin., “Effects of acute and chronic exposure to both 900 MHz and 2100 MHz electromagnetic radiation on glutamate receptor signaling pathway.”, *Int J Radiat Biol*. 2017 Sep;93(9):980-989. doi: 10.1080/09553002.2017.1337279. Epub 2017 Jun 20.
8. Hidisoglu E, Kantar-Gok D, **Er H**, Acun AD, Yargicoglu P. Alterations in spontaneous delta and gamma activity might provide clues to detect changes induced by amyloid- $\beta$  administration. *Eur J Neurosci*. 2018 Jan 22. doi: 10.1111/ejn.13832. [Epub ahead of print]
9. Çiğdem GÖKÇEK SARAÇ, **Hakan ER**. Effects of Different Duration Time of Exposure to 2100 MHz Electromagnetic Radiation on Behaviour and Hippocampal Levels of Protein Kinases on Rats. *Journal of Neurological Sciences* [Turkish], 2017; **34:(4)**# 60; 322-331.
10. Deniz Kantar Gok, Enis Hidisoglu, **Hakan Er**, Alev Duygu Acun, Piraye Yargicoglu. Decrease of Auditory Evoked Delta, Alpha and Beta Oscillatory Responses in D-galactose Induced Aging Model: Effects of Rosmarinic Acid. *International Journal of Gerontology* xxx (2018); 1-6, Article in press.
11. Gok DK, Hidisoglu E, Ocak GA, **Er H**, Acun AD, Yargicoglu P. Protective role of rosmarinic acid on amyloid beta 42-induced echoic memory decline: Implication of oxidative stress and cholinergic impairment. *Neurochem Int*. 118 (2018), 1-13.

### **Uluslararası Kongre Bildirileri**

1. “Ultrastructure of zona pellucida before and after fertilisation.” G.Akkoyunlu, **H.Er**, İ.Üstünel, R.Demir, 13st European Microscopy Congress, Antwerp, Belgium,2004
2. “Ciliary dysmorphology: Ultrastructural findings in 12 patients.“, G. Ozbilim, A. Uguz, I.H. Ozbudak, F. Celmeli, **H. Er**, 21<sup>st</sup> European Congress of Pathology, Istanbul, TURKEY, 2007

3. "Electron microscopic investigations on normal and dexamethasone applied rat placentas", **Er H.**, Korgun ET., Çelik Özenci Ç., Saçan M., Asar M., 14. European Microscopy Congress, Aachen, Germany, 2008
4. "Expressions of proliferating cell nuclear antigen (pcna), cyclin d3, p27, p57 proteins and determination apoptotic cells in normal and dexamethasone-induced intrauterine growth restricted rat placentas", N. Acar, **H. Er**, A. Ozmen, I. Ustunel, and E.T. Korgun, 29<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology, London- United Kingdom, 2013
5. "Evaluation of antimicrobial and cutting efficiencies of rotary root canal instruments coated with silver ion surface coating." Cora S, Er K, Taşdemir T, Kiraz N, Becer B, Felek R, **Er H.** CED-IADR 2013 46th Meeting of the Continental European Division of the International Association for Dental Research with the Scandinavian Division (NOF), 04-07 September 2013, Florence, Italy.
6. "Does dexamethasone treatment change the expressions of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cyclin D3, p27, p57 in normal and dexamethasone-induced intrauterine growth restricted rat placentas?", **H. Er**, N. Acar, A. Ozmen, C. Celik-Ozenci, I. Ustunel and E.T. Korgun, Microscopy Congress 2013 (MC 2013), Regensburg, Germany, 2013
7. "Protective role of rosmarinic acid in ovariectomized rats injected with d-galactose". Yargıçoğlu Akkiraz Piraye, Kantar Gök Deniz, Hidisoglu Enis, **Er Hakan**, Acun Alev Duygu. 14th Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Congress, 2016, Taipei, Taiwan.
8. "Dose Dependent Effects of Amyloid Beta 1-42 on Auditory Evoked Potentials". Hidisoglu Enis, Kantar Gök Deniz, Acun Alev Duygu, **Er Hakan**, Yargıçoğlu Akkiraz Piraye. 3rd Annual International Conference on Public Health, 2017, Athens, Greece.
9. "Electromagnetic field radiation lead to alteration of blood-testis barrier regulating protein levels in the rat testis.". Orduerü Nazlı Ece, **Er Hakan**, Çelik Özenci Çiler, Erdem E, Özen S. 73rd Scientific Congress and Expo of the American-Society-for-Reproductive-Medicine (ASRM), 2017, San Antonio, USA.

