



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**900 MEGAHERTZ ELEKTROMANYETİK  
ALANIN ADOLESAN ERKEK SIÇANLARIN  
HİPOKAMPUS MORFOLOJİSİ VE ÖĞRENME  
DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ**

Ayşe İKİNCİ

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Ersan ODACI

TRABZON – 2015



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**900 MEGAHERTZ ELEKTROMANYETİK  
ALANIN ADOLESAN ERKEK SIÇANLARIN  
HİPOKAMPUS MORFOLOJİSİ VE ÖĞRENME  
DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ**

Ayşe İKİNCİ

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Ersan ODACI

TRABZON – 2015

## ONAY

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Ayşe İKİNCİ'nin hazırladığı "900 Megahertz Elektromanyetik Alanın Adolesan Erkek Sıçanların Hipokampus Morfolojisi ve Öğrenme Davranışı Üzerine Etkisi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Ersan ODACI



Jüri Üyeleri

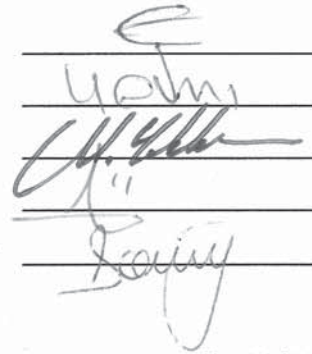
Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

Prof. Dr. Ersan ODACI

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

Prof. Dr. Bünyami ÜNAL

Doç. Dr. Deniz ÜNAL



Tarih: 20/11/2015

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 03/11/2015 tarih ve 36 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **BEYAN**

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

02.11.2015

Ayşe İKİNCİ

## İTHAF

*Bu doktora tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.*

## TEŞEKKÜR

Akademik hayata adım attığım yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince, engin bilgi ve tecrübeleriyle gerek bilimsel gerekse sosyal olarak çok şeyler öğrendiğim, zor anlarımda yanımda olan, beni her an destekleyen ve doğruya yönlendiren, bilimsel gelişimimde en büyük role sahip, öğrencisi olma şansı bulduğum değerli ve saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ersan ODACI'ya, doktora eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında bilimsel ve manevi desteklerini benden esirgemeyen KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin YENİLMEZ'e, Prof. Dr. Esin YULUĞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Gökçen KERİMOĞLU'na, tez çalışması sırasında her aşamada yanımda olan KTÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Mukadder OKUTAN'a, hücre sayımı sırasında laboratuvarını, bilgisini ve desteğini esirgemeyen Aarhus Üniversitesi Stereoloji ve Elektron Mikroskopu Bölüm Başkanı Prof. Dr. Jens Randel NYENGAARD'da, tezimin stereolojik analizleri ve laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirmeyen ve bu zorlu yolculuğumda her zaman yanımda olan değerli hocam Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Orhan BAŞ'a, deney aşamasında desteğini esirgemeyen K.T.Ü Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Haydar KAYA'ya, sıçanlara uygulanan cerrahi girişimlerde büyük yardımlarını gördüğüm Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Uzmanı Doç. Dr. Osman Fikret SÖNMEZ'e, tez çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen Doktora Öğrencileri Sibel TÜREDİ, Zehra TOPAL, Metehan AKÇA, Öznur GEDİKLİ, Hanife KARA ve Hatice HANCI'ya, Araştırma Görevlisi Dr. Uğur AKMAN, Dr. Gökşen Derya REİS KÖSE, Dr. Derya ÖZTÜRK OKATAN, Yüksek Lisans Öğrencisi Beyza AYAN'a, tezimin ve hayatımın her aşamasında yanımda olan değerli arkadaşım Biyolog Cansu ÖZYILMAZ ALTUN'a, bugünleri görmesini çok istediğim rahmetli babama, bu zorlu günlerimde bana sabır gösteren, hiçbir maddi, manevi desteğini esirgemeyen aileme ve nişanlıma ve tez çalışmamın stereolojik kısmını Danimarka'da yürütmemi sağlayan 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı ile beni destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TUBİTAK) sonsuz saygılarımı sunar teşekkür ederim.

Ayşe İKİNCİ  
Trabzon, 2015

## ONAY

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Ayşe İKİNCİ'nin hazırladığı "900 Megahertz Elektromanyetik Alanın Adolesan Erkek Sıçanların Hipokampus Morfolojisi ve Öğrenme Davranışı Üzerine" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Ersan ODACI	_____
	Jüri Üyeleri	_____
	Jüri Üyeleri	_____
	Jüri Üyeleri	_____
	Jüri Üyeleri	_____

Tarih: .../.../2015

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

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
<b>KABUL ve ONAY</b>	
<b>BEYAN</b>	
<b>İTHAF</b>	
<b>TEŞEKKÜR</b>	
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b>	<b>xiii</b>
<b>KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ</b>	<b>xvii</b>
<b>1. ÖZET</b>	<b>xxii</b>
<b>2. SUMMARY</b>	<b>xxiii</b>
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
4.1. Hipokampus Morfolojisi	4
4.1.1. Hipomkapusun Embriyolojik Gelişimi	4
4.1.2. İnsan Hipokampusunun Anatomik Özellikleri	5
4.1.3. İnsan Hipokampusunun Histolojik Özellikleri	6
4.1.4. Sıçan Hipokampusunun Anatomik Özellikleri	7
4.1.5. Sıçan Hipokampusunun Histolojik Özellikleri	8
4.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem	9
4.2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	9
4.2.2. Antioksidan Sistem	9
4.2.2.1. Enzimatik Olan Endojen Antioksidanlar	10
4.2.2.2. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar	11
4.2.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri	12
4.2.4. Serbest Radikallerin Beyin Üzerine Etkileri	13
4.3. Öğrenme ve Hafıza	13
4.3.1. Öğrenmenin Aşamaları	14
4.3.2. Öğrenme Çeşitleri	14
4.3.2.1. Çağrışımsız (Nonasosiyatif) Öğrenme	15
4.3.2.2. Çağrışumlu (Asosiyatif) Öğrenme	15



4.3.2.3. Refleks Öğrenme	16
4.3.3. Hafıza Tipleri	16
4.3.3.1. İçeriğe Göre Hafıza	16
4.3.3.2. Süresine Göre Hafıza	16
4.3.3.3. Depolanan Bilgilere Göre Hafıza	17
4.3.4. Öğrenme ve Hipokampus	17
4.4. Elektromanyetik Alan	18
4.4.1. Elektrik Alan	18
4.4.2. Manyetik Alan	19
4.4.3. Yük ve Alan Kavramı	19
4.4.4. Frekans, Dalga Boyu, Güç Yoğunluğu ve Anten	20
4.4.5. Elektromanyetik Dalgalar ve Spektrum	20
4.4.6. Radyasyonun Sınıflandırılması	21
4.4.7. Özgül Soğurma Hızı (SAR)	22
4.4.8. Elektromanyetik Alan Ölçüm Yöntemi	23
4.4.9. GSM Sistemi	24
4.4.10. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri	25
4.4.11. Elektromanyetik Alanın Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	25
4.4.12. Elektromanyetik Alanın Öğrenme Üzerine Etkileri	26
4.5. Biyolojik Çalışmalarda Sayı Hesaplama Yöntemleri	27
4.6. Stereolojik Yöntemler	29
4.6.1. Stereolojide Tarafsızlık ve Etkinlik Kavramları	29
4.6.2. Stereolojide Sistemik Rastgele Örnekleme	30
4.6.3. Stereolojide Ön Çalışma	30
4.6.4. Stereolojide Boyut, Sonda ve Tanecik Kavramı	31
4.6.5. Fiziksel ve Optik Parçalama Yöntemleri	32
4.6.6. Fiziksel ve Optik Disektör Yöntemleri	34
4.6.7. Tarafsız Sayım Çerçevesi	35
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>38</b>
5.1. Deneysel Çalışma Süreci	38
5.1.1. Etik Kurul Onayı ve Deneysel Hayvanlarının Temini	38
5.1.2. Sıçanların Çalışma Süresince Bakımı ve Laboratuvar Şartları	38
5.1.3. Grupların Özellikleri ve Çalışma Süresince Takibi	39
5.1.4. Deneysel Düzenek ve EMA'nın Oluşturulması	40

5.1.5. Davranış Deneyleri	47
5.1.5.1. Pasif Sakınma Testi	47
5.1.5.2. Açık Alan Testi (Open Field)	49
5.1.5.3. Sekiz Kollu Işımsal (Radyal) Labirent Testi	50
5.1.5.4. Y-Labirent (Y-Maze) Testi	51
5.1.5.5. Rotarod Testi	52
5.2. Histolojik İşlemler	54
5.2.1. Dokuların Elde Edilmesi	54
5.2.2. Doku Takibi	55
5.2.3. Kesitlerin Alınması	56
5.2.4. Kesitlerin Boyanması	58
5.3. Biyokimyasal İncelemeler ve Kullanılan Yöntemler	59
5.3.1. Doku Malondialdehit (MDA) Tayini	59
5.3.2. Doku Katalaz (CAT) Tayini	60
5.3.3. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini	60
5.3.4. Doku Glutasyon (GSH) Tayini	60
5.4. Nöron Sayısı Hesaplaması	60
5.4.1. Kesitlerde Hipokampus Sınırının Tespiti	60
5.4.2. Kesitlerde Nöronların Tespiti	61
5.5. Stereolojik Analizler	62
5.5.1. Stereoloji Analiz Sistemi	62
5.5.2. Stereolojik Analizlerin Detayları	63
5.6. İstatistiksel Analizler	64
<b>6. BULGULAR</b>	<b>65</b>
6.1. Beyin Ağırlığına Ait Bulgular	65
6.2. Sıçan Ağırlıklarına Ait Bulgular	65
6.3. Elektromanyetik Alan Kafesindeki Sıcaklık ve Nem Bulguları	66
6.4. Elektromanyetik Alanın Davranış Parametreleri Üzerine Etkilerinin Bulguları	66
6.4.1. Elektromanyetik Alanın Pasif Sakınma Davranışına Etkileri	66
6.4.2. Elektromanyetik Alanın Sekiz Kollu Işımsal Labirent (Radyal) Performansına Etkileri	66
6.4.3. Elektromanyetik Alanın Y-Labirent (Y-Maze) Performansına Etkileri	67
6.4.4. Elektromanyetik Alanın Açık Alan (Open Field) Performansına Etkileri	68

6.4.5. Elektromanyetik Alanın Rotarod Performansına Etkileri	68
6.5. Hipokampusun Morfolojik Değerlendirilmesi	70
6.5.1. Kontrol Grubunun Morfolojik Bulguları	70
6.5.2. Sham Grubunun Morfolojik Bulguları	75
6.5.3. Hipokampus EMA Grubu Morfolojik Bulguları	80
6.6. Hipokampus Nöron Sayısı Verileri	85
6.6.1. Hilus Bölgesi Piramidal Nöron Verileri	85
6.6.2. Dentat Girus Bölgesi Granüler Hücre Verileri	86
6.6.3. CA1 Bölgesi Piramidal Nöron Verileri	87
6.6.3. CA2 ve CA3 Bölgesi Piramidal Nöron Verileri	88
6.7. Biyokimyasal Parametrelere Ait Bulgular	89
6.7.1. Doku Malondialdehit (MDA) Bulguları	90
6.7.2. Doku Katalaz (CAT) Bulguları	90
6.7.3. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Bulguları	90
6.7.4. Doku Glutasyon (GSH) Bulguları	90
<b>8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	<b>99</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>100</b>
<b>10. ETİK KURUL ONAYI</b>	<b>115</b>
<b>11. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>116</b>

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Türkiye’de kontrolsüz etkilenme için sınır değerleri	23
<b>Tablo 2.</b> EMA uygulaması sırasındaki ve grafikte x-y düzlemindeki konumlar	43
<b>Tablo 3.</b> Fanus boşken ve dolu iken, fanusun içinden ve altından belirlenen konumlarda her gün yapılan ölçüm sonuçlarının ortalamaları	44
<b>Tablo 4.</b> 900 MHz EMA uygulama sonucu elde edilen elektrik alan şiddeti, güç yoğunluğu ve SAR değerleri	46
<b>Tablo 5.</b> DG, hilus, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin stereolojik analizlerinde kullanılan stereolojik analiz verileri	63
<b>Tablo 6.</b> Elektromanyetik alan kafesine ait sıcaklık ve nem değerleri	66
<b>Tablo 7.</b> Çalışma gruplarının yanlış kola girme sayısı ve doğru kolu bulma latensi	66
<b>Tablo 8.</b> Kontrol grubu üçlü set sayısı, toplam kollara giriş sayısı ve üçlü kombinasyonlar	67
<b>Tablo 9.</b> Sham grubu üçlü set sayısı, toplam kollara giriş sayısı ve üçlü kombinasyonlar	67
<b>Tablo 10.</b> EMA grubu üçlü set sayısı, toplam kollara giriş sayısı ve üçlü kombinasyonlar	68
<b>Tablo 11.</b> Açık alan testi kare değiştirme, şahlanma, defekasyon ve tımarlanma sayısının ortalama ve standart sapma değerleri	68
<b>Tablo 12.</b> Kontrol grubu rotarod test bulguları	69
<b>Tablo 13.</b> Sham grubu rotarod test bulguları	69
<b>Tablo 14.</b> EMA grubu rotarod test bulguları	69
<b>Tablo 15.</b> Kontrol, sham ve EMA grubu 5, 10, 15, 20, 25, 30 rpm’deki ortalama ve standart sapma değerleri	70

- Tablo 16.** Her bir sıçana ait hipokampus hilus bölgesi piramidal nöron sayısı, grupların ortalama piramidal nöron sayısı, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK) 86
- Tablo 17.** Her bir sıçana ait hipokampus DG bölgesi granüler hücre sayısı, grupların ortalama granüler hücre sayıları, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK) 87
- Tablo 18.** Her bir sıçana ait hipokampus CA1 bölgesi piramidal nöron sayısı, grupların ortalama piramidal nöron sayısı, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK) 88
- Tablo 19.** Her bir sıçana ait hipokampus CA2 ve CA3 bölgesi piramidal nöron sayısı, grupların ortalama piramidal nöron sayısı, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK) 89
- Tablo 20.** Kontrol, sham ve EMA grubu biyokimyasal parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapma sonuçları 90

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Elektromanyetik spektrum, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgelerinin frekanslara göre dağılımı (Robert'ten değiştirilerek alınmıştır)	21
<b>Şekil 2.</b> TUIK, Ulaştırma, Denizcilik ve Haberleşme Bakanlığı, Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu, 2014	24
<b>Şekil 3.</b> Tarafsız sayım çerçevesi	36
<b>Şekil 4.</b> Elektromanyetik alan düzeneğinin şematik çizimi (A) Güç kaynağı, (B) Osilatör, (C) Pleksiglas Fanus. Resimde ossilatör ile anten arasındaki kablo, antenin yerleşimi, EMA fanusunun ölçüleri ve fanusun tabanında EMA ölçüm noktaları da görülmektedir. Resimde EMA düzeneğinin birebir çizimi yapılmıştır	41
<b>Şekil 5.</b> Fanus boş iken, fanusun altından ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı	44
<b>Şekil 6.</b> Fanus boş iken fanusun içinden ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı	45
<b>Şekil 7.</b> Fanus dolu iken fanusun içinden ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı	45
<b>Şekil 8.</b> Fanus dolu iken fanusun altından ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı	46
<b>Şekil 9.</b> Deney gruplarının ölçüm günlerine göre ağırlıklarına ait ortalama değerleri	65

## RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 1.</b> Sıçan hipokampusunun panoramik görüntüsü (Toluidine blue, X2) DG: Dentat Girus (yeşil çizgili alan), CA: Corno Ammonis [CA1 (sarı çizgili alan), CA2 (pembe çizgili alan), CA3 (kırmızı çizgili alan)], Hilus (mavi çizgili alan)	8
<b>Resim 2.</b> Deney hayvanlarının barınmasında kullanılan Tip III kafesler (A), sıçanların bulunduğu alan (B)	39
<b>Resim 3.</b> Hayvanlar fanus içinde EMA düzeneği	42
<b>Resim 4.</b> Çalışmada kullanılan EMA şiddeti ölçüm cihazı	43
<b>Resim 5.</b> (A) Pasif sakınma deney düzeneği, (B) karanlık alanın iç görüntüsü	49
<b>Resim 6.</b> Açık alan deney düzeneğinin üstten görünümü	50
<b>Resim 7.</b> Sekiz kollu ışınsal labirent düzeneği	51
<b>Resim 8.</b> Y-Labirent düzeneği	52
<b>Resim 9.</b> Rotarod deney düzeneği	53
<b>Resim 10.</b> Beyin dokusunun çıkartılması (A, B, C). Beyin dokusunun makroskopik görünümü (D)	54
<b>Resim 11.</b> Aarhus Üniversitesi Stereoloji ve Elektron Mikroskopu Araştırma Laboratuvarının genel görünümü (A), kesitlerin alınması (B, C), boyalı kesitler (D)	55
<b>Resim 12.</b> Esas çalışmaya başlamadan önce yapılan ön çalışma plan taslağı	57
<b>Resim 13.</b> Danimarka Aarhus Üniversitesi, Stereoloji ve Elektron Mikroskobu Laboratuvarında bulunan Stereoloji Analiz Sistemi. (1) Kamera, (2) Okuler, (3) Otomatik Tabla, (4) Mikrokator (5) Kontrol Ünitesi, (6) Kontrol Paneli, (7) Monitorler	62
<b>Resim 14.</b> Mikroskopta hipokampusun genel görünümü (A), sayım yapılacak hipokampus bölgelerinin çizimi (B), mikroskop objektifinin	

büyütölüp sisteme analiz verilerinin girilmesi (C), tarafsız sayım çervesi kurullarıyla sayıma başlanması (D)	64
<b>Resim 15.</b> Kontrol grubu sıçanların hipokampus CA1 bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)	71
<b>Resim 16.</b> Kontrol grubuna sıçanların hipokampus CA1 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)	71
<b>Resim 17.</b> Kontrol grubu sıçanların hipokampus CA2, CA3 bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)	72
<b>Resim 18.</b> Kontrol grubu sıçanların CA2, CA3 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)	72
<b>Resim 19.</b> Kontrol grubu sıçanların hipokampus hilus bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)	73
<b>Resim 20.</b> Kontrol grubu sıçanların hilus bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)	73
<b>Resim 21.</b> Kontrol grubu sıçanların hipokampus DG bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)	74
<b>Resim 22.</b> Kontrol grubu DG bölgesindeki granüler (G) hücre görüntüleri (X100)	74
<b>Resim 23.</b> Sham grubu sıçanların hipokampus CA1 bölgesinin panoramik görüntüsü. (*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (↓) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)	76
<b>Resim 24.</b> Sham grubu CA1 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)	76
<b>Resim 25.</b> Sham grubu sıçanların hipokampus CA2, CA3 bölgesinin panoramik görüntüsü. (*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (↓) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)	77



- Resim 26.** Sham grubu CA2, CA3 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100) 77
- Resim 27.** Sham grubu sıçanların hipokampus hilus bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (↕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4) 78
- Resim 28.** Sham grubu hilus bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100) 78
- Resim 29.** Sham grubu sıçanların hipokampus DG bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (↕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4) 79
- Resim 30.** Sham grubu sıçanlarda DG bölgesindeki granüler (G) hücre görüntüleri. (→) DG bölgesinde granüler hücre bütünlüğünde bozulmalar, (↕) DG bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X100) 79
- Resim 31.** EMA grubu sıçanların hipokampus CA1 bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (↕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4) 81
- Resim 32.** EMA grubu CA1 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri. (\*) CA1 bölgesinde vakuolizasyon, (→) piramidal hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmektedir (X100) 81
- Resim 33.** EMA grubu sıçanların hipokampus CA2 ve CA3 bölgelerinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda, hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (↕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4) 82

- Resim 34.** EMA grubu CA2 ve CA3 bölgelerinde piramidal (P) hücre görüntüleri. (\*) CA2 ve CA3 bölgelerinde vakuolizasyon, (→) piramidal hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmekte (X100) 82
- Resim 35.** EMA grubu sıçanların hipokampus hilus bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda, hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (↑) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4) 83
- Resim 36.** EMA grubu hilus bölgelerinde piramidal (P) hücre görüntüleri. (↑) Hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı, (→) piramidal hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmekte (X100) 83
- Resim 37.** EMA grubu sıçanların hipokampus DG bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda, hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (↑) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4) 84
- Resim 38.** EMA grubu DG bölgelerinde granüler (G) hücre görüntüleri. (↑) DG bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı, (\*) DG bölgesinde yer yer vakuolizasyon, (→) granüler hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmekte (X100) 84

## KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

### Kısaltmalar

<b>CA</b>	: Cornu Ammonis
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CuZn-SOD</b>	: Bakır çinko süperoksit dismutaz
<b>DG</b>	: Dentat Girus
<b>DCS</b>	: Dağıtılmış kontrol sistemleri
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DK</b>	: Değişim katsayısı
<b>EC-SOD</b>	: Ekstraselüler süperoksit dismutaz
<b>EM</b>	: Elektromanyetik
<b>EMA</b>	: Elektromanyetik alan
<b>EMF</b>	: Electromagnetic field
<b>GSM</b>	: Groupe Speciale Mobile
<b>GHz</b>	: Gigahertz
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>HK</b>	: Hata katsayısı
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>ICNIRP</b>	: Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Koruma Komitesi
<b>IRPA</b>	: Uluslararası Radyasyon Koruma Derneği
<b>KTÜ</b>	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
<b>kHz</b>	: Kilohertz
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MHz</b>	: Megahertz
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>Mn-SOD</b>	: Mangan süperoksit dismutaz
<b>Mg-SOD</b>	: Manganez süperoksit dismutaz
<b>N</b>	: Toplam tanecik sayısı (Stereoloji)
<b>NIR</b>	: İyonlaştırıcı Olmayan
<b>Ni-SOD</b>	: Nikel süperoksit dismutaz
<b>pH</b>	: Power of Hydrogen (Hidrojenin gücü)

<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>rpm</b>	: Revolutions per minute
<b>SAR</b>	: Specific Absorption Rate (Özgül Soğurma Hızı)
<b>Sn</b>	: Saniye
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>SRÖ</b>	: Sistematik rastgele örnekleme
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>TUBİTAK</b>	: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
<b>TÜİK</b>	: Türkiye İstatistik Kurumu
<b>TUİK</b>	: Ulaştırma, Denizcilik ve Haberleşme Bakanlığı, Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu
<b>vb.</b>	: Ve benzeri ve başkaları ve başkası

**Simgeler**

<b>A/m</b>	: Amper/metre (Manyetik alan şiddet birimi)
<b>B</b>	: Manyetik alan
<b><sup>0</sup>C</b>	: Santigrat
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>cm<sup>2</sup></b>	: Santimetre kare
<b>E</b>	: Elektrik alan
<b>f</b>	: Parçalama kat sayısı (stereoloji)
<b>f</b>	: Frekans
<b>Fe</b>	: Demir
<b>gr</b>	: Gram
<b>gr/m<sup>3</sup></b>	: Gram metreküp
<b>I</b>	: Şiddet
<b>λ</b>	: Dalga boyu
<b>m</b>	: Metre
<b>mA</b>	: Miliamper
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mW</b>	: Megawatt
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>μm</b>	: Mikrometre
<b>μmol</b>	: Mikromol
<b>nM</b>	: Nanometre
<b>nmol</b>	: Nanomol
<b>ρ</b>	: Doku yoğunluğu sembolü
<b>σ</b>	: İletkenlik birimi
<b>T</b>	: Tesla
<b>v</b>	: Dalganın ortalama hızı
<b>V</b>	: Hacim
<b>V/m</b>	: Volt/metre
<b>W</b>	: Watt
<b>W/m<sup>2</sup></b>	: Wattmetre kare

<b>W/kg</b>	: Watt/kilogram
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b><math>\Sigma Q</math></b>	: Toplam disektör taneciği sayısı
<b>&lt;</b>	: Küçüktür
<b><math>\geq</math></b>	: Büyük eşittir

**Formüller**

<b>HOCl</b>	: Hipokloröz asiti
<b>HCl</b>	: Hidrojen Klorür
<b>HO<sub>2</sub>-</b>	: Hidroperoksil
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>KCl</b>	: Potasyum klorür
<b>O<sub>2</sub>-</b>	: Süperoksit
<b>OH-</b>	: Hidroksil
<b>RO<sub>2</sub></b>	: Peroksil

## 1. ÖZET

### **900 Megahertz Elektromanyetik Alanın Adolesan Erkek Sıçanların Hipokampus Morfolojisi ve Öğrenme Davranışı Üzerine Etkisi**

Çalışmanın amacı, 900 megahertz elektromanyetik alana (EMA) maruz kalan adolesan erkek sıçanların hipokampus morfolojisi ve öğrenme davranışında meydana gelen değişikliklerin araştırılmasıdır. Çalışmada 3 haftalık, 24 adet Spraque Dawley tipi erkek sıçanlar, her grupta eşit sayıda olmak üzere kontrol, sham ve EMA gruplarına ayrıldılar. EMA grubu sıçanlar, EMA kafesi içerisinde 900 megahertz EMA'a maruz bırakılırken, sham grubu sıçanlar aynı kafes içerisine herhangi bir etkiye maruz bırakılmadan tutuldular. Kontrol grubuna ise herhangi bir uygulama yapılmadı. 25 günlük EMA uygulamasının bitiminde, sıçanların öğrenme ve hafıza performanslarını tespit etmek için pasif sakınma, sekiz kollu ışınsal labirent ve Y-labirent testleri yapıldı. Lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için açık alan ve rotarod testleri uygulandı. Testler bittiğinde hayvanlar sakrifiye edilerek beyinleri çıkartıldı. Histolojik doku takibinden sonra, dokulardan kesitler alındı ve toluidine blue ile boyandı. Stereolojik yöntemlerden optik disektör yöntemiyle hipokampusun CA1, CA2, CA3 ve hilus bölgelerinde piramidal, dentat girus bölgesinde ise granüler hücre sayılarına bakıldı. Aynı bölgelerde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Biyokimyasal olarak dokuda oksidatif stres parametrelerinden malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutatyon ve katalaz değerlerine bakıldı. Histopatolojik değerlendirmede EMA grubunun hipokampus bölgesinde vakuolizasyon, piramidal ve granüler hücre yapısında bozulmalar izlendi. Stereolojik analizlerde EMA grubunun granüler ve piramidal hücre sayılarının anlamlı derecede arttığı tespit edildi. Biyokimyasal analizlerde EMA grubu'nun süperoksit dismutaz aktivitesinin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi. Tüm gruplarda öğrenme, hafıza ve lokomotor davranış testlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Sonuç olarak, adolesan dönemde uygulanan 900 megahertz EMA'nın, erkek sıçanların hipokampus bölgesinde nöron artışına neden olduğu, morfolojik yapıda değişiklikler meydana getirdiği, öğrenme, hafıza ve lokomotor davranışlarında değişikliklere neden olmadığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Elektromanyetik alan, Hipokampus, Oksidatif stres, Öğrenme davranışı, Stereoloji.