## Ulusal Kongre Bildirileri

1. “Hücre elemanlarının görüntülenmesinde bazı mikroskopi teknikleri” **H. Er**, R. Demir. , 16. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, İzmir, 2003
2. “Civciv Embriyosu Bağırsağı Duvarında Gastroşizise Bağlı Morfolojik Değişikliklerin Işık Ve Transmisyon Elektron Mikroskopik Düzeyde Belirlenmesi” , F.N. Celik, **H. Er**, M.Asar, M. Caglar, G. Karaguzel, 8. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Malatya, 2006
3. “Sıçanlarda maternal kortikosteroid uygulamasının fetüs femur distal epifiz kırırdağı kök hücre belirteci ekspresyonuna ve ultrastrüktürüne etkisi.”, Ö. Özbey, N. Acar, Z. Şahin,**H. Er**, M. Asar, R. Demir ve İ. Üstünel, 18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi (Uluslararası katılımlı), Eskişehir, 2007
4. “Sıçan serviksinin olgunlaşma sürecinde tip1 kollajenin yeniden yapılanmasında oral yolla verilen misoprostolün etkisi: Elektron mikroskobik ve immünohistokimyasal bir çalışma.”, F.N. Çelik, Ç. Çelik-Özenci, Y. Seval, **H. Er**, M. Saçan ve M. Asar, 18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi (Uluslararası katılımlı), Eskişehir, 2007
5. “Sıçan plasentasında hücre siklusunun G1 fazı proteinlerinden siklin-d3 ün dağılımı üzerine bir glukokortikoid olan deksametazonun etkisi ve apoptoz.”, **H. Er**, E.T. Korgun, Ç. Çelik-Özenci, F.N. Çelik, M. Saçan ve M. Asar, 18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi (Uluslararası katılımlı), Eskişehir, 2007
6. “Optik sinir hasarı tedavisinde intratekal FK506 uygulamasının retinal kapiller yapısı üzerine etkisi”, Demirtop A, Sarıkçıoğlu L, Akar Y, Yaba A, **Er H**, Demir N, Uluslar arası Katılımlı 9. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Adana, 2008
7. “Sıçan plasentasında hücre siklusunun G1 fazı proteinlerinden siklin-D3 ve PCNA’ nın dağılımı üzerine bir glukokortikoid olan deksametazonun etkisi ve apoptoz”, **Er H**, Korgun ET, Özenci ÇÇ, Saçan M, Asar M, Uluslar arası Katılımlı 9. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Adana, 2008
8. “Nöromusküler hastalıklarda elektron mikroskobik özellikler”, İnanç Elif Gürer, **Hakan Er**, Arife Demirtop, Ferah Kızılay, Necdet Demir, Uluslar arası Katılımlı 19. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, Trabzon, 2009
9. “Siliyer diskinezide solunum yolu epitel hücrelerinin silyalarında izlenen ultrastrüktürel anomaliler”, İrem Hicran Özbudak, **Hakan Er**, Arife