## 2. SUMMARY

### **The Effect of 900-Megahertz Electromagnetic Field on Hippocampus Morphology and Learning Behavior in Adolescent Male Rats**

The aim of this study was to investigate hippocampus morphology and changes in learning behavior in adolescent male rats exposed to the effect of a 900-megahertz electromagnetic field (EMF). Twenty-four male Sprague Dawley rats aged 3-weeks were divided equally into control, sham and EMF groups. EMF group rats were exposed to a 900-megahertz EMF in an EMF cage, while the sham group rats were placed in the same cage but exposed to no effect. No procedure was performed in the control group. Following 25-day application of EMF, passive avoidance, the 8-arm radial maze and Y-maze tests were performed to determine rats' learning and memory performances. Open field and rotarod tests were performed to assess locomotor activity. At the end of the tests, the animals were sacrificed and their brains removed. Following histological tissue procedures, sections were taken from tissues and stained with toluidine blue. The optical dissector technique, a stereological method, was used to investigate pyramidal cell numbers in the CA1, CA2, CA3 and hilus regions of the hippocampus and granular cell numbers in the dentate gyrus region. Histopathological evaluation was performed in the same areas. The tissue oxidative stress parameters malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione and catalase values were investigated at biochemical examination. At histopathological examination, vacuolization and impairment of pyramidal and granular cell structures were observed in the EMF group hippocampus. Stereological analysis revealed a significant increase in EMF group granular and pyramidal cell numbers. A significant increase in EMF group superoxide dismutase activity was observed at biochemical analyses. No significant change was observed in learning, memory or locomotor behavior in any group. In conclusion, 900-megahertz EMF applied in adolescence causes an increase in neurons, changes in morphological structure in the male rat hippocampus, but no changes in learning, memory or locomotor behavior.

**Key Words:** Electromagnetic field, Hippocampus, Learning behavior, Oxidative stress, Stereology.

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Teknolojinin gelişmesi sonucu hayatımızda bir yandan refah bir yaşam ortamı sağlanırken, diğer yandan da yaşam kalitemizi zorlayan problemler ortaya çıkmaktadır. 19. yüzyılda elektriğin keşfi ile teknolojik yenilikler hızla gelişmeye başlamıştır (1). Bu gelişmelerle birlikte elektromanyetik alan (EMA) etkisine sahip olan radyo, televizyon, bilgisayar, cep telefonu gibi cihazların gündelik hayatımızda kullanımı artmaktadır. Bu cihazlar içerisinde en yaygın olarak kullanılan ve neredeyse her yaş grubundan insanı etki alanı içerisine alan cep telefonudur. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2013 yılında yapmış olduğu araştırmaya göre 06-15 yaş grubu çocukların, %60.5'inin bilgisayar, %50.8'inin internet, %24.3'ünün cep telefonu kullandığı tespit edilmiştir. Yine Türkiye'de TÜİK verilerine göre bilgisayar kullanma yaş ortalaması 8, cep telefon kullanma yaşı ise 10'a düşmüştür (2).

Elektromanyetik alan canlı doku üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, EMA etkisine maruz kalmanın çocuklarda önemli derecede patolojik ve fizyolojik değişikliklere ve davranış bozukluklarına sebep olacağını düşündürmektedir. Bu nedenle doku ve organları henüz erişkin haline ulaşmayan adolesan dönemdeki çocukların da yetişkinlere göre EMA'dan daha fazla etkileneceği ve olası patolojik etkilere daha fazla maruz kalacağı kuvvetle muhtemeldir. Bu bilgiler ışığında adolesan dönemde EMA'nın etkilerinin ne olabileceği sorusu düşündürmektedir. Kemirgenlerde adolesan çağı, erken adolesan (ergenlik öncesi hayvanlar, 21-34 gün), orta adolesan (periadolesan, 34-46 gün), ve geç adolesan (genç erişkin, 46-59 gün) olarak üç yaş aralığında sınıflandırmıştır (3).

Cep telefonu kullanımının tüm dünyada hızla artmasıyla birlikte EMA'nın canlı doku üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda artmıştır. EMA'nın canlı dokular üzerinde kısa süreli ve uzun süreli etkileri farklı sonuçlar meydana getirir. Kısa süreli etkiler baş ağrısı, göz yanması, yorgunluk, halsizlik ve baş dönmesi gibi sonuçlarla kendini göstermektedir. Uzun süreli etkiler ise moleküler ve kimyasal bağlara, hücre yapısına, vücut koruma sistemlerine EMA'nın yaptığı etkilerdir (4).

Oksidatif stres endojen ve eksojen birçok nedenden dolayı pek çok dokuda oluşmakta ve oksidatif hasara neden olmaktadır. Bu dokulardan beyin özellikle oksidatif hasara karşı savunmasızdır (5). Buna oksidatif metabolik aktivitenin ve reaktif oksijen

metabolitlerinin yoğun olarak artışı, düşük antioksidan kapasite, hasarı tamir edecek mekanizmaların yeterli çalışmayışı, nöronların çoğalamaması ve sitoplâzmaya oranla hücre zarı yüzeyindeki artış neden olmaktadır (6). Beyin dokularında ise oksitativ stresin birçok sebep ve sonucu oluşabilir. Bu nedenlerden biri EMA'dır (7-9).

Hipokampus beynin öğrenme, hafıza (10), navigasyon ve düşünme yeteneği (11) ile ilgili bölgesidir. Bu nedenle hipokampus üzerindeki birçok faktörün etkisi, pek çok bilim insanının önemli araştırma konuları arasındadır. Bunlardan birisi değişik etkenlerin neden olduğu hipokampus bölgesindeki hücresel değişikliklerin öğrenme üzerindeki etkisidir. Hücresel seviyede çalışma konumuzla ilgili yapılan çalışmalar EMA etkisinin öğrenme, hatırlama, motor fonksiyonlar, hafıza ve lokomotor aktiviteler ile ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir. Özellikle çocuklarda beyin gelişiminin devam etmesi nedeniyle EMA etkilerinin beyin dokuları üzerindeki etkisinin ne olacağı ve daha sonraki yaşamlarını nasıl etkileyeceği tam olarak bilinmemektedir (12). Divan ve arkadaşları (13, 14) yaptıkları çalışmada EMA uygulaması sonrasında çocuklarda ve gençlerde davranış bozuklukları olabileceğini rapor etmişlerdir. Ayrıca Almanya'da çocuk ve ergen bireyler arasında yapılan vaka çalışması sonucunda genel davranışlar açısından problemler olduğu belirtilmiştir (15). Bu nedenle birçok bilim insanı tarafından özellikle çocukların cep telefonu kullanımının kısıtlanması gerektiği ifade edilmektedir (12).

Hipokampus bölgelerindeki hücre sayısı verilerini elde etmek için bilgisayar destekli stereoloji analiz sistemi kullanılmaktadır. Stereolojik yöntemlerden optik disektör metodu tercih edilmektedir. Stereoloji, gerçekte üç boyutlu olan bir yapının iki boyutlu görüntülerinden yola çıkarak, onların üç boyutlu özellikleri ile ilgili sayısal verilerin elde edilmesini sağlayan bir bilim dalıdır. Stereolojik yöntemlerin kurallarına uyularak yapılan çalışmalarda ilgilenilen yapının sayı, hacim, alan ve uzunluk gibi verileri elde edilebilir ve elde edilen veriler gerçek değere yakın verilerdir. Bu nedenle stereolojik çalışmalar sonucunda elde edilen verilerden yola çıkılarak yapılan yorumlar gerçekçi ve kabul edilebilir yorumlardır (16).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, 900 Megahertz (MHz) EMA'nın adolesan erkek sıçanların hipokampus ve öğrenme davranışı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, adolesan dönemde uygulanan 900

MHz EMA'nın erkek sıçanların hipokampus üzerine olan etkisi histopatolojik, biyokimyasal ve stereolojik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, adolesan erkek sıçanların öğrenme-hafıza (pasif sakınma, sekiz kollu ışımsal labirent ve Y-labirent testleri) ve lokomotor aktiviteleri (açık alan testi ve rotarod testi) ile değerlendirildi.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Hipokampus Morfolojisi**

#### **4.1.1. Hipokampusun Embriyolojik Gelişimi**

Hipokampus beynin medial temporal lobunda yer alan, kortikal hemisfere bitişik dorsomediyal telensefalon kaynaklıdır (17). Kortikal hemisferin orta bölümünün proliferatif morfogenetik katlanması sonucu oluşur (18). Hipokampus sıçanlarda prenatal dönemde gelişimini tamamlar. İnsanda ise prenatal dönemin sonlarında başlar ve postnatal döneme kadar uzanır. İnsan hipokampusu 15 ayda gelişimini tamamlar ve bu sürede normal hacmine ulaşır (18, 19). Hipokampus histolojik olarak cornu ammonis (CA) ya da ammon boynuzu ve dentat girus (DG) olmak üzere iki bölgeye ayrılır (17).

Hipokampusda bulunan granüler ve piramidal hücreler farklı bölgelerde, farklı şekillerde gelişir. CA'nın ilk nöronal hücre tabakası, piramidal nöronları uyaran glutamaterjik nöronlardan oluşur. Piramidal hücre tabakası CA boyunca mevcut iken, piramidal nöronlar farklı morfolojik ve genetik özelliklere sahiptir. CA bölgesi CA1, CA2 ve CA3 bölgelerine ayrılır. CA2 bölgesi daha çok bir geçiş alanıdır. Her tabaka farklı özelliklerden oluşan piramidal hücrelerden oluşur. Piramidal hücre öncülleri nöroepitelyum kaynaklıdır. Bu hücrelerin öncülleri radial glia rehberliğinde olgunlaşana kadar içten dışa doğru göç ederler. Piramidal hücreler prenatal dönemde oluşurlar. Kemirgenlerde gebeliğin son haftasında en üst seviyeye ulaşırlar. Piramidal hücrelerin dentrit ve aksonları da doğum öncesinde gelişir. Yalnızca CA3 bölgesindeki piramidal hücrenin dentritleri doğum sonrası olgunlaşmaya devam eder (17).

Dentat girus granüler hücrelerin %85'i, doğum sonrasında yetişkin döneme kadar gelişir. Granüler hücre öncüllerinde iki hücresel göç meydana gelir. İlk granüler göçe, granüler hücre tabakasında bulunan doğrudan büyüme hücreleri katılır. İkinci granüler göçe ise piramidal hücre tabakası ile granüler hücre tabakası arasında daha sonra oluşan granüler hücrelere katılır. Bu alanda bulunan hücrelerin gelişimi yetişkinlik dönemine kadar devam etmektedir (17, 18). DG bölgesinin gelişimi hem kemirgenlerde hem de insanlarda aynı şekilde olmaktadır (18, 19).

#### 4.1.2. İnsan Hipokampusunun Anatomik Özellikleri

Oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan hipokampus, ilk kez İtalyan anatomist Julius Caesar Aranzius (1530-1589) tarafından beynin medial temporal lobu içinde farkedilmiş ve denizati'na benzerliğinden dolayı hipokampus adı verilmiştir (20). Hipokampus memelilerin çoğunda uzun ekseni C şekline benzer bir yapıya sahiptir (21, 22). Çoğu lateral ventrikül içinde olmak üzere ventral yüzeyden içe doğru kıvrılan serebral korteksin uzamış kısmı hipokampusu oluşturur (23).

Hipokampusun uzun ekseni beynin dorsal ve septal (medial) bölgesinden başlar. Ventral ve temporal (lateral) bölgelerinde sona erer. Bu kısım septo-temporal veya dorso-ventral eksen olarak da adlandırılır (24, 25). Anatomik olarak hipokampus, CA ve DG'tan oluşur (26). Bazı kaynaklarda işlevsel içeriği nedeniyle subiculum da hipokampusun bir bölgesi olarak kabul edilmektedir (27). Ancak subiculum, manyetik rezonans görüntülerinde CA'dan ayırt edilemez. Bu nedenle bu tip çalışmalarda çoğu zaman CA terimi subiculum'u da içerir. Özetle hipokampus CA, DG ve subiculum bölgelerinden oluşur denebilir.

Anatomik olarak hipokampus vücut eksenine paralel, baş (caput hippocampi), gövde (corpus hippocampi) ve kuyruk (cauda hippocampi) olmak üzere üç parçaya ayrılır (26-28).

**1. Baş Kısmı (Caput Hippocampi):** Bu kısım içe ve dışa doğru enine katlanmalar ile karakterize, kalınlaşmış ve kavslidir (27). Önde amigdala ve lateral ventrikül'ün temporal boynuzu'nun uncal recessus'u tarafından sınırlandırılır.

**2. Gövde Kısmı (Corpus Hippocampi):** Bu kısım DG'un içini çevreleyen CA'nın gri maddesinden meydana gelir. Gövde, üst ve yan tarafı fimbria'nın sebep olduğu beyaz cevher liflerini içeren alveus tarafından çevrelidir (20).

**3. Kuyruk Kısmı (Cauda Hippocampi):** Hipokampus'un kuyruk kısmı ise DG ve CA ile devam eder. Tabakalı bir yapıya sahiptir. Kuyruk subsplenic girus ile sonlanır ve orta kısımda ambient cistern'in kanatlarıyla çevrilidir. Yan sınırı ise lateral ventrikül'ün temporal boynuzu tarafından oluşturulur (20, 29).

### 4.1.3. İnsan Hipokampusunun Histolojik Özellikleri

Paleocortikal bir oluşum olarak tanımlanan hipokampus esas olarak granüler hücrelerinin oluşturduğu iki ve piramidal hücrelerin oluşturduğu bir tabaka olmak üzere üç esas (primer) nöron tabakasından oluşur (30). Bu tabakalar stratum poliforme, stratum pyramidale ve stratum molekülare olarak adlandırılır. Bu tabakalarda bulunan hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok sekonder tabaka daha meydana çıkmıştır. Primer ve sekonder tabakalar birlikte ele alındığında hipokampus stratum poliforme (oriens), stratum pyramidale, stratum radiatum, stratum lakunozum ve stratum molekülare tabakalarından oluşur (31).

**1. Stratum Poliforme (Stratum Oriens):** Hipokampusun en dış tabakası olup, alveus ile stratum pyramidale arasında bulunur (31). Stratum poliforme içinde ağırlıklı olarak piramidal hücreler bulunur (32). CA3 piramidal hücrelerin aksonları hem karşıdaki hem de aynı taraftaki üst piramidal bölgenin aşağı kesimlerinde sona erer (33).

**2. Stratum Pyramidale:** Tüm katmanlarında piramidal hücreler bulunmaktadır. Bu nedenle piramidal tabaka olarak da adlandırılmaktadır (32).

**3. Stratum Radiatum:** Yoğun olarak akson demetlerinin bulunduğu tabakadır. CA3 piramidal hücrelerinin aksonları, hem karşıda hem de aynı tarafta bulunan üst piramidal bölgenin orta kesimlerinde sona erer. DG granül hücrelerinin aksonları, yosunsu lifleri, üst piramidal demetlerden meydana gelen üst piramidal bölgenin proksimal parçaları da bulunur (33).

**4. Stratum Lakunozum:** Diğer tabakalardan gelen zengin bir lif ağı içerir. CA3 ve entorhinal korteksten gelen lifler üst piramidal bölgenin distalinde sonra erer ve bu tabakayı oluşturur (33).

**5. Stratum Molekülare:** En dışta bulunan tabakadır. Granüler ve piramidal hücrelerin dendritleri molekülare tabakaya yayılır. Ayrıca piramidal hücre tabakasında bulunan büyük piramidal hücrelerin dendritleri hem molekülare tabakaya hem de iç tabakaya uzantılar verir (29).

Hipokampus CA ve DG olmak üzere iki histolojik bölgeye ayrılır (17). Corno ammonis, içerdiği hücre farklılıklarından dolayı, CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere

dört alt bölgeye ayrılır. Bu adlandırma ilk defa 1934 yılında Lorente de No tarafından yapılmıştır (34).

**CA1 bölgesi:** Hipokampusun en karmaşık ve subiculum'a en yakın olan alanıdır (35, 36). Hipokampus gövdesinin koronal kesitinde, CA1 bölgesi, subiculum içine doğru ilerler, subiculum içinde CA1'e bitişik prosubiculum, subiculum proper, presubiculum ve parasubiculum olarak tekrar bölünerek entorhinal korteks içine devam eder (37, 38) Büyüklükleri birbirinden farklı piramidal hücrelerin bulunduğu bu alandaki nöronların %10'unu internöronlar oluşturur (36).

**CA2 bölgesi:** Piramidal hücrelerin en yoğun olduğu alandır ve bu alanda mossy lifleri'nin kaybolduğu görülür. Supramamillar bölge ve hipotalamus'tan CA2 alanına yoğun lifler gelir (36).

**CA3 bölgesi:** DG'a en yakın olan alandır. Bu alanda bulunan hücrelerin en önemli özelliği, DG granüler hücrelerinden gelen mossy lifleri'ni almasıdır. Buradaki piramidal hücrelerin boyutu diğer alanlardaki hücrelere göre daha büyüktür (35, 36).

**CA4 bölgesi:** DG'un bir parçası veya hilusu olarak adlandırılan CA4 alanı ise CA3 alanı ile DG arasında bulunmaktadır. Fakat bu alan, içerdiği hücre yapısı ve bağlantı lifleri açısından CA3'ten farklı olmadığı için modern sınıflamadan çıkarılmıştır (35, 36).

#### **4.1.4. Sıçan Hipokampusunun Anatomik Özellikleri**

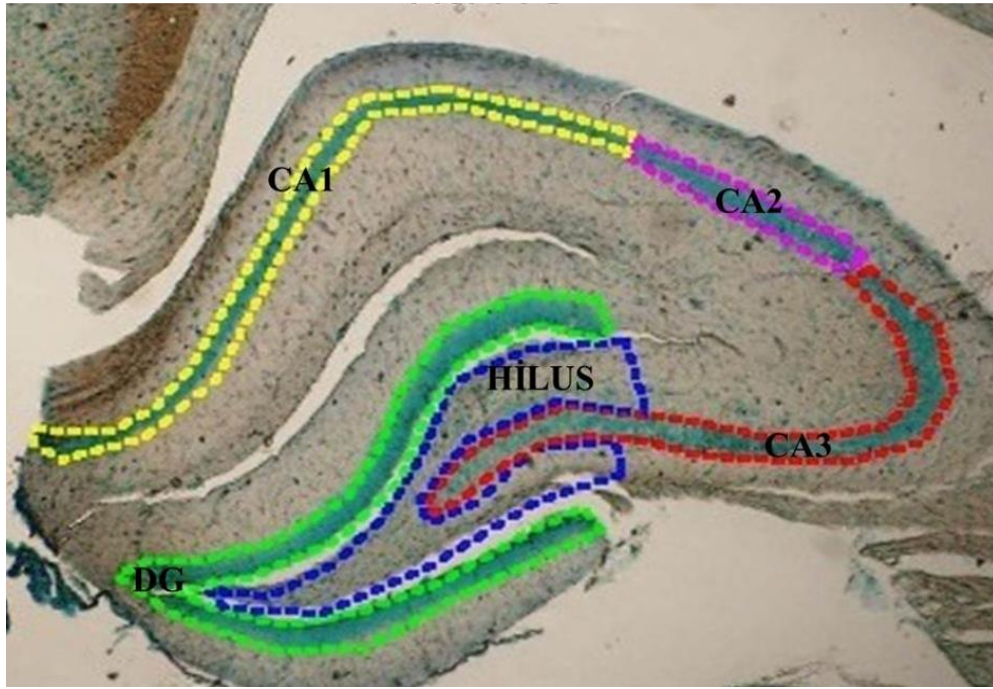
Sıçan ön beyninin geniş bölümünü hipokampus meydana getirir (39). Sıçanların koronal beyin kesitlerinde DG ve CA, iç içe geçmiş iki C harfi şeklinde görülmektedir. Anatomik olarak hipokampus sıçanlarda dorsal ve ventral olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Dorsal hipokampus yanlardan lateral ventriküllerce çevrelenmektedir. Frontalden kaudale doğru ilerledikçe iki hipokampal yapı birleşir. İnsanlardaki hipokampusun septal ve temporal bölgeleri kemirgenlerde sırasıyla dorsal ve ventral bölgelere karşılık gelir (40). Sıçan DG'u beyin medialinde bulunur ve geniş bir yer kaplar (41).



#### 4.1.5. Sıçan Hipokampusunun Histolojik Özellikleri

Sıçan hipokampusunda esas olarak granüler ve piramidal hücreler bulunur (42). Sıçanlarda, hipokampus piramidal hücreleri prenatal dönemde oluşur ve gebeliğin son haftasında en üst seviyeye ulaşır. DG'daki granüler hücrelerin %15'i doğum öncesi dönemde, %85'i ise doğum sonrasında yetişkin döneme kadar gelişmeye devam eder (18, 19). Sıçanlar da dahil olmak üzere memeli hipokampusunun subiculum, DG ve etorhinal korteks'den meydana geldiği tanımlanmıştır (43-45).

Lorente de No tarafından sıçanlardaki hipokampus CA1, CA2 ve CA3 olmak üzere kendi içinde üç ayrı bölgeye ayrılmıştır (46) (Resim 1). Bu tanımlamadaki CA2 ve CA3 alanları Ramon y Cajal'ın yaptığı tanımlamadaki büyük hücreli "regio inferior" bölgesine, CA1 bölgesi ise küçük hücreli "regio superior" bölgesine karşılık gelmektedir.



**Resim 1.** Sıçan hipokampusunun panoramik görüntüsü (Toluidine blue, X2) DG: Dentat Girus (yeşil çizgili alan), CA: Corno Ammonis [CA1 (sarı çizgili alan), CA2 (pembe çizgili alan), CA3 (kırmızı çizgili alan)], Hilus (mavi çizgili alan)

CA1 ve CA3 bölgelerindeki piramidal hücrelerin büyüklük farklılıklarına ek olarak bağlantı farklılıkları da vardır. CA3 piramidal hücreleri, DG'un yosunu

liflerinden uyarı alırken, CA1 piramidal hücreleri ise almaz. CA2 alanı ise tartışmalı olup CA3 ve CA1 arasında, bu iki alanın birbirine karıştığı dar bir geçiş alanıdır. CA2, CA3'teki gibi büyük hücre gövdeleri içerir, fakat CA1 hücreleri gibi yosunsu lif innervasyonu almaz. CA2, çeşitli bakımlardan CA3 alanının uç parçası gibidir (29, 46).

## **4.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem**

### **4.2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller**

Bir veya daha fazla çiftin dış atomatik orbitallerde elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerine serbest radikaller denir (47). Serbest radikaller organizma tarafından sürekli olarak oluşturulur ve antioksidan savunma sistemi ile düzenli olarak ortadan kaldırılır. Bu mekanizmada serbest radikallerin oluşumu ile bunların antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılması arasında oluşan denge oksidatif denge olarak adlandırılır. Antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kalması veya serbest radikal oluşumunun artması nedeniyle oksidatif dengenin serbest radikaller yönüne kayması durumunda oksidatif stres meydana gelir (48).

Az miktarda serbest radikal oluşumu, bakterilerin nötrofiller tarafından oksijen radikalleri ile öldürülmesi gibi, bazı durumlarda organizmaya yararlı olabilir. Fazla miktarda serbest radikal oluşumu sonucu ortaya çıkan oksidatif stres nedeniyle hücrede deoksiribonükleik asit, protein, lipit, karbonhidrat ve enzimler zarar görebilir (49).

Oksidatif strete etkili olan birçok serbest radikal ve nonradikal türleri bulunmaktadır. Süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^-$ ), peroksil ( $RO_2$ ), hidroperoksil ( $HO_2^-$ ) gibi serbest radikaller ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipokloröz asiti ( $HOCl$ ) gibi nonradikaller, önemli reaktif oksijen türleri (ROS) olarak sayılabilir (48).

### **4.2.2. Antioksidan Sistem**

Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler (48);

1. Serbest radikal oluşumunun engellenmesi (başlatıcı reaktif türevlerini, oksijeni ve katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırarak oksijen konsantrasyonunu azaltmak).
2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi (toplayıcı, bastırıcı, onarıcı ve zincir kırıcı etki).

Tüm organizmalar serbest radikallerin etkilerini önlemek için endojen antioksidan sistemlere sahiptirler. Bu sistemler enzimatik olan ve olmayan endojen antioksidanlar diye iki kısma ayrılabilir (50).

#### 4.2.2.1. Enzimatik Olan Endojen Antioksidanlar

Enzimatik olan endojen antioksidanların başlıcaları süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidazdır (GPx).

**1. Süperoksit Dismutaz:** Organizmayı oluşturan ve endojen olarak üretilen her hücre için esansiyel enzimdir. Hücresel SOD çeşitli prostetik gruplar taşıyan metalloenzimlerin bir grubudur. SOD beş farklı şekilde görülebilir.

1. Bakır çinko süperoksit dismutaz (CuZn-SOD), vücutta oldukça fazladır. Hücre sitoplazmasında bulunur.

2. Manganez süperoksit dismutaz (Mg-SOD), mitokondrilerde yer alır.

3. Demir süperoksit dismutaz, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Propionibacterium shermanii* bakterilerinde anaerobik ortamda Fe içeren SOD enziminin kullanıldığı özel bir sistem şeklinde bulunmaktadır.

4. Mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD), *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Propionibacterium shermanii* bakterilerinde aerobik ortamda ise Mn içeren SOD enziminin kullanıldığı özel bir sistem şeklinde bulunmaktadır.

5. Nikel süperoksit dismutaz (Ni-SOD), *Streptomyces griseus* bakterisinde tanımlanan homotetramerik yapıli nikel içeren bir izoenzimdir (50).

Ekstraselüler süperoksit dismutaz (EC-SOD), sadece fibroblast ve endotelial hücreler tarafından sentezlenmektedir. Heparan sülfatlara bağıli olarak hücre yüzeyinden eksprese olur. Damar endotelinden salınan endotelial heparin gevşetici faktör, plazmada  $O_2^-$  tarafından nötrale edildiğı için EC-SOD damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynar.

Süperoksit dismutaz antioksidan ROS'lerden süperokside bir elektron vererek  $H_2O_2$ 'ye indirger. CAT ve GPx'de  $H_2O_2$ 'yi suya indirger. SOD antioksidan  $O_2^-$  ile  $Fe^{3+}$ 'ün,  $Fe^{2+}$ 'ye indirgenmesi sonucunda OH<sup>-</sup> radikalinin oluşmasını engelleyerek antioksidan etkisini gösterir (50).

**2. Katalaz:** En etkili protein katalizörlerinden birisi olan CAT enzimi, bir metalloenzim olarak bilinir (51, 52). SOD antioksidan enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik  $H_2O_2$ , CAT enzimi sayesinde su ve oksijene dönüştürülerek biyolojik sistemlerin  $H_2O_2$  tarafından zarar görmesini önler (52). Ayrıca CAT enzimi  $H_2O_2$  varlığında peroksidaz etkisi ile metanol ve etanol gibi alkolleri, formaldehid ve asetaldehide oksitler (50).

**3. Glutasyon Peroksidaz:** GSH redoks döngüsü, hücre içi hidroperoksitlerin indirgenmesinde merkezi rol oynamaktadır. GPx, GSH'ü okside ederek  $H_2O_2$ 'yi  $H_2O$ 'ya indirgemektedir (50).

#### **4.2.2.2.Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar**

Enzimatik olmayan endojen antioksidanların başlıcaları glutasyon (GSH), alfa tokoferol (Vitamin E),  $\beta$ -karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C), melatonin, bilirubin, albümin ve ürik asittir.

**1. Glutasyon:** GSH, vücutta direk olarak sistein, glisin ve glutamattan sentezlenmektedir. OH- radikalleri ile singlet oksijenin temizlenmesinde görev almaktadır. GSH hücrelerde enzim ve diğer hücre sel bileşenlerin redükte halde tutulmamaları için hayati rol oynar. Direk olarak serbest radikalleri temizlemesinin yanısıra; GPx ile birlikte enzimatik olarak da etki gösterir. En çok karaciğerde sentezlenir ve yaklaşık %40'ı safra ile atılır. Safradaki bu GSH'nın diyetteki ksenobiyotiklere karşı vücudu koruduğu, barsak lümenindeki lipid peroksidasyonun önlediği ve barsak epitelyumunu oksijen radikallerine karşı savunduğu belirtilmektedir (50).

**2. Alfa Tokoferol (Vitamin E):** Hücrelerde bulunan ve yağda çözünen ana antioksidandır. Ana fonksiyonu membran fosfolipitlerinin peroksidasyonunun ve hücre membranlarının hasar görmesinin engellenmesidir (50).

**3.  $\beta$ -karoten (Vitamin A):** Vitamin A öncülleri olarak  $\beta$ -karotenin antioksidan etkisi vardır.  $\beta$ -karotenin singlet oksijeni yakalaması, serbest radikalleri temizlemesi ve hücre membranı lipitlerini oksidatif dejenerasyona karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (50).

**4. Askorbik Asit (Vitamin C):** Askorbik asit suda çözünebilir ve zincir kırabilen bir antioksidan olması nedeniyle özellikle detoksifikasyon metabolizması esnasında meydana gelen serbest radikalleri ve ROS'ları etkisiz hale getiren bir antioksidandır (50).

**5. Melatonin:** Pineal bez hormonu olan melatonin, OH<sup>-</sup> radikalini temizleyen en güçlü ajanlardan biridir. OH<sup>-</sup> radikalleri ile reaksiyona girdikten sonra indolil katyon radikaline dönüşür. Buda ortamdaki O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikalini tutarak antioksidan aktivite gösterir. Lipofilik olması nedeniyle birçok dokuya ve tüm hücre organellerine kolaylıkla girip daha geniş bir alanda etki gösterebilir. Hücre çekirdeğine girerek deoksiribonükleik asiti oksidatif hasarlara karşı korur (53).

**6. Bilirubin:** Proteinlerin yıkım ürünü olan bilirubin aynı zamanda etkili bir lipit antioksidandır. RO<sub>2</sub> radikallerini etkileyerek zincir kırıcı bir etki gösterir (54).

**7. Albumin:** Hipokloröz asitin güçlü bir temizleyicisidir (54).

**8. Ürik Asit:** Vücut sıvılarında yaklaşık olarak 0.5 mmol/L kadar bulunur. Hidrofilik enzimatik olmayan antioksidan O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> ve RO<sub>2</sub> radikallerini temizleyici özelliği vardır (50).

#### 4.2.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri

Serbest radikallere bağlı olduğu düşünülen klinik durumlar inflamatuvar [romatoid artrit, glomerülonefritis, vaskülitis ve benzeri (vb.)], iskemi (felç, myokard, aritmiler vb.), ilaç ve toksinlerin indüklediği reaksiyonlar (demir aşırı yüklenmesi, multipl kan tranfüzyonlarıyla tedavi edilen talasemi ve diğer kronik anemiler vb.), alkolizm (alkolik miyopati), radyasyon hasarı (nükleer patlama, hipoksik hücre duyarlaştırıcıları vb.), yaşlanma (prematür yaşlanma hastalıkları), eritrositler (fenilhidrazin, kurşun zehirlenmesi, orak hücre anemisi, malaria vb.), akciğerler (sigara içiminin etkileri, amfizem, oksidan hava kirleticileri vb.), kalp ve kardiyovasküler sistem (ateroskleroz vb.), böbrekler (otoimmün nefrotik sendromlar, ağır metal nefrotoksitesisi vb.), gastrointestinal traktus (endotoksik karaciğer hasarı, oral demir zehirlenmesi, pankreatitis vb.), sinir sistemi, beyin ve nöromusküler hastalıklar (hiperbarik oksijen, nörotoksinler, travmatik hasar, hipertansif serebrovasküler hasar, vitamin E eksikliği, musküler distrofi, multipl sklerozis, alüminyum aşırı yüklenmesi,

parkinson vb.), göz (oküler kanama, dejeneratif retinal hasar vb.), deri (termal hasar, solar radyasyon vb.) etkileri örnek olarak verilebilir (55).

#### **4.2.4. Serbest Radikallerin Beyin Üzerine Etkileri**

Serbest radikallerin hücre dışı etkileri hücrelerarası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar. Özellikle eklem ve beyin omurilik sıvılarında antioksidan savunmanın yetersiz olması nedeniyle, bu bölgelerde serbest radikallere bağlı yıkımın daha fazla olduğu gözlenmektedir (56).

Hücre içi kalsiyum seviyelerinin sürekli artışı ksantin oksidaz gibi sitozolik enzimlerle olduğu kadar solunum zinciriyle O<sub>2</sub>- anyon radikallerinin oluşumuyla da ilişkilidir. Bu radikallerdeki artış ise oksidatif strese artışa neden olur ve beyin oksidatif hasardan etkilenir. Bunun nedenleri oksidatif metabolik aktivitenin ve reaktif oksijen metabolitlerinin yoğun olarak artışı, düşük antioksidan kapasite, hasarı tamir edecek mekanizmaların yeterli çalışmaması, nöronların çoğalamaması ve sitoplâzmaya oranla hücre zarı yüzeyindeki artış olarak verilebilir. ROS üretiminin artması lipid peroksidasyonuna sebep olur (6). Hücreler kendilerini serbest radikallerin oluşturacağı hasarlardan korumak için enzimler, antioksidanlar ve serbest radikal yok edicileri gibi detoksifikasyon sistemlerine bağlıdırlar. Plazma malondialdehit (MDA) konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanması sonucu oluşur (56).

#### **4.3. Öğrenme ve Hafıza**

Öğrenme bireyin sahip olduğu zihinsel yapılar ve bilişsel süreçlerin sonunda gelişir (57). Öğrenme bireyin sahip olduğu zihinsel yapılar ve bilişsel süreçlerin sonunda davranışta oluşan kalıcı değişikliklerdir. Hafıza ise düşüncelerimizi, algılarımızı ve deneyimlerimizi bir arada tutan yapıştırıcıdır (58). Öğrenme ve hafızanın anlamına bakıldığında iç içe girmiş bir bütün olduğu görülmektedir (59).

Öğrenme ve hafıza, çevresel uyaranlar ile organizmanın etkileşiminden kaynaklanan kalıcı davranış değişikliklerinde rol oynamaktadır (59). Öğrenme süreci sonucunda nöronlara yüklenen bilginin geri çağrılabilmesi hatırlama eylemini oluşturur. Hafıza hem öğrenme (bilgilerin yüklenmesi) hem de hatırlama (depodan bilginin çıkarılması) süreçlerini kapsar (60). Hafıza, öğrenme sürecinin hemen sonrasında

başlar, dakikalarca hatta yıllarca zihinde korunur. Bunun için nöronlar arasında elektriksel ve kimyasal değişimler ve yeni nöronlar arası bağlantılar oluşur (60).

Hafıza bilginin depolanmasını ve gerektiği zamanda bilgilere erişimi sağlar. Duyuşsal kayıt, kısa ve uzun süreli hafızadan oluşan bir bilgi işleme sistemidir. Duyuşsal kayıt, göz, burun ve kulak gibi organlardan gelen bilgileri birkaç saniye (sn) (5 sn'den kısa ) saklar. Kayıt süresi kısa olduğu için zihinsel işleme tabi tutulmak üzere bilginin kısa süreli belleğe yerleştirilmesi gerekmektedir. Bilginin işlem yapılmaksızın kısa süreli bellekte tutulma süresi yaklaşık 15 sn kadardır. O nedenle gelen bilgi hemen işlenerek önemli ve anlamlı görülenler kısmı uzun süreli belleğe gönderilir. Diğer bilgiler ise unutulur (58).

#### **4.3.1. Öğrenmenin Aşamaları**

Öğrenme ve hafıza süreçlerinin gerçekleştirilmesinde üç temel aşama vardır (61).

1. Öğrenmenin kazanılması (belleğe alma)
  - a) Kodlama
  - b) İlişkilendirme
2. Öğrenilen bilginin saklanması (depolama)
  - a) Kalıcı hale getirme
  - b) Yeniden yapılandırma
3. Öğrenilen bilginin geri çağırılması (hatırlama)
  - a) Tarama
  - b) Geri çağırma

#### **4.3.2. Öğrenme Çeşitleri**

Çeşitli sınıflandırmaları olan öğrenmede en sık kullanılan sınıflandırma aşağıdaki gibidir (61):

1. Çağrışımsız (nonasosiyatif) öğrenme
  - a) Alışma (habitüasyon)
  - b) Duyarlılaştırma (sensitizasyon)

2. Çağrışımlı (asosiyatif) öğrenme

a) Klasik şartlanma (şartlı refleks)

b) Aletli (operan) şartlanma

3. Refleks öğrenme

#### 4.3.2.1. Çağrışimsız (Nonasosiyatif) Öğrenme

Bu öğrenmede, öğrenilen bilgi ve diğer uyarıcılar arasında belirli bir ilişki bulunmamaktadır. Tek uyarana ilgili bilgi edinilen öğrenme çeşididir (59). Çağrışimsız öğrenme iki yolla olmaktadır.

**a) Alışma (Habitüasyon):** Beynin dikkatini çekmeyen ve tekrarlayan uyarılara karşı gelişen çağrışimsız öğrenme türüdür(62).

**b) Duyarlılaştırma (Sensitizasyon):** Alışmanın tam tersi olan çağrışimsız öğrenme tekniğidir. Uyarıya ağrı veya ödül eşlik ediyorsa, öğrenen bu uyarının tekrarlaması durumunda bir sonraki cevabı daha kuvvetli verir (63).

#### 4.3.2.2. Çağrışımlı (Asosiyatif) Öğrenme

Bir uyarana başka bir uyarının sabit zamansal bir ilişki içerisinde eşlik etmesi durumunda oluşan öğrenme tipidir. Çağrışimsız öğrenme iki yolla olmaktadır (61).

**a) Klasik Şartlanma (Şartlı Refleks):** Tek başına bir cevaba neden olmayan şartlı uyarı, şartsız uyarı ile belirli bir zaman ilişkisine bağlı olarak yapılır. İki uyarı tekrar tekrar uygulanır. Uygulamadan bir süre sonra yanıt oluşturmayan uyarı (şartlı uyarı) tek başına bir cevap oluşturmaya başlar. Klasik şartlanmada şartlı uyarı ve şartsız uyarı arasındaki zamanlama önemlidir. Şartlı uyarı, şartsız uyarıdan yaklaşık 0.5 sn önce gelmelidir (60).

İvan Pavlov klasik şartlanmayı köpekler üzerinde denemiş ilk araştırmacıdır. Pavlov ağız salyasındaki artışın sadece besinin ağıza alındığında olmadığını, aynı zamanda besin görüldüğünde ve hatta besin getiren kişinin ayak sesleri duyulduğunda bile gerçekleştiğini gözlemlemiştir. Daha sonra şartlı uyarı olarak bir zil kullanmıştır. Zil tek başına çalındığında köpekte bir değişiklik olmazken, zil çalındıktan bir süre sonra köpeğe et verilmesi ağız salyasının artışına neden olmuştur. Zil ve et verilmesi birbiri ardına tekrarlandıktan bir süre sonra tek başına zil sesi köpekte salya artışını



sağlamıştır. Köpek zil sesinin ardından et verileceğini öğrenmiştir. Böylece köpekte şartlı öğrenme meydana getirilmiştir. Klasik şartlanmada iki uyaran birbiriyle eşlenip öğrenme sağlanır (61).

**b) Aletli (Operan) Şartlanma:** Aletli şartlanmada beyindeki ödül ve ceza merkezlerinin uyarılması sonucu öğrenme oluşturulmaktadır (61).

#### 4.3.2.3. Refleks Öğrenme

Refleks öğrenme zekâ ile ilişkili daha üst merkezlerin karışmadığı sadece fiziksel beceri geliştirilen öğrenme tipidir (61).

#### 4.3.3. Hafıza Tipleri

Hafıza tipleri üç başlıkla incelenebilir (61).

1. İçeriğine Göre Hafıza (Episodik, Semantik)
2. Süresine Göre Hafıza (Kısa-Orta-Uzun Süreli)
3. Depolanan Bilginin Türüne Göre Hafıza (Deklaratif, Prosedürel)

#### 4.3.3.1. İçeriğe Göre Hafıza

İçeriğe göre hafıza kendi içinde episodik ve semantik hafıza olmak üzere ikiye ayrılır (64).

**1. Episodik Hafıza:** Kişisel tecrübelerin depolandığı hafızadır. Episodik bellek sadece insanlara özgüdür.

**2. Semantik Hafıza:** Gerçekliklerin depolandığı hafızadır. Kitabi bilgilerin bilinmesini sağlayan hafızadır.

#### 4.3.3.2. Süresine Göre Hafıza

Süresine göre hafıza kısa, orta ve uzun süreli hafıza olmak üzere üçe ayrılır.

**1. Kısa Süreli Hafıza:** Süresi sn'ler ile dakikalar arasında değişen, bilginin kısa süreli muhafaza edilmesini sağlayan, işletim belleği olarak da bilenen hafıza tipidir. Bilgi kısa süreli hafızaya alındıktan sonra önemsiz kabul edilirse unutulur. Fakat bilgi ile ilgili uyarılar tekrarlanır ve korunmaya karar verilirse, uzun süreli bellekteki bilgilerle ilişkilendirilerek kaydedilir (61).

**2. Orta Süreli Hafıza:** Bu hafıza türünün süresi dakikalar ile haftalar arasında değişir. Bilgi tekrar edilerek hatırlanmazsa zamanla kaybedilir veya işlenerek uzun süreli hafıza formuna da dönüştürülebilir. Orta süreli hafızada bilgiler, ayrıntılar yerine genellemeler ile kodlanır (63).

**3. Uzun Süreli Hafıza:** Uzun süreli hafızanın oluşumu yapısal değişikliklerin neticesinde gerçekleşir ve bu değişiklikler sayesinde sinyal iletimi güçlenir veya zayıflar (61).

#### 4.3.3.3. Depolanan Bilgilere Göre Hafıza

Depolanan bilgilere göre hafıza kendi içinde deklaratif ve prosedürel olmak üzere ikiye ayrılır (65).

**1. Deklaratif (Eksplisit) Hafıza:** Olaylar ve gerçeklerin bilinçli hatırlanmasını sağlayan hafızadır. Bu hafızanın fonksiyonlarında medial temporal lop görev alır.

**2. Prosedürel (İmplicit) Hafıza:** Klasik şartlanma ile öğrenilen bilgi, beceri ve alışkanlıklar gibi bilinçsiz yapılan davranışlarımızı yönetir. Bu hafızanın fonksiyonlarında hipokampus görev alır.

#### 4.3.4. Öğrenme ve Hipokampus

Beyinde bulunan birçok bölgeyle yakın ilişki içinde ve yapısal olarak karmaşık olması hipokampusun fonksiyonlarının tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Hipokampus limbik sistemin dikkat çekici bir parçasıdır (10). Hipokampusa ulaşan hemen hemen her türlü duyuşsal aktivasyon, hipokampusun küçük bir kısmını aktive eder. Bu aktivasyonla birlikte hipokampus, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece hipokampus gelen duyuşsal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonlarının içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynar (31, 66).

Yapılan birçok çalışma incelendiğinde hipokampusun öğrenme ve hafıza sürecinde çok önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır (7, 10). Hipokampusun kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesi güdüsünü sağladığı düşünülmektedir. Bir başka ifadeyle, hipokampusun yeni bilginin kalıcı olmasına kadar zihnin onu tekrarlamasını gerektiren sinyal veya sinyaller ilettiği ileri sürülmüştür. Mekanizma ne olursa olsun

hipokampus olmadan sözlü ya da sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün olamaz (31).

Hipokampusun bilinen diğer fonksiyonlarından biri de depolama ve depolanan anıları hatırlamaktır (67). Hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerinin bildirisel anılarının depolanması için ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür (68). Hipokampus nöronları arasında oluşan mikro devreler, nöronların bilgiyi depolaması ve belli bir uyum içinde çalışması için oluşmuş devrelerdir. Bu mikro devrelerin baskın uyarıcı hücreleri; piramidal hücre, granüler hücre ve yosunlu hücrelerdir (69). Bu hücreler arasında iletişim ağları vardır ve bu ağlar hipokampusun temel bilgi işleme yapılarıdır (67).

Hipokampus sağ ve sol hipokampus olmak üzere ikiye ayrılır ve her bir bölümün işlevselliği farklıdır. Çoğu bireyde, baskın olan sol hipokampus öncelikle sözel öğrenme ve bellekte aracılık eder. Ancak baskın olmayan sağ hipokampus sözel olmayan bellekte aracıdır (28). Dorsal hipokampus uzaysal bellek işlemlerinden sorumlu tutulurken, ventral hipokampus anksiyete de rol oynar (70).

#### **4.4. Elektromanyetik Alan**

Elektromanyetik alan, belirli bir konumda bir elektromanyetik (EM) enerji varlığını belirtmek için kullanılır (71). EMA, elektrik alanı ve manyetik alanın bir arada olmasıyla oluşur (72).

##### **4.4.1. Elektrik Alan**

Elektrik alan, bir vektördür ve “E” harfi ile simgelenir. Bir elektrik yükü tarafından oluşturulur ve birim yüke etki eder (4). Vücut içinde ve vücut dışında elektrik alan bulunmaktadır. Vücut dışındaki elektrik alan vücut içindekinden üç kat daha fazladır (12).

Elektrik alanın özellikleri şu şekilde özetlenebilir.

1. Elektrik alan bir vektördür ve yönü vardır.
2. Eksi yük için elektrik alan vektörü elektrik alan radial (yükten olan doğrusal uzaklık) olarak eksi yüke doğru yönelmiştir.
3. Artı yük içinse durum radial olarak yükten dışarı doğrudur. Bu vektörün anlamı R kadar uzaklıkta artı birim yük üzerine etki eden kuvvetin büyüklüğü ve yönü ile aynı

olmasıdır. Yani R kadar uzaklığa konan bir artı birim yükün, ne kadar kuvvet ve ivme ile nereye doğru hareket edeceğini gösterir. Alan şiddeti uzaklığın karesi ile ters orantılıdır.

4. Elektrik alan vektörü, çizgileri oluşturur ve çizgilerin nerden nereye gittiğini gösterir.

5. Elektrik alan çizgileri, artıdan çıkıp ekside son bulur.

6. Aynı kutuplu yüklerden çıkan çizgiler birbirlerini kesmezler ve sonsuzda son bulur (4, 73).

#### **4.4.2. Manyetik Alan**

Manyetik alan, hareketli ve elektrik yüklü zerrecelerin güç etkisinde kaldığı boşluk olup, atomların içindeki elektronların çekirdek etrafında ve kendi ekseninde dönmeleri sonucu oluşan vektörel kuvvettir. Manyetik alan “B” harfiyle simgelenir ve birimi olarak Tesla (T) ve Gauss (miligauss) kullanılır (4, 74).

Manyetik alanın özellikleri şu şekilde özetlenebilir.

1. Manyetik alan bir vektördür.

2. Bu vektör yönü yüklerin hareket yönüne diktir.

3. Elektrik alan vektörünün aksine bir yükte başlayıp diğer bir yükte sonlanmazlar. Tersine alan çizgileri kendi üzerine kapanan eğriler oluştururlar ve birbirlerini kesmezler.

4. Manyetik alan vektörünün yönünü bulmak için sağ el başparmağımızı akım yönünde tutup diğer parmaklarımızı ters etrafına doladığımızda bulunur (4).

#### **4.4.3. Yük ve Alan Kavramı**

Yük, bir cisim üzerinde birikmiş elektrik yükleri tarafından belirlenen bir nicelik olarak ifade edilir. Negatif işaretli elektron ve pozitif işaretli proton yükü taşıyan temel parçacıklardır. Aynı işaretler birbirini çeker, zıt işaretliler ise birbirini iter (4).

Elektrik akımı, elektrik yüklerinin bir noktadan başka bir noktaya hareket etmesine ile oluşur. Yüklü parçacıkların yol açtığı fiziksel olguya elektrik denir (4).