- Demirtop, Necdet Demir, Gülay Özbilim, Uluslar arası Katılımlı 19. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, Trabzon, 2009
10. “Deparafinizasyon sonrası elektron mikroskopik inceleme: Histopatolojik tanı için kolaylık sağlayan bir yöntem”, A. Demirtop, **H. Er**, E. İ. Gürer, N. Demir, Uluslar arası Katılımlı 19. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, Trabzon, 2009
  11. “Beyin tümörlerinde ayırıcı tanıya yönelik elektron mikroskopi”, Gürer İE, **Er H**, Konuk E, Demirtop A, Uluslar arası Katılımlı 10. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Çeşme, İzmir, 2010
  12. “İnsan sperminin geçirmeli elektron mikroskopunda incelenmesinde agara gömme metodunun görüntünün kalitesine etkisinin değerlendirilmesi”, Demirtop A, Satı L, **Er H**, Çelik-Özenci Ç., Uluslar arası Katılımlı 10. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Çeşme, İzmir, 2010
  13. “İnsan posterior inferior serebellar arter (PICA) anevrizma dokusunun yapısal ve ultrastrüktürel olarak incelenmesi”, Gamze Tanrıöver, Ethem Göksu, **Hakan Er**, Arife Demirtop, Necdet Demir, Uluslar arası Katılımlı 20. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, Kemer, Antalya, 2011
  14. “Hiperkolesterolemik ratlarda resveratrolün karaciğer üzerine etkisi”, Esmâ Konuk, Ayşe Yeşim Göçmen, Saffet Öztürk, **Hakan Er**, Arife Demirtop, Necdet Demir, Uluslar arası Katılımlı 11. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Denizli, 2012
  15. “Hiperkolesterolemik ratlarda resveratrolün aorta üzerine etkisi”, Arife Demirtop, Ayşe Yeşim Göçmen, Saffet Öztürk, **Hakan Er**, Esmâ Konuk, Saadet Gümüşlü, Necdet Demir, Uluslar arası Katılımlı 11. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Denizli, 2012
  16. “Deksametazon Uygulaması Normal ve Deksametazon İndüklü İntrauterin Büyüme Geriliği Olan Sıçan Plasentalarında PCNA, Siklin-D3, p27 ve p57 Dağılımını Değiştirir mi?”, **Hakan ER**, Nuray ACAR, Aslı ÖZMEN, Çiler ÇELİK-ÖZENCİ, İsmail ÜSTÜNEL, Emin Türkay KORGUN, 25. Ulusal Biyofizik Kongresi, Trabzon, 2013
  17. “Yüzme Egzersizinin Dişi Sıçanların Ventrikül Miyositlerinin Hücre İçi  $Ca^{+2}$  Düzenlenmesindeki Yaşlanmaya Bağlı Değişikliklere Etkisi”, Bilge Eren Yamasan, Nihal Öztürk, Yusuf Olğar, **Hakan Er**, Semir Özdemir, 27. Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, 2015.

18. "Ovariectomi Yapılan ve D-Galaktoz Uygulanan Sıçanlarda Uyumsuzluk Negativitesi ve Lipit Peroksidasyon Değişiklikleri", Deniz Kantar Gök, **Hakan Er**, Enis Hidişoğlu, Piraye Yargıçoğlu, 27. Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, 2015.
19. "Deneysel Alzheimer Modelinde Beyinde Ortaya Çıkan Biyokimyasal ve Histolojik Değişiklikler", **Hakan Er**, Deniz Kantar Gök, Enis Hidişoğlu, Alev Duygu Acun, Piraye Yargıçoğlu, 27. Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, 2015.
20. "900-2200 MHz RF-EMR maruziyetin protein kinaz A enziminin hipokampustaki seviyesi/aktivitesi üzerine etkilerinin araştırılması", Narin Derin, Çiğdem Gökçek Saraç, **Hakan Er**, Ceren Kencebay Manas, Şükrü Özen, 14. ULUSAL SİNİRBİLİM KONGRESİ, Ankara, 26-29 MAYIS 2016.
21. **Er H.**, Başaranlar G., Kantar Gök D., Özen Ş., Derin N., Demir N., et al., "900MHz radyo-frekans elektromanyetik alanın sıçanlarda işitsel beyinsapı yanıtlarına etkisi", 28-29. Ulusal Biyofizik Kongresi (Uluslararası Katılımlı), İstanbul, Türkiye, 6-9 Eylül 2017, ss.S20-S20