Alan kavramı, yükler tarafından yüklerin etrafında oluşan, yüklerin uzaklığına ve hareketine bağlı olarak değişen ve yüklerin birbirlerine olan etkilerini ortaya koyar. Alan kavramlarından en önemlileri elektrik alan, manyetik alan ve bu iki alanın Faraday ve Maxwell tarafından birleştirilmesi ile oluşan EMA'dır (73).

#### 4.4.4. Frekans, Dalga Boyu, Güç Yoğunluğu ve Anten

**Frekans:** EM dalgaların bir sn'de yaptığı salınım sayısına denir. Frekans "f" harfiyle gösterilir ve birimi Hertz (Hz)' dir (75).

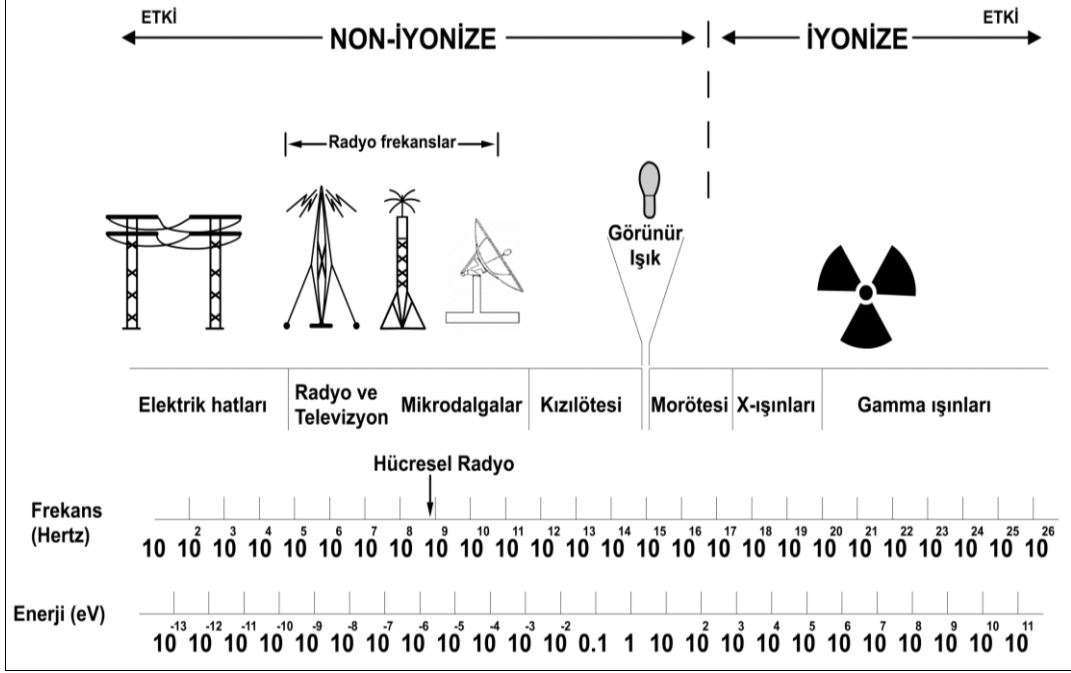
**Dalga boyu:** Birim yüzeyden geçen ortalama güç ise EM dalga şiddeti olarak adlandırılırlar ve şiddet (I) ile gösterilir. EM dalganın bir salınımında aldığı yola dalga boyu ( $\lambda$ ) denir. Birimi metre (m) ve dalganın ortalama hızı ise (v) ile gösterilir (4, 75).

**Anten:** elektrik sinyallerini (voltaj ve akım) EM dalgalara ya da EM dalgaları elektrik sinyallerine dönüştürmek için kullanılan araca denir (75).

**Güç yoğunluğu:** Birim yüzeyden geçen ortalama güç olarak ifade edilir. Güç yoğunluğu metrekare başına watt olarak ölçülür ( $W/m^2$ ) ve 'I' simgesi ile gösterilir (12).

#### 4.4.5. Elektromanyetik Dalgalar ve Spektrum

Elektrik ve manyetik alanların salınımından oluşan dalga hareketine EM dalga denir (75). EM dalgalar çeşitli frekans bileşenlerine ayrıldığında oluşan dağılım ürününe spektrum denir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Elektromanyetik spektrum, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgelerinin frekanslara göre dağılımı (Robert'ten değiştirilerek alınmıştır)

#### 4.4.6. Radyasyonun Sınıflandırılması

Elektromanyetik dalganın herhangi bir ortamda yayılması sonucu EM radyasyon oluşur. EM dalga “iyonlaştırıcı EM radyasyon” ve “iyonlaştırmayan EM radyasyon” olmak üzere ikiye ayrılır.

İyonlaştırıcı EM radyasyon, madde ile etkileştiğinde elektrik yüklü parçacıklar veya iyonlar oluşturan X-ışınları ile radyoaktif maddelerden yayılan alfa, beta, gama ışınları gibi radyasyonlar olarak tanımlanır (76). İyonlaştırıcı radyasyon çok düşük dozlarda zararsız olmasına rağmen yüksek yoğunluklarda zarar verici olabilir. Örneğin, ışık bizim görmemizi sağlarken, ışığın yoğunluğunun artırılmasıyla gözlerimizde ciddi hasarlar meydana gelebilir (12).

İyonlaştırıcı radyasyon, EM dalgalar, çarptıkları cisimlerden elektron koparak iyonlaşabilirler. Radyo dalgaları, ısı, ışık, kızıl ve mor ötesi ışınlar iyonlaştırıcı radyasyon olarak tanımlanabilir. Mobil iletişim sistemlerinin neden oldukları ışınım, bölgesi içinde yer almaktadır (75).

#### 4.4.7. Özgül Soğurma Hızı (SAR)

Özgül soğurma hızı (SAR: Specific Absorption Rate), EM enerjinin vücut dokuları tarafından soğurulma hızıdır ve kilogram başına watt (W/kg) olarak ölçülür (12). Özgül soğurma hızı yalnızca vücudun sıcaklığının ölçülmesiyle elde edilebilecek bir değer değildir. Her ne kadarda vücut ısısında kullanmayla ilgili bir miktar artış söz konusu olsa da bu SAR değerini değiştirmemektedir (12). Gün içinde bir bireyin EMA maruziyeti 10 MHz ve 100 Gigahertz (GHz) frekanslarını geçmemelidir (71).

Vücuttaki dokuların konumu, iletkenliği ve elektrik alanları doku tipine göre değiştiği için SAR değerleri bir noktadan diğerine değişiklikler gösterir (12). Özgül soğurma hızının doğrudan ölçülmesi neredeyse imkânsızdır. Bu nedenle sınır değerlerin belirlenmesinde kolay gözlemlene bilen ve ölçülebilen, elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç yoğunluğu değerlerinden yararlanılmaktadır (75). Elektrik alan şiddeti E (V/m) olan bir ortamda dokularda soğurmaya neden olan doku iletkenliği “σ” (S/m), yoğunluğu “ρ” (kg/m<sup>3</sup>) olan ve “V” hacmine sahip dokuda yutulan SAR değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanır (4).

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

1974 yılında Uluslararası Radyasyon Koruma Derneği (IRPA) İyonlaştırıcı Olmayan (NIR) bir çalışma grubu kurdu. 1977 yılında bu Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Koruma Komitesi (ICNIRP) olarak değişti. Dünya sağlık örgütü çevre sağlığı bölümü ile işbirliği içinde, IRPA/ICNIRP araştırmalarına devam etti. IRPA/ICNIRP araştırmaları sonucu insan vücudundaki sıcaklık artışının 1°C olması EM enerjinin zararlı olduğu düşüncesine varılmıştır. Bunun sonucunda kilogram başına dokuların yutabileceği en yüksek güç 4 W olarak bulunmuştur. ICNIRP genel halk için temel limiti 50 kat güvenlik payı ile 0.08 W/kg, günün belirli saatlerinde bulunulan iş yerleri için 10 kat güvenlik payı ile 0.4 W/kg SAR değeri olarak belirlemiştir (77). Özgül soğurma hızının değeri çocuklarda yetişkinler olduğundan biraz daha büyüktür (12).

Cep telefonları dünya da yaygın olarak 900-1800 MHz frekans aralıklarında kullanılırken (78) Avrupa’da ve ülkemizde ise 900 MHz frekansında çalışan cep telefonları daha yaygındır (78-80). 900 MHz ve 1800 MHz Groupe Speciale Mobile

(GSM) sistemleri için sınır değerleri incelendiğinde, 42 V/m ve 59 V/m, güç yoğunlukları 4.5 W/m<sup>2</sup> ve 9 W/m<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir (4). Türkiye’de ICNIRP sınır değerleri esas alınarak hazırlanan genel yaşam alanlarında GSM 900 ve 1800 MHz sistemleri için sınır değerler Tablo 1’de gösterilmiştir (75).

**Tablo 1.** Türkiye’de kontrolsüz etkilenme için sınır değerleri (75)

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

#### 4.4.8. Elektromanyetik Alan Ölçüm Yöntemi

Elektromanyetik alan maruziyeti ölçümü, temel olarak alan şiddeti veya güç akım yoğunluğu ölçerek elde edilir. EMA maruz kalma durumlarında elektrik ve manyetik alan şiddetleri arasındaki basit ilişki yoktur. Bu iki değer birbirlerine dönüşümü mevcut olmadığından her bir değer ayrı ayrı ölçülmelidir. Alan algılayıcıları kullanılarak ölçümler yapılır. Algılayıcılar tarafından alınan işaretler bağlantı kablolarıyla ölçme ve değerlendirme birimine iletilir. Ölçülecek büyüklük değerlendirilerek ölçü aletinin ekranında verilir.

Kullanılan ölçü aleti aşağıda verilen parametrelerin bir veya birkaçını gösterebilecek şekilde düzenlenmiş olmalıdır (1).

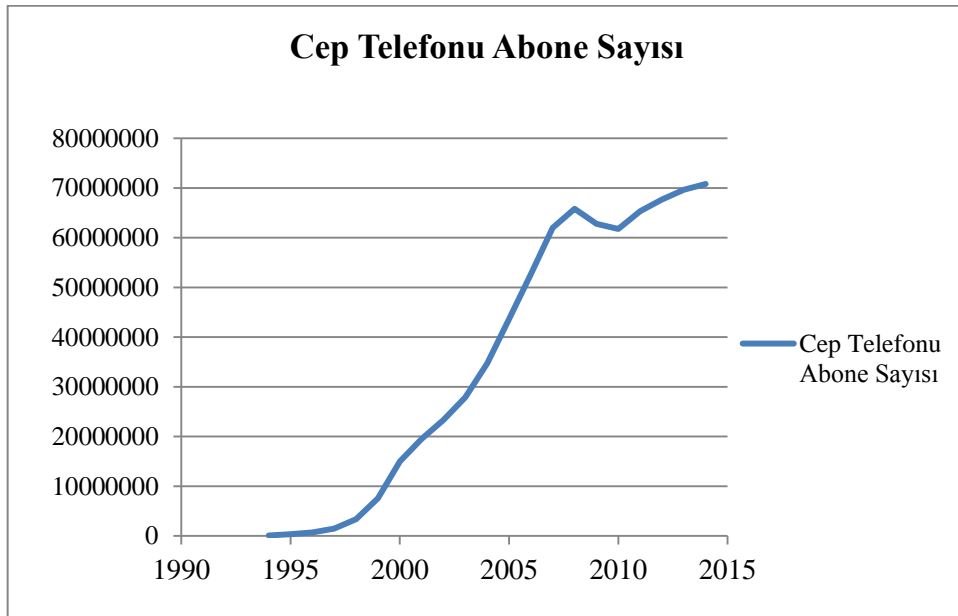
- Ortalama güç yoğunluğu (W/m<sup>2</sup>, mW/cm<sup>2</sup>)
- Ortalama elektrik alanının (V/m) veya elektrik alanının karesel ortalaması
- Ortalama manyetik alanının [Amper/metre (A/m)] veya manyetik alanın karesel ortalaması
- Bölgesel ortalama alan şiddeti



#### 4.4.9. GSM Sistemi

Mobil iletişimde küresel sistemin kısaltması olan GSM kısaltması kullanılmaktadır. Cep telefonları baz istasyonu denilen sabit tesislerle iletişim kurarak çalışır. Sınırlı bir menzile sahip cep telefonları operatörlerinin, geniş kapsam alanı elde etmek için ulusal baz istasyonları kurmaları gerekmektedir. Dünya çapında bu sistemler genel olarak 900 MHz veya 1800 MHz bandında kullanılmaktadır (12). Türkiye’de kullanılan hücresel haberleşme sistemleri GSM 900 ve Dağıtılmış kontrol sistemleri (DCS) 1800’dür. GSM 900’ün çalışma frekans bandı 880-960 MHz, DCS 1800’ün frekans bandı ise 1710-1880 MHz’dir (75).

GSM sistemlerinin kullanımı dünya çapında hızla artmaktadır. Özellikle Avrupa ülkelerinde cep telefonu kullanımı oldukça yaygındır (12). Ulaştırma, Denizcilik ve Haberleşme Bakanlığı, Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu’nun (TUİK), 2014 Haziran ayında yapmış olduğu araştırma sonuçlarına göre Türkiye’de de cep telefonu kullanan kişi sayısının yıllara göre arttığı görülmektedir (Şekil 2).



**Şekil 2.** TUİK, Ulaştırma, Denizcilik ve Haberleşme Bakanlığı, Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu, 2014

#### **4.4.10. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Sistemler Üzerine Etkileri**

Cep telefonu kullanımının son yıllarda hızla artması, biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin merak edilmesine sebep olmuştur. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında radyo frekans radyasyonuna maruz kalma sonucu sağlık üzerine bazı etkileri olduğu ifade edilmektedir (12). EMA biyolojik dokular üzerindeki etki ve yan etkilerini incelemeden önce bu iki terimin anlamlarının ayırt edilmesi önemlidir. Biyolojik etki, sistemin EMA maruziyeti sonucu ölçülebilen veya kendisini fiziksel bir değişim sonucu gösteren değişikliklerine denir. Yan etki ise biyolojik etkinin vücudun tolere etme sınırlarını aşarak, canlı dokulara zarar vermesiyle ortaya çıkan değişikliklerdir (4).

Elektromanyetik alan dokular üzerinde kısa süreli ve uzun süreli etkileri farklı sonuçlar meydana getirir. Kısa süreli etkiler baş ağrısı, göz yanması, yorgunluk, halsizlik ve baş dönmesi gibi sonuçlarla kendini göstermektedir. Uzun süreli etkiler ise, moleküler ve kimyasal bağlara, hücre yapısına, vücut koruma sistemlerine EMA'nın yaptığı etkilerdir (4).

Elektromanyetik alan ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, aynı miktarda ve şartlarda uygulanan EMA'nın değişik dokular üzerine farklı etkileri olduğu tespit edilmiş. İnsan vücudunun farklı bölgelerinin farklı şekilde etkilenmesinin sebebi ise vücuttaki dokuların EM özelliklerinin birbiriyle özdeş olmamasından kaynaklı olduğu ifade edilmektedir. Dokular tarafından emilen gücün miktarı, dokunun iletkenliği ve ısıya duyarlılığına göre bu etkilenme değişmektedir (81). Örneğin testis ve gözler fazla ısıyı dağıtacak kan akışına sahip olmadıkları için EMA'dan en çok etkilenen organlar olduğu belirtilmektedir (71).

Elektromanyetik alan birçok doku ve organa biyolojik etkide bulunduğu ifade edilmektedir. Tek bir hücre veya hücre sistemleri, hücre içi moleküler sistemler, genetik, mutajenik, teratolojik, büyüme ve gelişme, testis, kardiyak fonksiyonlar, hematolojik, immünolojik, metabolizma, davranış nöroendokrinolojik tepkiler ve sinir sistemi üzerine etkilerinin bulunduğu belirtilmektedir (1, 4).

#### **4.4.11. Elektromanyetik Alanın Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Beyine yakın kullanılması nedeniyle, cep telefonu kullanımı sırasında oluşan EMA'nın merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine olan etkileri araştırmacıların ilgisini

çekmiştir. EMA MSS üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda EMA'nın MSS üzerine etkilerinin görülmesi için kan-beyin bariyer geçirgenliğinin değişmesi gerekmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, uzun süreli EMA maruziyet sonrası yapılan invitro (82) ve invivo (83, 84) çalışmalarda kan-beyin bariyerinde geçirgenliğin arttığı ifade edilmektedir.

Laboratuvar çalışmaları incelendiğinde prenatal ve postnatal EMA'nın uygulanması sonucunda MSS dokuları üzerinde etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İncelenen çalışmalarda postnatal EMA uygulaması sonrasında hipokampusda bulunan piramidal hücrelerin (79) ve DG bölgesinde granüler hücrelerin azaldığı (86), baş ağrılarına sebep olabileceği (85), beyincikte Purkinje hücre kaybına neden olduğu (87) bildirilmiştir. Fragopoulou ve arkadaşlarının (88) yaptıkları bir çalışmada, frontal lob, beyin ve beyincik proteinlerindeki değişiklikler incelenmiş ve bu proteinlerden bazılarının (glial fibriler asidik protein, alfa-sinüklein, glia olgunlaşma faktörü beta ve apolipoprotein E gibi) baskılandığını rapor edilmiştir. Prenatal dönemde uygulanan EMA'nın, postnatal dönemde incelendiğinde omurilikte patolojik değişikliklere yol açtığı (8), beyinde nöron sayısını azalttığı (89, 90), Purkinje hücreleri üzerinde elektrofizyolojik değişiklikler meydana getirdiği bildirilmiştir (91).

İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde EMA etkisine maruz kalma, amyotrofik lateral skleroz, yaşlılığa bağlı demans, Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (92). EMA'nın insan beyni üzerindeki etkilerinin incelendiği 1925 yılı sonrasında Danimarka'da doğmuş,  $\geq 30$  yaşında olan ve tüm Danimarkalara uygulanan bir anket çalışması sonrasında cep telefonun beyin tümörü arasında bir bağlantı olmadığı ifade edilirken (93), 2007 ve 2009 yılları arasında İsveçte yapılan vaka-kontrol çalışması sonucunda mobil ve kablosuz telefon kullanımı ile malign beyin tümörleri arasında bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (94). Diğer bir vaka çalışmasında ise 1985-2008 yılları arasında İsviçre'de yaşayan tüm çocuklar çalışma gurubu olarak seçilmiş, çocukluk döneminde görülen kanserle EMA arasında bir bağlantı olmadığı ifade edilmiştir (95).

#### **4.4.12. Elektromanyetik Alanın Öğrenme Üzerine Etkileri**

Merkezi sinir sistemi ve özellikle de beyinle ilgili yapılan çalışmalar, beyinin bir bölgesi olan ve öğrenme, hafıza (10), navigasyon ve düşünme yeteneği (11) ile ilgisi

bulunan hipokampus bölgesine çalışmaların yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Özellikle hücrel kayıpla öğrenme üzerinde bir etkinin olup olmadığı araştırma konularının başında gelmektedir. Hücrel seviyede yapılan bu çalışmalar, EMA etkisinin öğrenme, hatırlama, motor fonksiyonlar, hafıza ve lokomotor aktiviteler ile ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, prenatal dönemde uygulanan EMA'nın, postnatal dönemde etkilerine bakıldığında, öğrenme ve motor davranışları etkilediği ve beyinde nöron sayısını azalttığı ifade edilmektedir (7, 8, 90).

Elektromanyetik alanın hücrel bir araştırma olmaksızın öğrenme, hatırlama, motor fonksiyonlar, hafıza ve lokomotor aktiviteler ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda EMA uygulanan yetişkin sıçanlarda öğrenme ve hafızayla ilgili sorunlar olduğu (78, 96), duygusal değişimler ve bilişsel bozukluklar (özellikle dikkat bozuklukları) görüldüğü ifade edilirken (97), 14 günlükken başlanıp 19 aylık olana kadar uygulanan 900 MHz EMA sonrası, dişi sıçanlarda öğrenme becerilerinde ve davranışlarında herhangi bir etki olmadığı ifade edilmiştir (98). Ayrıca EMA'nın kısa süreli bir maruziyet sonrası davranış değişikliklerine (99), öğrenme sorunlarına ve anksiyeteye neden olmadığı, sadece davranışlarda stres gözlemlendiğini (100) ifade eden çalışmalar da mevcuttur.

Özellikle çocuklarda baş ve boyun gelişiminin devam etmesi nedeniyle EMA etkilerinin ne olacağı ve ilerki yaşamlarını nasıl etkileyeceği bilinmemektedir (12). Divan ve arkadaşları 2008 ve 2012 (13, 14) yıllarında yaptıkları çalışmalarında çocuklarda ve gençlerde EMA etkisinin davranış bozukluklarına neden olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca Almanya'da çocuk ve ergen bireyler arasında yapılan vaka çalışması sonucunda genel davranışsal problemler olduğu belirtilmiştir (15). Prenatal dönemde uygulanan EMA'nın erkek yavrulardan daha çok dişilerin davranışları üzerinde etkili olduğu da rapor edilmiştir (101). Bu nedenle birçok bilim insanı tarafından hamile bayanların ve çocukların cep telefonu kullanımında aşırıya kaçmamaları tavsiye edilmektedir (12).

#### **4.5. Biyolojik Çalışmalarda Sayı Hesaplama Yöntemleri**

Sayı birçok alanda olduğu gibi bilimsel çalışmalarda da önemli bir veridir. Bir çalışmanın sonucunu sayısal olarak vermek ve bu sonuca dayanarak çalışma hipotezlerini ifade etmek oldukça gerçekçi bir yaklaşımdır. Ancak burada en önemli

nokta, sayısal verinin elde edilmesinde kullanılan yöntemin doğruluğudur. Bir başka ifadeyle eğer sunulan çalışmada herkes tarafından kabul gören, bilimsel temeli olan ve matematiksel olarak da doğruluğu ispat edilmiş bir yöntem kullanmışsanız, çalışma sonuçları güvenilir demektir. Aksi takdirde çalışma sonuçları herhangi bir şey ifade etmez.

Bir biyolojik yapı veya doku içindeki hücre ve hücre içi elemanların sayısını bulmak için en yaygın kullanılan yöntemler genel olarak ilgilenilen yapıdan araştırmacının değişik kriterlere göre belirlediği sayıda kesitler alması ve kesitler üzerinde değişik yöntemler kullanılarak mikroskop altında hesaplama yapılması şeklindedir (102). Hücre sayısı hesaplamasıyla ilgili yöntemler incelendiğinde ise çalışmalarda birçok farklı yöntem uygulanmasına rağmen, günümüzde en fazla tercih edilen yöntemlerin modern tabanlı stereolojik yöntemler olduğu görülmektedir (103).

Klasik yöntemlerin kullanıldığı hücre sayısı ile ilgili çalışmalarda, çalışmadan elde edilen doku kesitlerinde derinlik boyutu göz ardı edildiğinden, ilgilenilen objelerle ilgili veriler ancak objelerin kesitteki iki boyutlu izdüşümlerine aittir. Çoğu zaman bu iz düşümler yapının kendisi gibi değerlendirilir. Ancak ilgilenilen yapının gerçek sayısı ile onun iki boyutlu kesit düzlemindeki izdüşümlerinin sayısı arasında doğrudan bir ilişki yoktur ve gerçek sayı ile iz düşüm arasında birebir kurulacak bir ilişki çoğu zaman güvenilir sonuçlar vermeyecektir. Buna karşılık gerçekte üç boyutlu olan ancak sadece iki boyutlu kesit düzlemleri üzerinde kesit görüntülerini inceleyebildiğimiz yapıların, üç boyutlu özelliklerini de hesaplamalara dahil eden yöntemler de geliştirilmeye başlanmıştır. Bu yöntemlerden birisi de “disektör” yöntemidir. Disektör yöntemi modern tabanlı stereolojik yöntemlerden birisidir ve bu yöntem sayesinde yapıların derinlik boyutu göz önüne alınarak sayısal veriler elde edilir (102).

Modern tabanlı stereolojik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde sinaps ve nöron sayısı gibi verilerin elde edildiği çoğu uygulamada disektör yönteminin kullanıldığı görülmektedir (103-105). Disektör yöntemi fiziksel ve optik disektör olmak üzere iki farklı şekilde uygulanmaktadır. Her iki yöntem kullanılarak da nöron sayısı hesaplanabilir. Memeliler ve kuşların MSS ve periferik sinir sistemi nöronları, gliaları ve diğer hücrelerinin sayısal hesaplamalarında sıklıkla optik disektör yöntemi kullanılmıştır (106).

#### **4.6. Stereolojik Yöntemler**

Stereoloji bilim dalı, gerçekte üç boyutlu olan herhangi bir yapının iki boyutlu görüntülerinden yola çıkarak, onların üç boyutlu özellikleri ile ilgili veriler elde edilmesini sağlar. Biyolojik yapılarla ilgili çalışmalarda eğer dokuyu elde etmek mümkün ise uygun histolojik yöntemler kullanılarak dokudan kesitler elde edilmesi, kesitlerin boyanması ve elde edilen bu kesitler üzerinde stereolojik çalışma yapılması mümkündür (16, 106).

Modern stereolojik yöntemler kullanılarak gerçek değere yakın veriler elde etmek mümkündür. Bu yöntemlerle iki boyutlu görüntüler kullanılmaktadır. Ancak iki boyutlu görüntülerden yola çıkılarak elde edilen verilerde, üçüncü boyutta hesaplamalara dahil edildiğinden çalışma sonucunda elde edilen veriler gerçek değere daha yakındır. Stereolojik yöntemlerin en önemli özelliği tarafsız ve etkin bir yöntem olmasıdır. Yöntemin uygulanması sırasında da öncelikle ön çalışma yapılması ve sistematik rastgele örnekleme (SRÖ) yapılarak kesitlerin elde edilmesi gerekmektedir (16, 106).

##### **4.6.1. Stereolojide Tarafsızlık ve Etkinlik Kavramları**

Stereoloji bir yöntemler bütünüdür. Bu yöntemlerin en önemli özelliği de tarafsız ve etkin yöntemler olmalarıdır. Tarafsızlık ve etkinlik stereolojik yöntemleri diğer yöntemlerden ayıran en önemli özelliklerdir (106). Tarafsızlık, stereolojik yöntemlerin doğru bir şekilde uygulanması ile ortaya çıkan önemli bir kavramdır. Tarafsızlık kavramının özünü, çalışmada ilgilenilen yapı ile ilgili herhangi bir ön kabul yapılmaması oluşturur. Tarafsız olarak tanımlanan bir yöntem uygulandığında, yöntemi uygulayan kişi değişse bile sonuçlar istatistiksel olarak birbirinden farklılık göstermez (107) ve tekrarlayan ölçümler sonucunda gerçek değere daha fazla yaklaşılar. Bir başka ifadeyle gerçek değerden istatistiksel anlamda sistematik bir sapma göstermeyen veriler elde edilmesini sağlayan yöntemler tarafsız yöntemler olarak ifade edilebilir (29). Stereolojideki bir diğer önemli prensip de etkinlik prensibidir. Etkinlik en az sayıda birey veya örnek kullanarak, yeterli doğrulukta ve daha az değişkenlik gösteren sonuçların nispeten kısa bir zaman diliminde elde edilmesinin sağlanmasıdır (108).

#### 4.6.2. Stereolojide Sistematik Rastgele Örnekleme

Bilimsel çalışmalarda doğru veri elde edilebilmesi için temel ve vazgeçilmez şartlardan birisi örneklemenin doğru olarak yapılmasıdır. Yapılan çalışmaya bağlı olarak, ilgilenilen yapının tamamında ölçüm yapmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu gibi şartlarda yapıdan SRÖ yaparak hesaplama yapmak en doğru olanıdır. Bu zaman ve ekonomik kayıpları da en az seviyeye indirecektir. Örneğin, sayıları milyonlarla ifade edilen beyin dokusu içerisindeki nöronların tamamını saymak yerine, tarafsız ve etkin bir biçimde sistematik ve rastgele örnekleme yaparak beyinden elde edilen kesitler üzerinde sayım yapmak çoğu zaman yeterli olacaktır (102, 109). SRÖ tarafsız ve etkin bir örnekleme modelidir. İlgilenilen yapılarda bir örnekleme yapılacağı zaman, örnekleme sonucu elde edilecek kesitlerin tüm yapıyı temsil edebilmesini sağlayan bir modeldir. Sistematik rasgele örnekleme, incelenecek yapının tamamına eşit olasılıkla incelenme şansı verilmesi temeline dayanmaktadır. Stereolojik çalışmalarda doğru sonuca ulaşma şartlarından en önemlisi, işlemlerin her aşamasında SRÖ koşuluna bağlılıktır. Burada “sistematik” sözcüğü ile örnekleminin tekrar edilen periyodu, “rastgele” sözcüğü ile ön çalışmada belirlenen periyodun tesadüfi bir biçimde seçilmesi anlatılmaktadır (29, 102, 109).

#### 4.6.3. Stereolojide Ön Çalışma

Stereolojik çalışmalarda en önemli aşamalardan birisi çalışmaya başlamadan önce, ön çalışmayla çalışma planının ortaya konmasıdır. Ön çalışma bir başka ifadeyle deneme yanılma yöntemi olarak da ifade edilebilir. Ön çalışmada birkaç hayvan üzerinde değişik sıklıkta yapılacak örneklemler istatistiksel analizlere tabi tutularak en uygun örnekleme şeması belirlenir ve bu şema daha sonra tüm çalışmalara aynen uygulanır (108). İstatistiksel analizlerin başında çalışmanın toplam hata miktarının hesaplanması gelir. Örnekleme ile yapılan bir çalışmada ölçüm yönteminde belli bir miktar hata payı olacaktır. Hata miktarı, yapılan örnekleme miktarına göre değişir. Çok fazla sayıda örnek alınan sık bir örnekleme üzerinden yapılan hesaplamalar daha düşük hata miktarına sahip olurken, daha seyrek ve az örnek alınarak yapılan çalışmalarda hata miktarı daha fazla olacaktır. Bir çalışmadaki hata miktarı, hata kat sayısı (Coefficient of Error) ile belirlenir. Genellikle 0.05 değerinin altında bir hata katsayısı (HK) stereolojik bir çalışmanın güvenilirliği için yeterli kabul edilir (109-111). Hata katsayısının 0.05

değerinin altında ya da bu değerde tutabilmek için çoğu zaman bir grupta en az 5 hayvanın olması gerekir (109).

Gerçek değere daha fazla yaklaşmak için çalışılan birey sayısının artması gerekmektedir. Fakat çok fazla sayıda bireyde çalışmak, hem stereoloji'nin "etkinlik" prensibine uymamaktadır hem de deney hayvanlarının fazla miktarda kullanılmasına neden olacaktır. Yapılan çalışmalarda hiçbir zaman hata kat sayısı "sıfır'a" indirilemez. Çünkü canlılar arasında biyolojik değişkenlik vardır. Çalışılacak gruptaki birey sayısı ne kadar arttırılırsa arttırılsın, biyolojik canlılar arasındaki yapısal değişkenlikten ve sayısal farklılıklardan kaynaklanan hesaplama hatasını belli bir sabit değer altına indirmek olanaksızdır (109).

Biyolojik değişkenliğin hata payına katkısı, çalışılan canlıya göre de değişir. Örneğin sıçan, fare ve civciv gibi deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, bireyler arasındaki biyolojik değişkenler az olduğu için, istenilen HK 5 adet hayvanın çalışmaya dâhil edilmesi ile sağlanabilir. İnsan örneklerinde aynı HK değerini elde edebilmek için ise en az 25 bireyin üzerinde çalışmak gereklidir (112). Yapılan her çalışma belli bir HK sınırı içinde gerçekleştirilecek ve bu sınırlar içinde elde edilen veriler araştırmacı için yeterli güvenlikte olacaktır (108).

#### **4.6.4. Stereolojide Boyut, Sonda ve Tanecik Kavramı**

Stereolojide iki boyutlu düzlemde çalışılacak yapıların üç boyutlu şeklinin yorumunu yapabilmek için bazı noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Gerçekte üç boyutlu olan yapıların, iki boyutlu düzlemdeki izdüşümlerinden yola çıkarak kesitlerden sonuç elde edilmeye çalışılmaktadır. Fakat sayı, uzunluk ve hacim gibi parametreleri üç boyutlu ortamda buldukları şekilde iki boyutlu ortamda gözlemek mümkün değildir. Gerçekte uzunluk bir, alan iki, hacim üç boyutlu, nokta ise boyutsuzdur. Bu boyutlara sahip yapılar iki boyutlu kesit düzlemlerinde boyut azalmasına uğrarlar. Bir başka ifade ile gerçekte uzunluk şeklinde olan yapı kesit düzleminde nokta (0 boyutlu), alan çizgi (1 boyutlu), hacim düzlem (2 boyutlu) şeklinde izlenir (16, 29, 102).

Boyut kavramıyla ilgili olan bir diğer terim ise sondadır. Sonda, ilgilenilen yapıya, elde edilmek istenen veriye bağlı olarak sorulan 'geometrik sorular' olarak tanımlanabilir. Stereolojide bir, iki ve üç boyutlu sondalar bulunmaktadır. İncelenecek yapının boyutu ve sonda boyutunun toplamının üç etmesi gerekmektedir (yapının



boyutu + sondanın boyutu = 3 boyut). Bir başka deyişle tek boyutlu uzunluk iki boyutlu düzlem sondası (1 boyut + 2 boyut = 3 boyut), iki boyutlu alan tek boyutlu çizgi sondası (2 boyut + 1 boyut = 3 boyut), üç boyutlu hacim ise boyutsuz (sıfır boyutlu) nokta sondası (3 boyut + 0 boyut = 3 boyut) ve boyutsuz tanecik sayısı üç boyutlu disektör hacim sondası (0 boyut + 3 boyut = 3 boyut) ile hesaplanmalıdır (16, 29, 102, 113).

Stereolojide sayılabilir yapılar genel olarak tanecik olarak tanımlanmaktadır (hücre, çekirdek, glomerül vs.). Örneğin hücre sayısı hesaplanan bir çalışmada hücre, böbrek glomerüllerinin sayısının hesaplamasında glomerül tanecik olarak tanımlanır (16). Türkçe olarak yayınlanan ilk stereolojik çalışmalarda ve bilimsel dökümanlarda önceden partikül terimi kullanılıyordu. Artık partikül yerine tanecik terimi kullanılmaktadır (102, 113).

#### **4.6.5. Fiziksel ve Optik Parçalama Yöntemleri**

Parçalama, ilgilenilen yapıdaki sayı, uzunluk, yüzey alanı gibi herhangi bir niceliğin tüm yapıdaki toplam değerini bulmak amacıyla kullanılır. Parçalama temel olarak, bir yapıyı küçük parçalarına ayırarak, bu parçalarda hesaplama (örneğin tanecik sayımı) yapma esasına dayanır. Aslında tek başına bir sayım yöntemi olmayıp, istatistiksel bir örnekleme biçimi ile bir ölçüm yönteminin bileşkesi olarak tarif edilebilir. Stereolojik yöntemler arasında en pratik ve basit olanıdır. Parçalama, dokuya uygulanan histolojik işlemlerden, dokunun şişme, büzüşme gibi yapısal değişimlerinden, kesit alma sırasındaki zedelenme ve hacim değişmelerinden etkilenmeyen sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bir başka ifadeyle bu değişkenler çalışma sonucunu etkilemez ve bu değişkenlerden bağımsızdır. Ayrıca, çalışılan yapı, organ ve taneciklerle ilgili hiçbir ön bilgiye veya ön kabule gereksinim yoktur (108, 114).

Parçalama yönteminin örnekleme stratejisini SRÖ oluşturur. Parçalama aslında bir örnekleme biçimi olup güvenilirliğini tamamen SRÖ sisteminin ispatlanmış güvenilirliğinden almaktadır (109). Parçalama metodunda herhangi bir taneciğin örneklenmesi (yani sayılması) ihtimali, sadece o taneciğin fiziksel varlığına bağlıdır. Görünen tüm tanecikler sayılır (114) ve aşağıdaki şekilde formüle edilir (108).

$$N_{\text{hesap}} = \sum Q \cdot x (1/f1) \cdot x (1/f2) \cdot x (1/f3) \cdot x (1/f4) \cdot x (1/f5)$$

Bu formülde N hesap, hesaplama ile bulunan toplam tanecik sayısını,  $\sum Q^-$  toplam disektör taneciği sayısını, f ise parçalama katsayısını ifade etmektedir.

Parçalama yönteminin, fiziksel parçalama (114) ve optik parçalama (115) olmak üzere iki farklı uygulanma şekli vardır. Temelde aynı mantığı içeren her iki yöntemin, uygulamada bazı farklılıkları mevcuttur (108).

**Fiziksel parçalama**, parçalamanın ilk uygulanan biçimidir. Belli bir örnekleme şeması ile elde edilen organ parçalarında, fiziksel disektör metodu aracılığıyla tanecik sayımı yapılması ve buradan toplam tanecik sayısının hesaplanması esasına dayanır (108). Mikroskopik bir çalışmada, örneğin hücre sayımı yapabilmek için, çalışılabilecek tek örnek tipi kesit adını verdiğimiz ince doku dilimidir. Bu dilimlerin kalınlıkları 2-60  $\mu\text{m}$  arasında değişebilir. Dolayısıyla, çalıştığımız yapı ne olursa olsun, tanecik sayımı yapmak için önce onu kesitler haline getirmeliyiz. Ancak, bir koyun beyrinde bulunan toplam nöron sayısını veya insan karaciğerindeki toplam hepatosit sayısını belirlemeye çalıştığımızı düşünürsek, bu denli büyük yapıların başından sonuna kadar histolojik kesitlere ayrılması zordur. Bundan dolayı, toplam tanecik sayısını hesaplamak için yapılacak şey organı daha küçük parçalara ayırmaktır. Organ öyle parçalara ayrılmalı ve bunların arasından öyle parçalar seçilmeli ki, bu parçalar hem bizim çalışmamıza izin verecek boyutlarda olmalı, hem de tüm organı mümkün olduğunca tarafsız bir şekilde temsil edebilmelidir. Bu gibi çalışmalarda organ veya yapının tüm bölümlerinin eşit ihtimallikle örneklenmesi ancak SRÖ ile sağlanabilir (108-111).

**Optik parçalama**, kısaca tüm yapıya olan oranı (parçalama oranı) bilinen örnekler üzerinde, optik disektör yöntemi ile tanecikleri örnekleme. Uygulama kolaylığı sebebiyle, en çok tercih edilen tanecik örnekleme ve sayım yöntemi optik parçalama. Fiziksel parçalamaya göre çok daha kolaydır ve daha az zaman alan metottur. Bu kolaylık, optik disektör uygulamasının sağladığı kolaylıklardan kaynaklanmaktadır. Fiziksel disektörde, iki ayrı fiziksel kesitin karşılaştırılması zorunluluğu vardır. Optik disektör yönteminde ise böyle bir zorunluluk bulunmadığından, çok daha yaygın olarak kullanılan bir metottur. Özellikle sinir sistemi ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılan optik parçalama, bazı durumlarda, fiziksel parçalamada olduğu gibi uygulanamamaktadır. Kalın kesitlerin alınamaması,

kesitlere boya nüfuzunda zorluk yaşanması ve büyük yapılarla çalışma yapılması söz konusu olduğu durumlarda, fiziksel parçalama kullanılması bir zorunluluktur (108-111).

#### 4.6.6. Fiziksel ve Optik Disektör Yöntemleri

Modern anlamda ilk defa 1984 yılında Sterio tarafından geliştirilerek yeniden tanımlanan ve nöron sayısı hesaplamalarında sıklıkla kullanılan metot disektördür. Bu yöntemle doku ya da organ içerisindeki tanecik sayısı, kesitlerin alınma yönü, sayılacak olan taneciğin büyüklüğü, doku içindeki yönelimi ve dokunun histolojik işlemler sırasında büzüşme ve genişlemesi gibi hesaplama hatalarına sebep olabilen tüm hata kaynaklarından bağımsız olarak, tarafsız bir biçimde hesaplanabilmektedir (116). Disektör bilinen bir t mesafesi ile birbirinden ayrılmış iki kesit düzleminden oluşan ve üç boyutlu bir hacimde sayı parametresinin hesaplanmasına imkân veren bir yöntemdir (113). Bu metodun temelini iki boyutlu, iki ardışık kesit düzleminin birlikte değerlendirilmesiyle oluşturulan üç boyutlu bir sorgulama aracı diye de tanımlanan üç boyutlu sonda oluşturmaktadır (102).

Disektör metodu kullanılarak yapının tamamının değerlendirilmesine gerek kalmadan, SRÖ sonucu elde edilen kesitler kullanılarak, biyolojik ortamlardaki sayısal çoklukların hesaplanmasında doğru ve tarafsız sonuçlara ulaşılabilirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (113, 117). Disektör yönteminin optik ve fiziksel disektör olmak üzere iki tipi vardır.

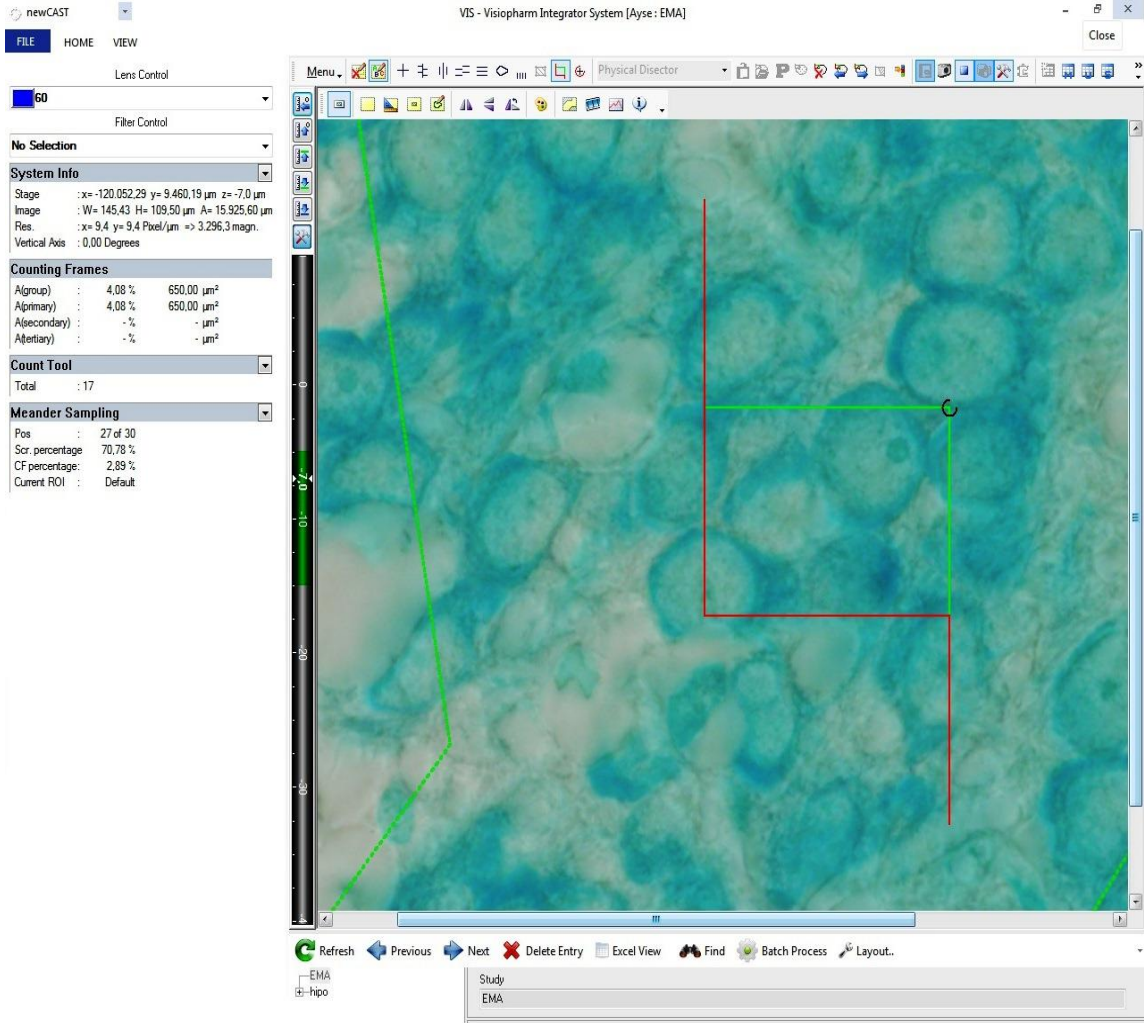
**Fiziksel disektör**, tanecik sayımı için kullanılan temel stereolojik yöntemlerden birisidir (116). Aralarında belli bir mesafe olan iki ardışık kesitin fiziksel olarak karşılaştırılmasını içerir. Bu kesitlerden birisi “örnek” diğeri “gözlem” kesit olarak adlandırılır. Kesitler üzerinde yapılacak sayımlarda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta birinde gözüken ancak diğerde gözükmeyen taneciklerin sayılmasıdır. Diğeri bir husus ise kesitler alınırken “SRÖ” ile kesitlerin alınmasıdır (113). Fiziksel disektör yönteminin temel mantığı, sayılmak istenen taneciklerin “uçlarını” saymak olarak özetlenebilir. Taneciklerin herhangi bir yöndeki uçları sayıldığında, bu sayım, tanecik sayısına eşit olacaktır (113).

**Optik disektör** ise sanal olarak mikroskop altında oluşturulmuş üç boyutlu sayım kutucuklarında uygulanır. Üç boyutlu sanal sayım kutucukları, tarafsız sayım çerçevesinin üç boyutlu eşdeğeri olarak da düşünülebilir. Tarafsız sayım çerçevesi,

sanal olarak doku kesiti içerisinde iletir ve üç boyutlu sanal bir optik disektör sondası oluşturularak sayım gerçekleştirilir. Bu sonda ile yapılacak sayımın kuralları ise iki boyutlu tarafsız sayım çerçevesinin sayım kurallarının, üç boyuta aktarılmış halidir (29, 113).

#### **4.6.7. Tarafsız Sayım Çerçevesi**

Tanecik hesaplamaları ile ilgilenen birçok araştırmacı, mikroskop görüntüsündeki tanecikleri tek tek sayma yerine örnekleme yapmak ve belli bir alan içerisindeki tanecikleri sayma yoluna gitmişlerdir. Değişik çalışmalar incelendiğinde araştırmacılar alan sınırlamasında kare, dikdörtgen, daire veya üçgen gibi geometrik şekilleri tercih ettikleri dikkati çekmektedir. Ancak bu şekilde yapılan çalışmalarda bir kez sayılan taneciğin tekrar sayılabileceği ya da sayım sırasında sistematik bir hata ve taraflılık olabileceği dikkati çekmektedir. Tanecik sayısının tarafsız bir şekilde hesaplanabilmesi için sayım çerçevesinin özelliği ve sayım sırasında uygulanan prensipler oldukça önemlidir. Sayım çerçeveleri arasında bilinen en tarafsız kurallara sahip olanı, tarafsız sayım çerçevesi olarak tanımlanan çerçevedir (118). Gundersen tarafından 1977 yılında tanımlanan tarafsız sayım çerçevesi, komşu iki kenarı serbest kenar, diğer komşu iki kenarı yasak kenar olan ve yasak kenarların uzantılarının sonsuza doğru uzandığı bir dörtgen veya karedir (113, 118) (Şekil 3).



**Şekil 3.** Tarafsız sayım çerçevesi

Tarafsız sayım çerçevesinde bir taneciğin sayım sırasında yalnızca bir defa sayılabilmesi için iki boyutlu kesit düzleminde uygulanan bir takım sayım kuralları vardır. Tarafsız sayım çerçevesi kuralları şöyle özetlenebilir (113, 118).

1. İzdüşümleri tamamen sayım çerçevesi içerisinde kalan tanecikler sayıma dâhil edilir.
2. Çerçevenin yasak kenarları olarak tanımlanan kenarlar ile kesişen izdüşümler sayılmaz (kırmızı çizgiler).
3. Serbest kenar ile temas eden tanecik izdüşümleri sayıma dahil edilir (yeşil çizgiler).

4. Çerçevenin yasak kenarlarının uzantıları ile herhangi bir şekilde kesişen izdüşümler, izdüşümün tamamına yakını sayım çerçevesinin içinde olsa bile sayıma dahil edilmezler (kırmızı çizgilerin uzantıları) (Şekil 3).

## **5. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **5.1. Deneysel Çalışma Süreci**

#### **5.1.1. Etik Kurul Onayı ve Deneysel Hayvanların Temini**

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ), Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alınarak başlandı (Tarih: 22.01.2014, Sayı:17522305/40). Çalışmada üç haftalık, Sprague Dawley türü, 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi.

#### **5.1.2. Sıçanların Çalışma Süresince Bakımı ve Laboratuvar Şartları**

Çalışma süresince sıçanların bakımı, beslenme ve barınması sıçanların çevre stresi, uyum, çevre ve ortam değişikliği problemleri yaşamaması için KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan sıçan takip odalarında yapıldı. Hayvan bakımı ve uygun fiziki ortamın sağlanması için KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezinde çalışan veteriner ve teknikerlerden yardım alındı.

Sıçanların barındırıldığı odanın ısısı ortalama  $22 \pm 2$  °C, nisbi nemi  $\%50 \pm 5$  olacak şekilde ayarlandı. Isı oda termometresi ile sürekli olarak kontrol edildi. Işık 12 saat açık, 12 saat kapalı olacak şekilde otomatik ayarlandı. Sıçanların beslenmesinde standart sıçan yemi (Bayramoğlu Yem ve Un Sanayi Tic. A.Ş., Erzurum, Turkey) kullanıldı ve su ihtiyaçlarını gidermek için musluk suyu kullanıldı. Çalışmada sıçanların barındırılması amacıyla standart Tip III sıçan kafesleri kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı ve aynı gruptaki hayvanlar (n=8) bir kafeste barındırıldı. Sıçanların bulunduğu ortamın temiz olması için kafeslerin altlarına talaş serildi (Resim 2 A). Çalışma süresince tüm deney hayvanları aynı odada takip edildi (Resim 2 B).



**Resim 2.** Deney hayvanlarının barınmasında kullanılan Tip III kafesler (A), sıçanların bulunduğu alan (B)

### 5.1.3. Grupların Özellikleri ve Çalışma Süresince Takibi

Çalışmaya üç haftalık (21 günlük), Sprague Dawley türü erkek sıçanlar ile başlandı. Çalışmada toplam 24 sıçan kullanıldı. Her biri sekiz hayvandan oluşan üç grup (sham, kontrol ve EMA grubu) oluşturuldu. Çalışma grupları, aynı anda doğan ve 21. gününü dolduran erkek sıçanlardan rastgele olarak seçildi. Oluşturulan grupların özellikleri:



**1. Grup:** Kontrol grubu sıçanlar (n=8): Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir uygulama yapılmayıp çalışma süresince kendi kafeslerinde serbestçe beslenmeleri sağlandı.

**2. Grup:** Sham grubu sıçanlar (n=8): Bu grup sıçanlar 25 gün boyunca her gün aynı saatte (10.00-11.00), bir saat süreyle EMA fanusu içine alındı ancak herhangi bir etkiye maruz bırakılmadı.

**3. Grup:** EMA grubu sıçanlar (n=8): Bu gruptaki sıçanlar ise 25 gün boyunca her gün aynı saatte (11.00-12.00) EMA fanusu içinde, bir saat süreyle 900 MHz' lik EMA etkisine maruz bırakıldı.

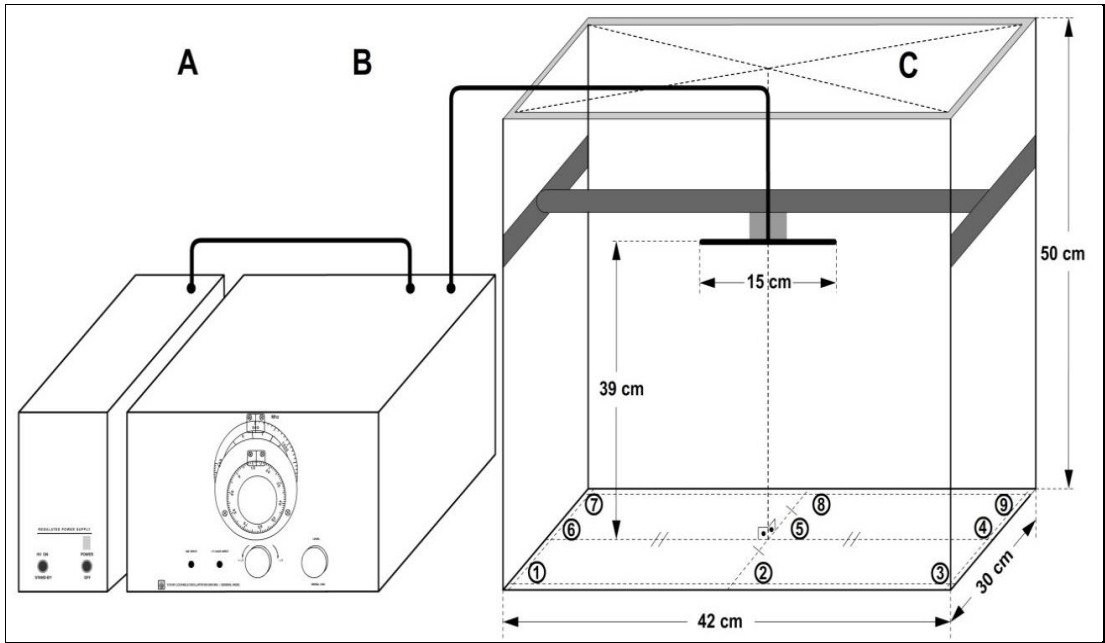
Çalışmanın deney aşaması ve dokuların elde edilmesi işlemlerinin tümü KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde özel olarak hazırlanmış EMA odası, hayvan takip ve cerrahi müdahale odalarında gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce gruptaki sıçanların tamamı tartıldı ve hayvanların sırtları Bouin solüsyonu ile boyanarak numaralandırıldı. Hayvanlar deney süresince beş günde bir (toplam yedi kez) tartıldı ve kaydedildi. Hayvanlara yapılan uygulamalar her gün aynı saatler arasında (saat 10.00-11.00 ve 11.00-12.00 arasında) yapıldı. Deney süresinin bitiminde (25 gün sonunda) davranış testlerine başlandı.

#### **5.1.4. Deney Düzenegi ve EMA'nın Oluşturulması**

Çalışmamızda daha önce KTÜ Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve Elektrik ve Elektronik Mühendisliği birlikte çalışarak planlanıp yapılan ve Anabilim Dalımız tarafından önceki çalışmalarda kullanılan EMA düzenegi kullanıldı. Bu düzenek yine KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde özel olarak hazırlanmış EMA odası olarak adlandırdığımız odaya kuruldu. Deney süresince bu oda sadece çalışmamıza tahsis edildi ve başka herhangi bir işlem için kullanılmadı.

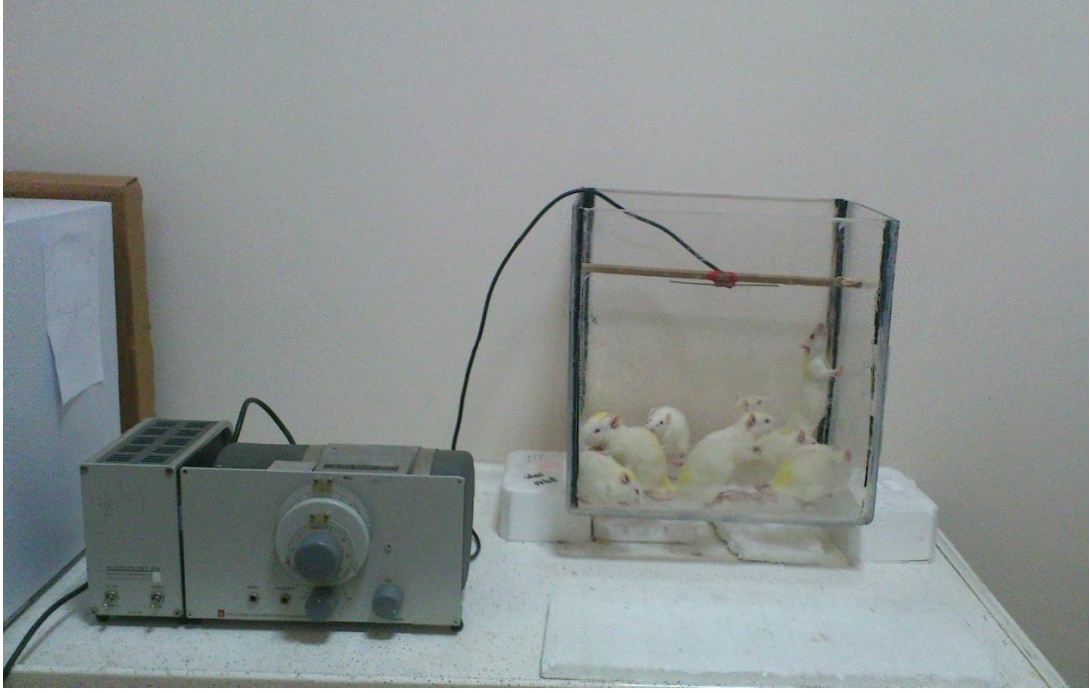
Sıçanlara EMA uygulaması yapmak için, pleksiglasdan yapılmış ve EMA fanusu olarak adlandırılan bir fanus (boyutları 30 cm X 42 cm x 50 cm) kullanıldı. Fanus sıçanların serbestçe hareket edebilecekleri taban alanı büyüklüğüne (126 cm taban alanı) sahiptir (Şekil 4). Fanus içerisinde 900 MHz'lik EMA oluşturulması için çıkış gücü yaklaşık 300 mW ve frekansı 900 MHz'e ayarlı yüksek hızlı frekans elde edilebilen bir osilatör (1218-BV, Lockable Oscillator, 900-2000 MHz, General Radio Company,

Concord, Mas-sachusetts, USA, Serial No. 1483) kullanıldı. Osilatörün hem çalışması hem de sürekli enerji ihtiyacının karşılanması için kesintisiz sabit güç kaynağı (1267-B Regulated Power Supply, General Radio Company, Concord Massachusetts, USA, Serial No. 903) kullanıldı. Osilatörün çıkışı eş eksenli bir kablo yardımıyla 15 cm uzunluğunda ve 1 mm çapa sahip bakır bir çubuktan yapılmış yarım-dalga dipol antenine bağlandı. Anten, fanusun üst açık yüzeyinden yaklaşık 11 cm içeriye, orta bölgesine, fanusun sağ ve sol kenarları arasına sabitlenmiş bir çubuk üzerine yerleştirildi (Şekil 4).



**Şekil 4.** Elektromanyetik alan düzeniğinin şematik çizimi (A) Güç kaynağı, (B) Osilatör, (C) Pleksiglas Fanus. Resimde ossilatör ile anten arasındaki kablo, antenin yerleşimi, EMA fanusunun ölçüleri ve fanusun tabanında EMA ölçüm noktaları da görülmektedir. Resimde EMA düzeniğinin birebir çizimi yapılmıştır (9)

Elektromanyetik alan grubu sıçanlar bu fanus içerisine konarak her gün aynı saatlerde, bir saat süreyle 900 MHz'lik EMA'a maruz bırakıldı. Sham grubu sıçanlar ise aynı fanus içerisine her gün aynı saatte konuldu, fakat EMA uygulaması yapılmadı (Resim 3).



**Resim 3.** Hayvanlar fanus içinde EMA düzeneği

Sıçanların bulunduğu fanusun alt yüzeyinde sıçanlar fanus içindeyken ve fanus boşken elektrik alan şiddeti ölçüldü. Ölçümler 100 Kiloherz (kHz)-2.5 GHz ölçme aralığına sahip geniş bantlı bir alan ölçer cihazıyla (C.A 43 Isotropic Electrical Field Intensity Meter, Chauvin Arnoux Group, Paris, France) yapıldı (Resim 4). Deney öncesi fanusun belirli noktaları, ölçüm noktası olarak belirlendi (Bkz. Şekil 4). EMA uygulaması sırasında ve x-y düzlemindeki konumları Tablo 2’de verilmiştir. Ölçüm noktaları dışındaki ara değerler enterpolasyon yapılarak belirlendi.



**Resim 4.** Çalışmada kullanılan EMA şiddeti ölçüm cihazı

**Tablo 2.** EMA uygulaması sırasındaki ve grafikte x-y düzlemindeki konumlar

EMA uygulama sırasındaki konumlar			Grafikte x-y düzlemindeki konumlar		
7	8	9	5	6	2
6	5	4	9	1	7
1	2	3	4	8	3

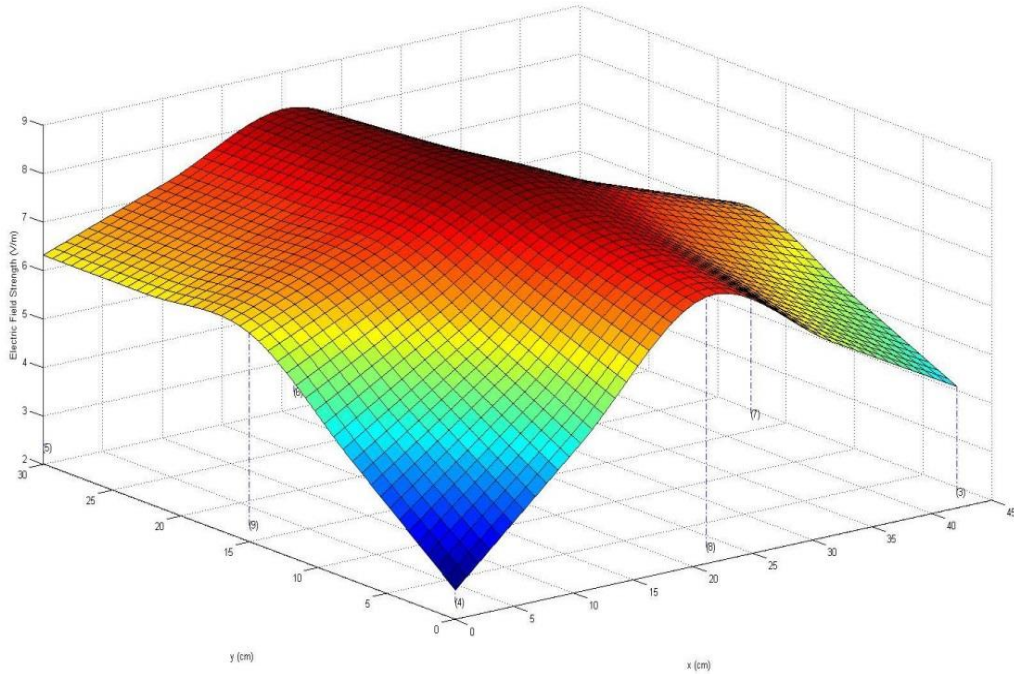
Elektromanyetik alan uygulaması sırasında fanus doluyken ve boşken fanusun altından ve fanusun içinden alan ölçüm cihazıyla ölçümler yapıp kaydedildi. Yapılan bu ölçümler hayvanların kafes içinde bulunduğu ve bulunmadığı zamanda ki elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımını gösterirken aynı zamanda uygulama sırasında herhangi bir elektrik alan şiddetinde kesilme, azalma ya da artma gibi sorunlarda önlenmiş oldu.

Fanus boşken ve dolu iken, fanusun içinden ve altından belirlenen konumlardaki her gün yapılan ölçüm sonuçlarının ortalamaları Tablo 3’de verilmiştir.

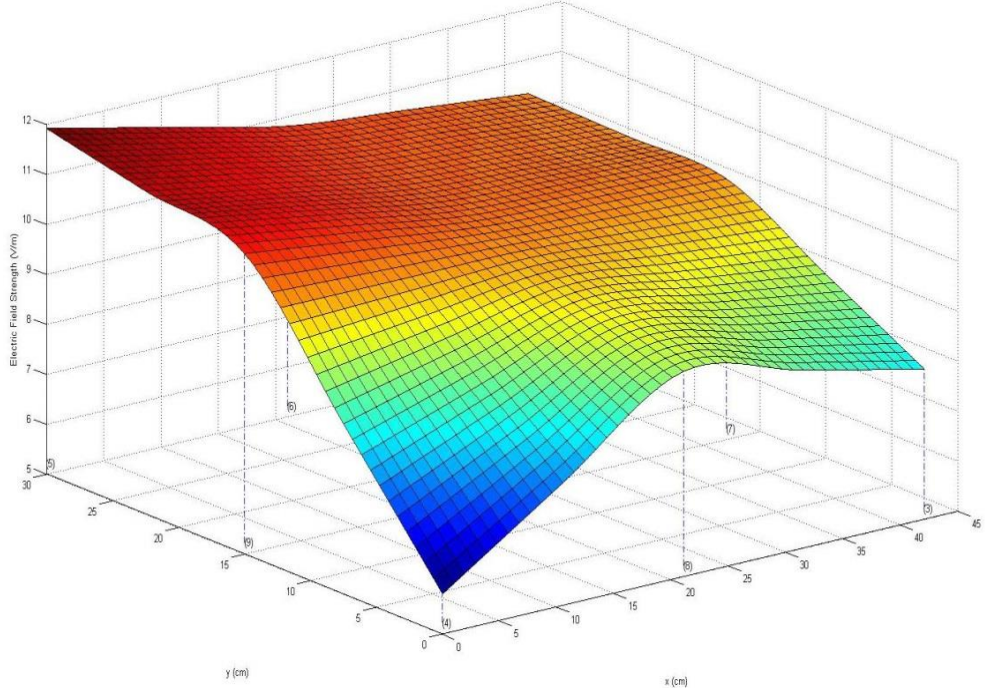
**Tablo 3.** Fanus boşken ve dolu iken, fanusun içinden ve altından belirlenen konumlarda her gün yapılan ölçüm sonuçlarının ortalamaları

Ölçüm noktaları	Tüm günlerin ortalama elektrik alan değerleri (V/m)			
	Fanus boş		Fanus dolu	
	Fanusun içi	Fanusun altı	Fanusun içi	Fanusun altı
1	5.9	2.6	10.6	3
2	9.1	7.5	8.3	7.2
3	8	4.5	8.1	4.2
4	10.2	6.6	5.1	4.4
5	10.4	8.4	10.5	6.4
6	11	6.3	8.9	5.1
7	11.9	6.3	8.5	5.5
8	10.8	8.2	9.2	6.5
9	10.3	4.9	9.8	3.8
<b>Ortalama</b>	9.7	6.1	8.8	5.1

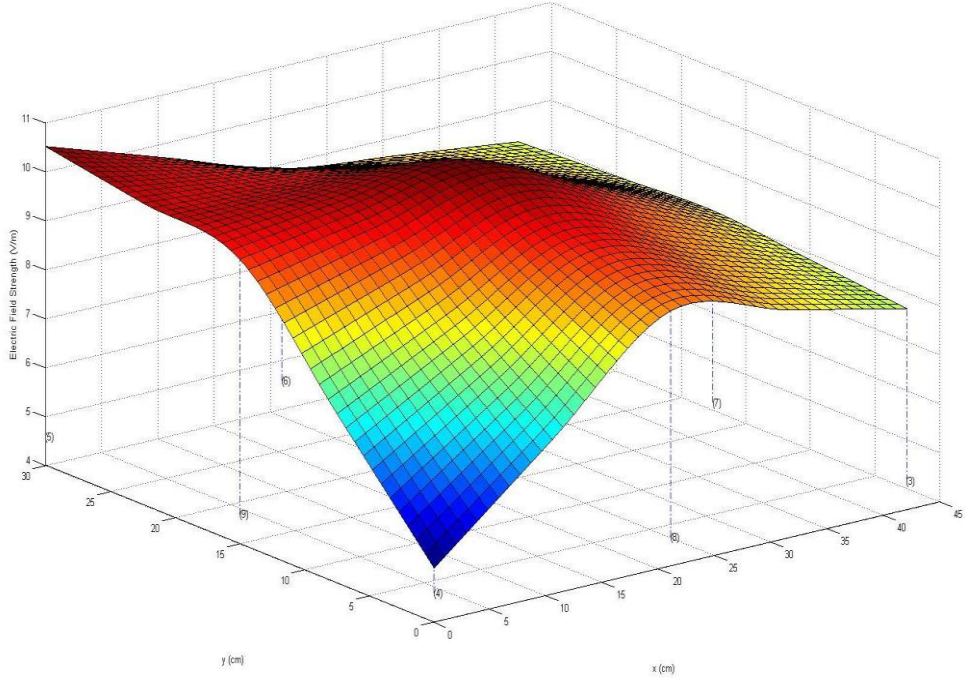
Elde edilen bu ölçümlere göre elektrik alan şiddetinin dağılımı Şekil 5-9'da verilmiştir.



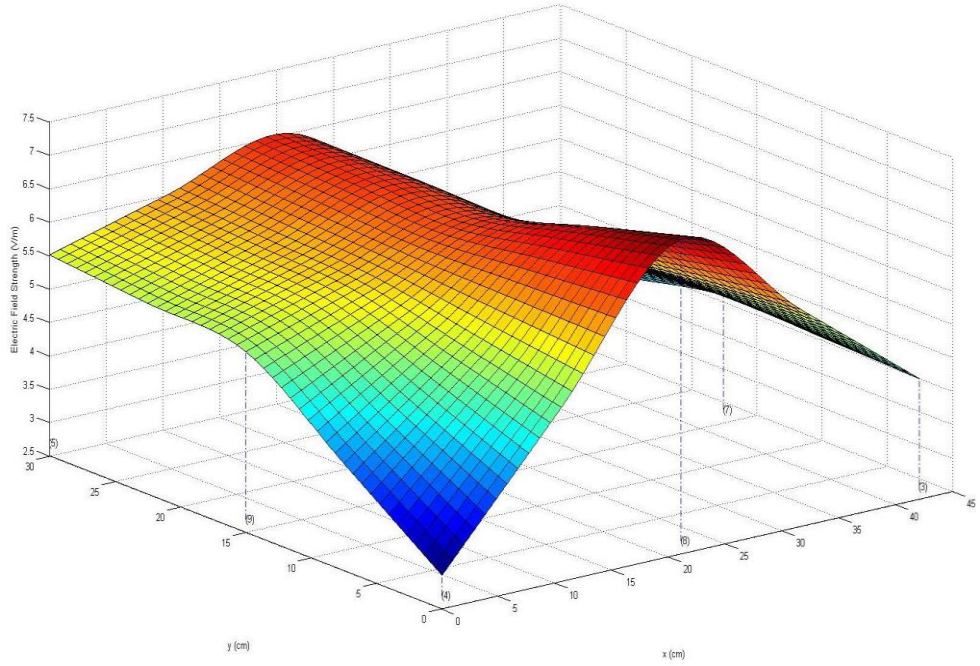
**Şekil 5.** Fanus boş iken, fanusun altından ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı



**Şekil 6.** Fanus boş iken fanusun içinden ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı



**Şekil 7.** Fanus dolu iken fanusun içinden ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı



**Şekil 8.** Fanus dolu iken fanusun altından ölçülen elektrik alan şiddetinin x-y düzlemindeki dağılımı

Tüm bu veriler ışığında SAR, elektrik alan şiddeti ve güç yoğunluğu hesaplandı (The RadHaz SAR Equivalency Calculator Version 1.0, Richard Tell Associates, Inc.). Uygulama süresi 25 gün olduğu için, hayvanların kilo artışları göz önünde bulundurularak hesaplamalar yapıldı (Tablo 4). Bu sonuçlara göre fanus içinde bulunan sıçanlar 25 günlük ortalama 8.8 V/m'lik elektrik alan şiddetine ve  $0.21 \text{ W/m}^2$  'lik güç yoğunluğuna maruz bırakılmışlardır. Türkiye'de 900 MHz frekans kontrolsüz etkilenme sınırı, tek bir cihazdaki elektrik alan şiddeti 10.23 V/m ve güç yoğunluğu  $0.28 \text{ W/m}^2$  olarak ifade edilmiştir (75). Çalışma değerlerimiz Türkiye için bildirilen sınır değerlere yakın değerlerdir.

**Tablo 4.** 900 MHz EMA uygulama sonucu elde edilen elektrik alan şiddeti, güç yoğunluğu ve SAR değerleri

Tüm gövde 25 günlük ortalama	Elektrik alan şiddeti (V/m)	Güç yoğunluğu ( $\text{W/m}^2$ )	SAR (W/kg)
Küçük sıçanlar	8.8	0.21	0.022
Orta sıçanlar	8.8	0.21	0.01
Büyük sıçanlar	8.8	0.21	0.0075

Elektromanyetik alan fanusunun sıcaklık ve nem oranları her gün (25 gün boyunca), sham ve EMA uygulaması yapılırken, EMA uygulaması sırasında (EMA grubu için) ve EMA uygulaması yapılmadan hayvanlar fanus içindeyken (sham grubu için), YCOM KMN-303 model dijital termometre (YuYau Shuanghe Electron Instrument Co., Ltd. Zhejiang-China ) yardımıyla ölçülerek kaydedildi. EMA uygulaması sırasında, 25 günün ortalama sıcaklığı 21.7 °C, ortalama nemi ise 39.9 gr/m<sup>3</sup> olarak tespit edildi. Sham uygulaması sırasında ise 25 günün ortalama sıcaklığı 21.4 °C ortalama nemi ise 39.5 gr/m<sup>3</sup> olarak tespit edildi.

### **5.1.5. Davranış Deneyleri**

Davranış testlerinin tamamı KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji ve Deneysel Epilepsi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Sıçanların öğrenme ve hatırlama için pasif sakınma testi (119), lokomotor aktivitelerini ve anksiyetesini ölçmek için açık alan testi (120), öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesi için sekiz kollu ışımsal labirent testi (121, 122), kısa süreli mekânsal tanımaya ilişkin hafıza performansını ölçmek için Y-maze testi (123) ve motor foksasyonları için rotarod testi (124) uygulandı. Davranış testlerine 25 günlük EMA uygulaması bittikten sonra başlandı ve 5 günde tamamlandı. Davranış testleri uygulaması boyunca hayvanların kilo takibi her gün yapıldı. Tüm davranış testlerinin uygulanması sırasında, her hayvan değişiminde, koku ipuçlarını yok etmek için test düzenekleri %20 alkolle temizlendi.

#### **5.1.5.1. Pasif Sakınma Testi**

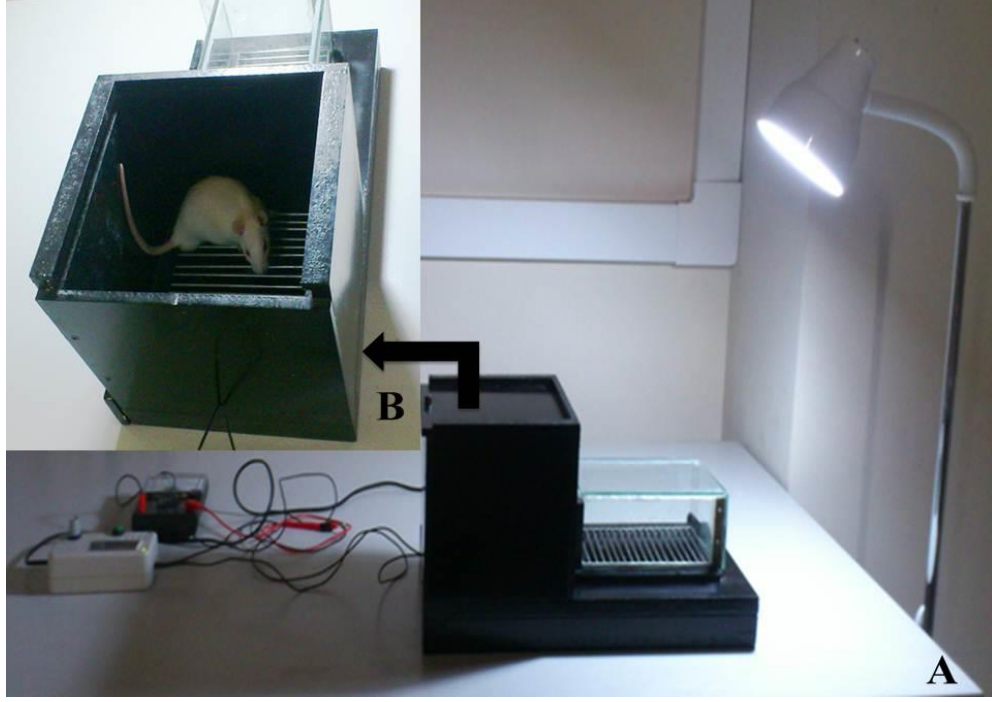
Pasif sakınma düzeneği, karanlık ve aydınlık alan olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Aydınlık bölüm 20 x 10 x 10 cm (en x boy x yükseklik) ebatlarında, karanlık bölüm 20 x 20 x 20 cm (en x boy x yükseklik) ebatlarındadır. İki bölüm arasında bir sürgülü kapak 5 x 7 cm (en x boy) bulunmaktadır. Aydınlık alan saydam bir malzemeden yapılmıştır ve test düzeneğinin zeminden 60 cm yukarıya yerleştirilen 60 W bir ışık kaynağıyla aydınlatılmıştır. Karanlık alan siyaha boyanmış ahşap malzemeden oluşan, zemininden 2 cm yükseklikte ve 3 mm çapında paslanmaz çelikten yapılmış bir ızgara bulunmaktadır. Bu ızgaraya 1.5 mA akım verebilen elektroşok cihazıyla bağlantı sağlanmıştır (Resim 5).



Pasif sakınma testinde, sıçanlara elektroşok uygulanarak korku hissi uyandırıp, öğrenmeleri ve öğrendiklerini hatırlamaları hedeflenmiştir. Bunların test edilebilmesi için uygulama iki günde yapılmıştır.

Birinci gün; pasif sakınma davranışlarının kazanılması (öğrenme denemesi) ve deneme latentleri ölçülmesi sağlandı. Düzeneğin karanlık alanı kapalıyken aydınlık alanına sıçan yerleştirildikten 5 sn sonra karanlık alanın sürgülü kapağı açıldı. Sıçanların karanlık alana girmeleri beklendi ve içeri girme süreleri kaydedildi. Sıçanlar karanlık alana girdiklerinde sürgülü kapak kapatıldı ve 1.5 mA, 1.5 sn elektroşok verildi ve 10 sn beklendi. Sıçanlar karanlık alandan alınarak tekrar aydınlık alana yerleştirildi ve karanlık alanın sürgülü kapısı açıldı. Sıçanların karanlık alana geçmeleri için 120 sn beklendi, geçmeyenler başarılı sayılırken geçenlere uygulama tekrarlandı ve giriş süreleri kaydedildi. Üç kez aydınlık alana alınan ve karanlık alana geçen sıçanlar öğrenemiyor kabul edilip testten çıkarıldı.

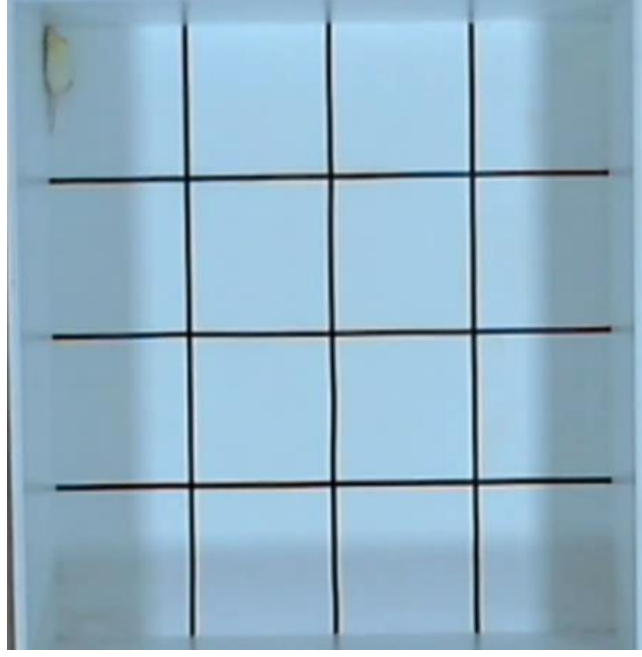
İkinci gün: ilk uygulamadan 24 saat sonra hatırlama testi yapıldı. Aynı düzenekte aydınlık alana sıçanlar yerleştirildi. Karanlık alanın sürgülü kapısı açıldı. Aydınlık alandan karanlık alana geçiş süreleri (sakınma latensi) kaydedildi. 300 sn karanlık alana girmeyen sıçanlar için test sonlandırılarak, sakınma latensi 300 sn olarak kaydedildi. Daha erken girenler içinde giriş süreleri sakınma latensi olarak kaydedildi.



**Resim 5.** (A) Pasif sakınma deney düzeneği, (B) karanlık alanın iç görüntüsü

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

Açık alan düzeneği, beyaz renkli ahşaptan yapılmış, zemini 16 eşit kareye bölünmüş, üstü açık, ebatları 100 x 100 x 30 cm (en x boy x yükseklik) olacak şekilde planlanmıştır (Resim 6). Sıçanlar düzeneğe daha önce belirlenen bir köşeden bırakılarak, 10 dakika (dk) süreyle gözlemlendi. Her bir hayvanın motor aktivitesini değerlendirmek için, yer değiştirdiği kare sayısı ve şahlanma (iki ayağının üzerine kalkarak etrafı araştırma davranışı) sayısı kaydedildi. Sıçanların anksiyetesinin değerlendirilmesi için, defekasyon sayısı kaydedildi. Tüm veriler kamerayla kaydedildi.



**Resim 6.** Açık alan deney düzeneğinin üstten görünümü

#### **5.1.5.3. Sekiz Kollu Işımsal (Radyal) Labirent Testi**

Sekiz kollu ışımsal labirent düzeneği, yerden 50 cm yüksekliğindedir. Düzenek 50 x 12 x 24 cm (uzunluk x genişlik x yükseklik) ölçülerinde, aynı boyutlarda sekiz koldan ve bu kolların birleştiği 40 cm çapında merkezi bir alandan oluşmaktadır. Test düzeneği ahşaptan yapılmıştır. Kolların her birinin başında sürgülü bir kapak, sonunda ise yem konulan bir hazne vardır (Resim 7). Deneye başlamadan önce, sıçanların çevresini tanıyabilmesini kolaylaştırmak için etrafa ipuçları yerleştirildi. Deney habitüasyon, deneme ve test olmak üzere üç aşamada ve üç günlük sürede gerçekleştirildi.

Habitüasyon aşaması (adaptasyon); bu aşamada sıçanların düzeneği tanımaları ve alışmaları amaçlanmıştır. Daha önceden bir başlangıç noktası belirlendi ve hayvanlar test boyunca aynı noktadan düzeneğe konuldu. Aynı anda iki hayvan, 10 dk'lık bir süre içinde düzeneğe bırakıldı. Bu sürede labirent içerisinde ve tüm kollarda sıçanların serbestçe dolaşmaları sağlandı. Bu aşamadan sonra sıçanlar 24 saat aç bırakıldı.

Deneme aşaması (öğrenme); 24 saat sonra bu aşamaya başlandı. Düzenekteki bir kol hariç diğer tüm kollar kapatıldı. Açık olan kola yem konuldu ve sıçanlar tek tek düzeneğe alındı. 5 dk süreyle sıçan düzenekte bırakıldı ve yem konulan kolu öğrenmeleri amaçlandı. Daha sonra yem verilmeden sıçanlar tekrar kafeslerine alındı.

Test aşaması (hafıza); deneme aşamasından 24 saat sonra test aşamasında tüm kollar açık tutuldu. İkinci gün (deneme aşamasında) yem konulan kola yine yem bırakıldı. Diğer kollara yem bırakılmadı. Sıçanlar daha önce belirlenen aynı yerden düzeneğe bırakıldı. 300 sn içerisinde sıçanın yemi bulması için beklenildi. Yemin olduğu kolu bulamayan hayvanlar öğrenemedi kabul edilip testleri sonlandırıldı. 300 sn'den önce yemin olduğu kola giren hayvanların, yem olan kola girme süreleri ve yem olmayan kollara girme sayıları (hata sayıları) kaydedildi. Tüm veriler kameraya kaydedildi.



**Resim 7.** Sekiz kollu ışınsal labirent düzeneği

#### **5.1.5.4. Y-Labirent (Y-Maze) Testi**

Y-Labirent test düzeneği, sekiz kollu ışınsal labirent düzeneğinin değiştirilmesiyle hazırlandı. Y-Labirent test düzeneği, yerden 50 cm yüksekliğindedir. Düzenek 50 x 12 x 24 cm (uzunluk x genişlik x yükseklik) ölçülerinde, aynı boyutlarda Y şeklinden oluşan üç koldan oluşmaktadır (Resim 8). Test düzeneği ahşaptan yapıldı ve siyaha boyandı. Kolların her birinin başında sürgülü bir kapak bulunmaktadır. Kısa süreli mekânsal tanımayla ilişkin hafıza performansı, Y-maze testinde spontan olarak birbirini ardışık izleyen davranış kayıtları kullanılarak değerlendirildi.

Bu kollar A, B, C şeklinde adlandırıldı. Daha önce belirlenen bir noktadan, hayvanlar aynı yöne doğru bakacak şekilde düzeneğe bırakıldı. Sekiz dk boyunca düzenekte müdahale yapılmaksızın sıçanların dolaşmalarına izin verildi. Kollarda sıçanları yönlendirebilecek yem, engel veya herhangi bir işaret bırakılmadı. Sıçanların kollara giriş sayısı, üçlü yapma sayısı ve kombinasyonları tespit edilip kayıt edildi. Sıçanların tüm beden ve kuyruğu dahil içeriye girdiği zaman kola girmiş olarak kabul edildi. Tüm veriler kamerayla kaydedildi.



**Resim 8.** Y-Labirent düzeneği

#### **5.1.5.5. Rotarod Testi**

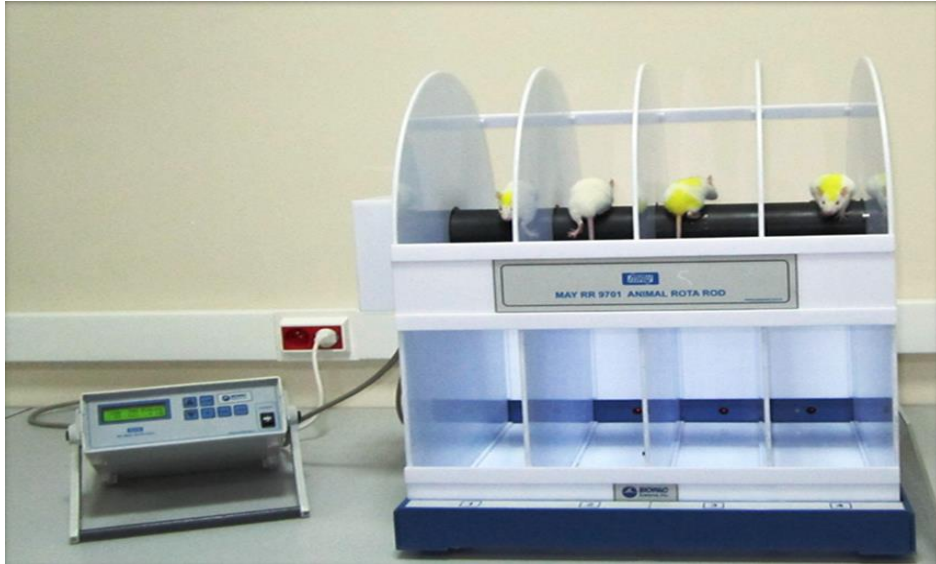
Rotarod testi, 7.2 mil kalınlığında rotarod kullanılarak (Biopac, May RR 9701 Animal Rota Rod, India) gerçekleştirildi. Kullanılan cihaz, dört bölmeden oluşmaktadır. Her bir bölmede bir dönen çember bulunmaktadır ve büyüklüğü bir sıçan dönecek şekilde ayarlanmıştır. Dönen çemberin hemen altında kapaklı bölmeler bulunmaktadır. Bu bölmeler, sıçanın düşmesi halinde kızılötesi ışınlar sayesinde sıçanı algılayıp duran ve döner çemberde geçirilen süre, hız ve hangi hayvan olduğunu kayıt altına alan bir sisteme bağlıdır. Bu algılama sisteminde bir hayvan düştüğünde sadece o bölmedeki dönen çemberi durdurur ve kayıt altına alırken dönen diğer çemberleri etkilemez ve

sistem çalışmaya devam eder. Bu özelliğinden dolayı aynı anda dört hayvan test edilebilmektedir (Resim 9).

Rotarod testi denge, performans, koordineli hareketler, direnme gücü gibi motor aktiviteleri ölçmek için kullanıldı. Bu test iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada hayvanların sistemi öğrenmesi hedeflenirken, ikinci aşamada direnme gücü test edilmiştir.

Birinci aşama (öğrenme); hayvanlar en düşük hızda, 5 revolutions per minute (rpm), çubuğun üzerine konuldu. Dönen çubuğun üzerinde kafa dik, dönme yönünde çubuğun üzerinde kalana kadar eğitime devam edildi.

İkinci aşama (test aşaması); düzeneğe alışan sıçanlar aynı anda çubuk üzerine yerleştirildi en düşük hızdan test başlatıldı. Her hayvan için 300 sn en yüksek sınır kabul edilip, eğer hayvan pes etmezse işlem sonlandırıldı. 300 sn'den daha erken pes eden hayvanların, dayanma süreleri kayıt edildi. Uygulanan tüm hızların aralarında hayvanlar 5 dk dinlendirilerek, stres ve yorgunlukları giderildi. Bu işlemler ardışık olarak 5, 10, 15, 20, 25, 30 rpm hızlarında test edildi.

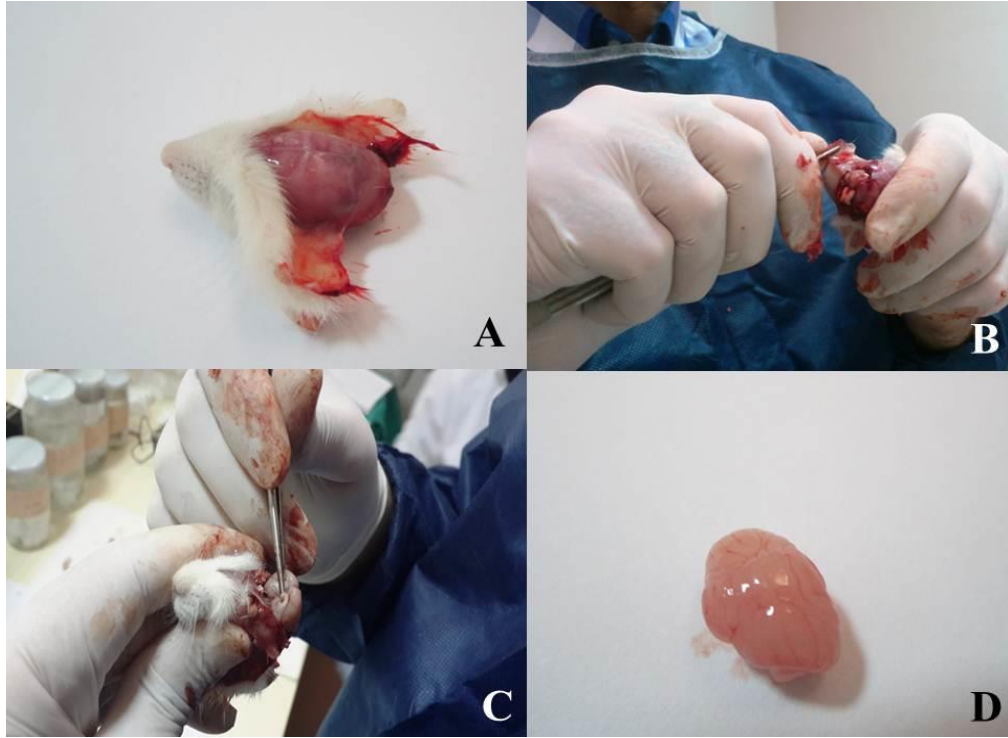


**Resim 9.** Rotarod deney düzeneği

## 5.2. Histolojik İşlemler

### 5.2.1. Dokuların Elde Edilmesi

Davranış deneyleri bittikten sonra (deney başlangıcından 30 gün sonra) 24 adet erkek sıçan servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Daha sonra makas yardımıyla, kafanın üst kısmının her iki yanından girilerek kafatası kemikleri kesilerek çıkarıldı. Beyin dokusunun (beyincik, beyin sapı ve beyin) tamamı duramaterden ayrılarak çıkarıldı (Resim 10). Beyin, etrafındaki diğer dokulardan izole edilerek tartıldı ve veriler not edildi. Beynin sağ ve sol yarım küreleri birbirinden ayrılarak, sol beyin daha önce hazırlanan %10'luk formaldehit solüsyonu içerisine konuldu. Sağ beyin yarım küresinin hipokampus bölgesi çıkarıldı ve eppendorf tüplerine konuldu ve - 80 derecede muhafaza edildi. Biyokimyasal analizler için alınan tüm doku numuneleri için KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndaki soğutucular kullanıldı. Beyin dokularının çıkarılma işlemlerinin tamamı KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezinde bu amaçlar için düzelenmiş hayvan takip ve cerrahi müdahale odalarında gerçekleştirildi.



**Resim 10.** Beyin dokusunun çıkartılması (A, B, C). Beyin dokusunun makroskopik görünümü (D)

### 5.2.2. Doku Takibi

Dokuların takip işlemleri KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında, kesit alma ve boya işlemleri Danimarka'nın Aarhus kentindeki Aarhus Üniversitesi Stereoloji ve Elektron Mikroskopu Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi (Resim 11).



**Resim 11.** Aarhus Üniversitesi Stereoloji ve Elektron Mikroskopu Araştırma Laboratuvarının genel görünümü (A), kesitlerin alınması (B, C), boyalı kesitler (D)

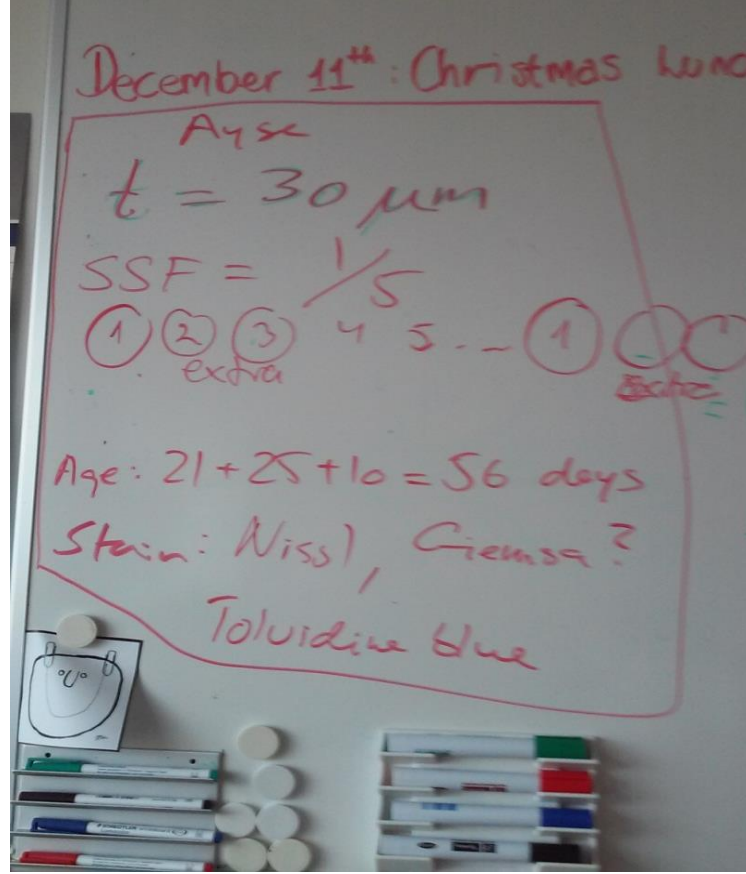
Beyin dokuları çıkarıldıktan hemen sonra %10'luk formaldehit içerisinde alındı ve 10 gün bekletilerek tespit edildi. Tespit edilen beyin dokular aşağıda verilen sıralama ve sürelerle uyularak akarsuda bir gece bekletildikten sonra dereceli alkol serilerinden ve ksilenden geçirilerek parafin bloklara gömüldü.



1. Akar suda yıkama..... 1 gece
2. %70'lik alkol..... 1 gün
3. %80'lik alkol ..... 1 gün
4. %90'lık alkol ..... 1 gün
5. %96'lık alkol ..... 2x1 saat
6. %100'lük alkol ..... 2x1 saat
7. Ksilan ..... 2x30 dk
8. Ksilenden alınan dokular daha önce eritilmiş parafin içine konarak oda sıcaklığında bir gün bekletildi.
9. Bir sonraki akşam 40 °C etüve kondu ve 1 gece bekletildi
10. Sabah 60 °C'deki etüv içerisindeki parafinde 2 saat bekletildi.
11. Parafin bloklara gömüldü

### 5.2.3. Kesitlerin Alınması

Stereolojik çalışmalarda kesit kalınlığının ve kesit örnekleme oranının esas çalışmaya başlamadan önce belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmaya başlamadan önce, kullandığımız hayvanların yaşı, kilosu ve beyin dokularının ağırlıkları göz önüne alınarak literatür taraması yapıldı (Resim 12). Yapılan araştırmalarda, benzer çalışmalarda kesit kalınlığının 26-40 µm (mikrometre) kalınlığında ve kesit örnekleme oranlarının kalınlığa göre değiştiği tespit edildi (125). Yapılan araştırmalar sonucunda kesitlerin 1/5 oranında örnekleme yapılmasına ve kesitlerin kranial yönde 30 µm kalınlığında alınmasına karar verildi.



**Resim 12.** Esas çalışmaya başlamadan önce yapılan ön çalışma plan taslağı

Çalışma hipokampus bölgesinde yapılacağından kesitler alınırken öncelikle doku hipokampus'a kadar tıraşlandı ve bu aşamaya kadar herhangi bir doku alınmadı. Hipokampus görüldükten sonra kesitler lam üzerine alınmaya başlandı ve hipokampus bitene kadar 1/5 oranında örnekleme yapılarak doku kesilmeye devam edildi. Kesitler kalın olduğu için lama yapışmalarında sorun yaşanabileceği düşünülerek, kesitleri almaya başlamadan önce lamların üzerlerine fırça yardımıyla jelâtin ve distile su (%4.5 oranında) karışımından oluşturulan yapıştırıcı sürüldü.

Mikrotom (Leica RM 2255, Leica Instruments, Nussloch, Germany) yardımıyla alınan 30 μm'lik kesitler, benmari içerisinde 45 °C ısıtılmış suda kırışıklıkları giderilinceye kadar bekletildi ve fırça yardımıyla daha önce yapıştırıcı sürülen lamlar üzerine alındı. Her lam üzerine bir kesit alındı ve doku kesitlerinin daha iyi yapışmalarını sağlamak için üzerlerine hafifçe kurutma kâğıdıyla bastırıldı. Kesitler 65 °C etüvde 20-30 dk bekletildi.

#### 5.2.4. Kesitlerin Boyanması

Etüvde 65 °C, 20-30 dk bekletildikten sonra kesitler boyama işlemine alındı. Kesitler toluidine blue boyasıyla boyandı. Toluidine blue %0.1 (Amplicon, AMPQY 3126, United States) 1: 4 oranında su ile hazırlandı. Boya hazırlandıktan sonra dokular aşağıdaki aşamalardan geçirildi (126).

1. Ksilen..... 1x1 dk
2. Ksilen..... 2x10 dk
3. %99'lük alkol..... 1x1 dk
4. %99'lük alkol..... 2x5 dk
5. %96'lık alkol..... 1x1 dk
6. %96'lık alkol..... 2x5 dk
7. %70'lik alkol..... 1x1 dk
8. %70'lik alkol..... 2x10 dk
9. Akan musluk suyunda yıkama..... 1x5-10 dk
10. Toluidine blue..... 1x15 dk
11. Akan musluk suyunda yıkama..... 1x5 dk
12. %50'lik alkol..... 1x5 dk
13. %70'lik alkol..... 1x5 dk
14. %96'lık alkol..... 1x1 dk
15. %96'lık alkol..... 2x3 dk
16. %99'lık alkol..... 1x1 dk
17. %99'lık alkol..... 2x7 dk
18. Ksilen..... 1x1 dk
18. Ksilen..... 2x7 dk
19. Kesitler pertex/enhit ile kapatıldı.

Preparat hazırlığı yapılırken, kesitlerin boyanması sırasında kontrol grubuna ait 8. hayvanın dokuları döküldü ve preparatlar boyanamadı. Ayrıca sham grubuna ait 4. hayvanın dokuları boyama sırasında doku katlanması olduğundan sayım için yeterli kesit ve alan olmaması nedeniyle sayımdan çıkarıldı. Bu nedenle sham ve kontrol grubu 7 hayvan olarak değerlendirildi.

### **5.3. Biyokimyasal İncelemeler ve Kullanılan Yöntemler**

#### **Doku Homojenizasyon Tamponları**

Her hayvandan 0.5 gr doku numunesi alınarak, 4.5 ml uygun tampon içinde homojenizasyon yapıldı. SOD, CAT, GSH ve MDA tayini için ayrı homojenizasyon tamponu uygulandı. SOD için 0.2 mM Tris-Hidrojen Klorür (HCL) buffer, pH [Power of Hydrogen (Hidrojenin gücü)] 7.4; CAT için 50 mM phosphate buffer, pH 7; GSH için 50 mM Tris-HCL buffer, pH 7.4; MDA için ise %10 potasyum klorür (KCL) solüsyonu kullanıldı.

#### **Dokuların İşleme Hazırlanması**

Dokuların biyokimyasal analizlere hazırlanması için sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı.

1. Karışımlar bir homojenleştirici (Ultra Turrax T25, Rose Scientific Ltd., Edmonton, Canada) kullanılarak 15 dk boyunca buz üzerinde homojenize edildi.
2. Homojenatlar, süzüldü.
3. 4 °C'de 10 dk boyunca 900 g'de santrifüj edildi.
5. Santrifüj sonrası oluşan üst fazlar biyokimyasal ölçümler için kullanıldı.

Tüm biyokimyasal ölçümler 412 nm'de bir ultraviyole spektrofotometrede okundu (127).

#### **5.3.1. Doku Malondialdehit (MDA) Tayini**

Dokulardaki lipid oksidasyonu miktarı tiyobarbitürik asit testi (128) kullanılarak MDA tespiti ile yapıldı. Dokular 10 ml 100 g/l KCl içinde homojenize edildi. Homojenata (0.5 ml), 80 g/l sodyum lauril sülfat 0.2 ml ihtiva eden bir çözelti, 1.5 ml 200 g/l asetik asit, 1.5 ml 8 g/l 2-tiobarbitürat ve 0.3 ml saf su ilave edildi. Renkli

malzeme n-bütanol ile ekstre edildi ve karışım 1 saat boyunca 98 °C'de inkübe edildi. 1 n-bütanol: 15, 5 ml soğutulduktan sonra piridin ilave edildi. Karışım daha sonra 1 dk boyunca vortekslendi ve 1600 x g'de 30 dk boyunca santrifüje tabi tutuldu. Tetrametoksipropan bir standart olarak kullanıldı ve MDA seviyeleri nM/g ıslak doku olarak hesaplandı (128).

### **5.3.2. Doku Katalaz (CAT) Tayini**

Katalaz varlığı  $H_2O_2$  ayrışma 240 nm ölçüldü (129). CAT aktitesi pH 7.8, 25 °C 'de,  $H_2O_2$ /dk arasında 1 mmol ayrıştırmak için gereken enzim miktarı olarak belirlendi. Sonuçlar mg/dk/doku mg olarak ifade edildi (129).

### **5.3.3. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini**

Süperoksit Dismutaz aktivitesi, Sun ve arkadaşlarının yöntemine göre ölçülmüştür (130). SOD değerlendirmesi formazan oluşturmak için nitro mavi tetrazolyum ile reaksiyona giren ksantin oksidaz ve ksantin tarafından  $O_2^-$  radikallerin oluşmasına dayalıdır. SOD aktivitesi daha sonra, reaksiyonun inhibisyon derecesi olarak 560 nm'de ölçüldü ve doku mmol/dk/mg olarak ifade edildi (130).

### **5.3.4. Doku Glutatyon (GSH) Tayini**

Dokularda GSH miktarı, birkaç modifiye katyonlarla Sedlak ve Lindsay'ın (127) yöntemine göre ölçüldü. Dokular, pH 7.5, 20 mM etilen diamin tetra asetik asit ihtiva eden 2 ml 50 mM Tris-HCL tamponu içinde homojenize edildi. Proteinleri çöktirmek için 2 ml etanol ilave edildikten sonra homojenat 4 °C'de 40 dk boyunca 3000 x g'de santrifüjlendi. Süpernatant GSH ve 5, 5 'ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) arasındaki reaksiyonu ölçülerek GSH miktarını belirlemek için kullanıldı. Absorbans bir spektrofotometre kullanılarak 412 nm'de okundu ve bu amaçla hazırlanmış bir GSH standart ile karşılaştırıldı. Dokuda GSH düzeyi nmol/g doku olarak ifade edildi (127).

## **5.4. Nöron Sayısı Hesaplaması**

### **5.4.1. Kesitlerde Hipokampus Sınırının Tespiti**

Stereolojik çalışmalarda yapıların sınırlarının bilinmesi ve belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle ilgilenilen yapının tüm anatomik ve histolojik özelliklerinin bilinmesi

gerekmektedir. Planlanan çalışmamızda hipokampus alanı için sınırların nasıl belirleneceği ile ilgili literatür araştırması yapıldı. Yapılan araştırmalarda farklı yöntemler kullanıldığı tespit edildi. Bu yöntemlerden biri hipokampusun C şeklindeki görüntüsü, organın bulunduğu yer ve komşu dokularından ayrılabilmesi için anatomik atlas kullanılmasıdır. Diğer bir yöntemse değişik histolojik boyalar kullanılmasıdır. Histolojik boyaların yardımıyla da uygulanan bir diğer yöntemse hipokampus bölgesindeki hücrelerin büyüklükleri, yoğunluklar ve ani değişiklikler yardımıyla sınırların belirlenmesidir.

Hipokampus DG, hilus, CA1, CA2 ve CA3 histolojik olarak incelendiğinde hücre büyüklükleri ve farklılıklarıyla birbirinden ayrılmaktadır. DG küçük boyutlu ve yoğun paketlenmiş at nalı şeklinde granüler hücre tabakasından meydana gelmektedir. Hilus, DG ve CA2, CA3 bölgesi arasında bulunan ve piramidal hücreleri içeren bölgedir (115, 131). Sıçan hipokampusunda granüler hücre ve piramidal hücre tabakaları arasındaki sınırlar Nissl lekeli bölümleri sayesinde kolayca tanımlanabilir (132). CA1 hücreleri CA2 ve CA3 nöron hücrelerinden küçüktür (115, 131). CA2 alanı ise tartışmalı olup, CA3 ve CA1 arasında, bu iki alanın birbirine karıştığı dar bir geçiş alanıdır. CA2, CA3'teki gibi büyük hücre gövdeleri içerir. CA2 çeşitli bakımlardan CA3 alanının uç parçası gibidir (46). CA3 nöron hücreleri ise CA1 nöron hücrelerinden büyüktür (131).

Beyin bölümleri arasında sınırları belirlemek için uygulanan bir diğer yöntemse dokular da farklı histolojik boyaların kullanılmasıdır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, hem hipokampus bölgesini diğer beyin bölgelerinden ayıran hem de hipokampus alanının kendi içinde hücresel ve anatomik olarak birbirinden ayrılmasını sağlayan boyaların olduğu bulunmuştur. Bu boyalardan özellikle cresyl fast violet (7, 125), ve toluidine blue (133) boya yaygın olarak kullanılmaktadır.

#### **5.4.2. Kesitlerde Nöronların Tespiti**

Kesitlerdeki nöronları tespit etmeden önce anatomik olarak bölgeler belirlendi. Bunun yapılabilmesi için anatomik atlas kullanıldı (134). Ayrıca kesitlerde hipokampus sınırlarının ve nöronların belirgin bir şekilde görülmesi için histokimyasal tekniklerden toluidine blue uygulandı. Toluidine blue ile nöronlar, açık mavi zeminde yuvarlak ya da oval şekilde görüntülendi. Nöron sayımında değişik yöntemler tercih edilmekte birlikte yaygın olarak kullanılan hücrelerin organellerinin sayımıdır (125). Bizde çalışmamızda,

hücrelerin en büyük organeli olarak da tanımlanan çekirdeğin esas alınmasına karar verdik ve piramidal ve granüler hücrelerin çekirdeklerinin sayımını gerçekleştirdik.

## 5.5. Stereolojik Analizler

### 5.5.1. Stereoloji Analiz Sistemi

Çalışmanın stereolojik analizleri Aarhus Üniversitesi Stereoloji ve Elektron Mikroskopu Araştırma Laboratuvarında bulunan stereoloji analiz sisteminde yapıldı (Resim 13).



**Resim 13.** Danimarka Aarhus Üniversitesi, Stereoloji ve Elektron Mikroskopu Laboratuvarında bulunan Stereoloji Analiz Sistemi. (1) Kamera, (2) Oküler, (3) Otomatik Tabla, (4) Mikrokator (5) Kontrol Ünitesi, (6) Kontrol Paneli, (7) Monitorler

Stereolojik yazılım ve donanımını içeren new-CAST (Visiopharm, Hørsholm, Denmark) programı kullanıldı. Sistem bu programı içeren bir bilgisayar (Fijitsu, Germany), iki tane monitör (DELL, USA), ışık mikroskopu (Olympus BX50, Olympus, Denmark), stereoloji için modifiye edilip mikroskopa takılan bir dijital kamera (PixeLINK PLA686C, Canada), PC tarafından kontrol edilerek mikroskop tablasının X ve Y eksenlerinde hareketini bilgisayar kontrollü olarak yönetebilen bir tabla motoru (Prior H138 Cambridge, UK), bir otomatik tabla (Prior H138BX, Cambridge, UK), bir

kontrol paneli (Prior H29, Cambridge, UK) ve bir mikrokator göstergesi (Heidenhain D-83301, Germany)'den oluşmaktadır.

### 5.5.2. Stereolojik Analizlerin Detayları

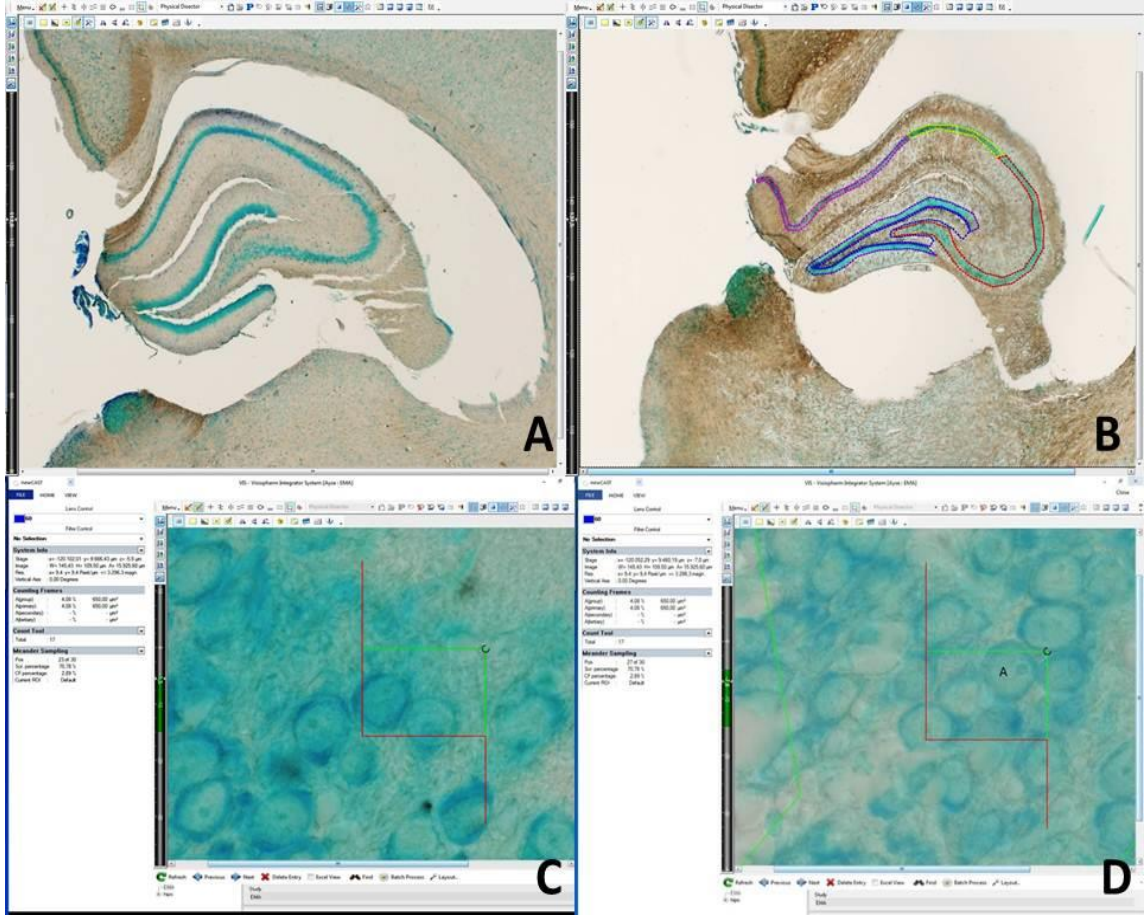
Stereolojik analizi yapılacak olan ve hipokampus içeren kesitler, SRÖ yöntemiyle her beş kesitten biri seçilerek belirlendi. Stereolojik analiz sisteminde örnekleme ile belirlenen kesitlerdeki nöronlar optik parçalama yöntemi kullanılarak sayıldı. Sayımlarda kör sayım metodu kullanıldı.

Stereolojik sayıma başlamadan önce tüm sistem açılarak kontrol edildi. Stereolojik analiz ve nöron sayımına Visiopharm programı açılarak başlandı. Öncelikle mikroskop en küçük büyütme alındı (2X/0.08). Kesit otomatik tablaya yerleştirildi ve görüntü netliği sağlandı. Nöron sayımı yapılacak alanlar farklı renkler kullanılarak çizildi. Daha sonra mikroskobun objektifi nöron sayımı yapılacak büyüklüğe getirildi (60X/1.35). Daha önce ön çalışma ile tespit edilen adım aralığı, optik disektör yüksekliği, üst güvenlik kuşağı, tarafsız sayım çerçevesi ölçüleri sisteme girildi (Tablo 5) (Resim 14). Her bölge için yapılan örnekleme tüm kesitlerde aynı şekilde uygulandı. Veriler elde edildikten sonra her bir hayvanın hipokampusunda bulunan DG, hilus, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerindeki toplam nöron sayısı hesaplandı.

**Tablo 5.** DG, hilus, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin stereolojik analizlerinde kullanılan stereolojik analiz verileri

	<b>DG</b>	<b>Hilus</b>	<b>CA1,CA2 ve CA3</b>
<b>Kesit örnekleme oranı</b>	1/5	1/5	1/5
<b>Tarafsız sayım çerçevesi alanı (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b>	240	1200	650
<b>Disektör hacmi (<math>\mu\text{m}^3</math>)</b>	2400	12000	6500
<b>Optik disektör yüksekliği (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	10	10	10
<b>Üst güvenlik kuşağı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	5	5	5
<b>Adım aralığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	150	150	150
<b>Sayım yapılan objektif büyüklüğü (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	60X/1.35	60X/1.35	60X/135





**Resim 14.** Mikroskopta hipokampusun genel görünümü (A), sayım yapılacak hipokampus bölgelerinin çizimi (B), mikroskop objektifinin büyütülüp sisteme analiz verilerinin girilmesi (C), tarafsız sayım çerçevesi kurullarıyla sayıma başlanması (D)

## 5.6. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0, SSPS Inc. IBM (International Business Machines, USA) yazılımı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan veriler için Analysis of variance, uymayanlar için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı.

Davranış testlerinde, gruplar arası farklılık çıkmadığı için ek test uygulanmadı. Stereolojik analizler, sıcaklık ve nem sonuçlarında, Mann Whitney U testi uygulandı ve gruplar ikili olarak karşılaştırıldı. Sıçan beyin ve vücut ağırlıkları, post-hoc ve one way testleri uygulanarak karşılaştırıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Tüm karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

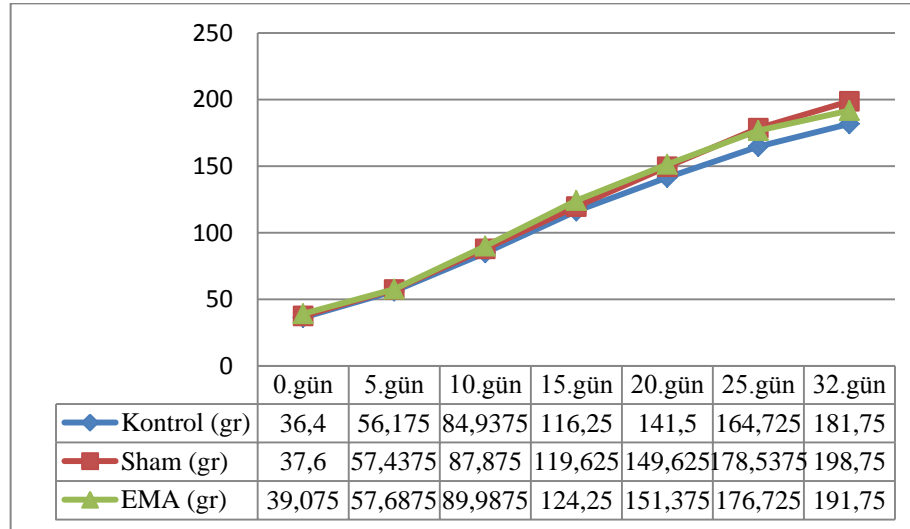
## 6. BULGULAR

### 6.1. Beyin Ağırlığına Ait Bulgular

Kontrol, sham ve EMA gruplarına ait sıçanların beyin ağırlıkları sırası ile ortalama  $1.2 \pm 0.05$ ,  $1.3 \pm 0.6$  ve  $1.3 \pm 0.09$  gr olarak tespit edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol ile EMA grubu ( $p=0.109$ ) ve sham ile EMA grubu ( $p=0.643$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü.

### 6.2. Sıçan Ağırlıklarına Ait Bulgular

Kontrol, sham ve EMA gruplarına ait sıçanların ağırlıkları sırası ile ortalama  $111.7 \pm 52.6$ ,  $118.5 \pm 57.5$  ve  $118.7 \pm 57.8$  gr. olarak tespit edildi. Deneyin başlangıcından itibaren her 5 günde bir yapılan kilo takibinde tüm gruplarının vücut ağırlıklarının arttığı görülmektedir. Ancak zamana bağlı olarak görülen bu artış, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol ile EMA grubu ( $p=0.732$ ) ve sham ile EMA grubu ( $p=1.000$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (Şekil 9).



Şekil 9. Deney gruplarının ölçüm günlerine göre ağırlıklarına ait ortalama değerleri

### 6.3. Elektromanyetik Alan Kafesindeki Sıcaklık ve Nem Bulguları

Sham ve EMA gruplarının hayvanları kafesteyken yapılan sıcaklık ve nem ölçümleri istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 6). Sham ile EMA grubunun sıcaklık ( $p=0.567$ ) ve nem ( $p=0.674$ ) değerleri arası istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmadı.

**Tablo 6.** Elektromanyetik alan kafesine ait sıcaklık ve nem değerleri

Gruplar	Kafes içi sıcaklıkları (°C) (ortalama $\pm$ standart sapma)	Kafes içi nem ( $\text{gr/m}^3$ ) (ortalama $\pm$ standart sapma)
EMA	21.4 $\pm$ 1.7	39.5 $\pm$ 3.3
Sham	21.7 $\pm$ 1.7	39.9 $\pm$ 3.3

### 6.4. Elektromanyetik Alanın Davranış Parametreleri Üzerine Etkilerinin Bulguları

#### 6.4.1. Elektromanyetik Alanın Pasif Sakınma Davranışına Etkileri

Pasif sakınma test sonuçlarına göre; kontrol, sham ve EMA gruplarının baş uzatma sayıları sırasıyla ortalama 5.7  $\pm$  1.9, 9.6  $\pm$  1.8 ve 8.7  $\pm$  1.9, sakınma latensi ortalamaları ise 249.9  $\pm$  35.4, 300  $\pm$  0.0 ve 298  $\pm$  2 olarak tespit edildi. Pasif sakınma testinden elde edilen baş uzatma ( $p=0.163$ ) ve sakınma latensi ( $p=0.305$ ) parametreleri istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında kontrol, sham ve EMA grupları arasında herhangi anlamlı bir farkın olmadığı görüldü.

#### 6.4.2. Elektromanyetik Alanın Sekiz Kollu Işımsal Labirent (Radyal) Performansına Etkileri

Sekiz kollu ışımsal labirent testinden elde edilen yanlış kola girme sayısı ( $p=0.472$ ) ve doğru kola girme latensi ( $p=0.538$ ) parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol, sham ve EMA grupları arasında herhangi anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7.** Çalışma gruplarının yanlış kola girme sayısı ve doğru kolu bulma latensi

Gruplar	Yanlış kola girme sayısı (ortalama $\pm$ standart sapma)	Doğru kolu bulma latensi (ortalama $\pm$ standart sapma)
Kontrol	5 $\pm$ 0.9	57.2 $\pm$ 14
Sham	7.7 $\pm$ 2.3	93.6 $\pm$ 37.4
EMA	5.7 $\pm$ 0.9	37.2 $\pm$ 8.4

### 6.4.3. Elektromanyetik Alanın Y-Labirent (Y-Maze) Performansına Etkileri

Elektromanyetik Alanın kısa süreli mekânsal tanımaya ilişkin hafıza performansına etkileri, Y-maze testinde spontan olarak birbirini ardışık izleyen davranış kayıtları kullanılarak değerlendirildi. Sıçanların kollara giriş sayısı, üçlü set yapma sayısı ve kombinasyonları tespit edilip kayıt edildi (Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10). Kontrol, sham ve EMA gruplarında toplam kola girme sayıları sırası ile ortalama  $22.4 \pm 2.2$ ,  $19.5 \pm 1.06$  ve  $21.6 \pm 2.1$ , yüzde kombinasyon sayıları ise ortalama  $70.8 \pm 6.7$ ,  $79.6 \pm 5.1$  ve  $72.5 \pm 6.2$  olarak tespit edildi. Gruplar arası toplam kola girme sayıları ( $p=0.432$ ) ve yüzde kombinasyonları ( $p=0.310$ ) istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü.

**Tablo 8.** Kontrol grubu üçlü set sayısı, toplam kollara giriş sayısı ve üçlü kombinasyonlar

Hayvan no	Üçlü set sayısı	Toplam kollara girme sayısı	Art arda üçlü kombinasyonlar
1	4	21	ACB, ACB, ACB, ABC
2	5	27	ACB, ABC, ABC, ABC, ACB
3	5	21	ACB, ACB, CAB, ACB, CBA
4	5	26	ABC, BAC, BAC, BAC, ABC
5	4	26	ABC, ACB, ABC, BAC
6	4	18	ACB, CBA, CAB, ABC
7	3	10	ACB, ABC, ACB
8	6	30	ABC, ABC, ABC, ABC, ACB, CAB

**Tablo 9.** Sham grubu üçlü set sayısı, toplam kollara giriş sayısı ve üçlü kombinasyonlar

Hayvan no	Üçlü set sayısı	Toplam kollara girme sayısı	Art arda üçlü kombinasyonlar
1	5	23	ACB, ABC, ABC, ABC, ABC
2	6	20	ABC, ACB, ABC, BAC, ABC, ABC
3	4	22	ABC, CBA, CAB, ABC
4	6	23	ACB, ACB, ACB, ABC, CAB, CAB
5	4	19	ABC, ABC, ACB, ABC
6	5	17	ACB, ACB, ABC, ABC, BAC
7	4	17	ABC, ABC, BCA, BCA
8	3	15	ACB, ABC, BCA

**Tablo 10.** EMA grubu üçlü set sayısı, toplam kollara giriş sayısı ve üçlü kombinasyonlar

Hayvan no	Üçlü set sayısı	Toplam kollara girme sayısı	Art arda üçlü kombinasyonlar
1	4	16	BCA, BCA, BCA, BCA
2	4	20	ACB, ACB, CAB, ABC
3	6	23	ABC, BAC, ABC, ACB, ABC, CBA
4	9	33	ACB, ABC, ACB, ACB, ABC, ACB, ABC, BCA, BCA
5	7	27	ACB, CAB, CBA, CBA, CAB, CBA, CAB
6	4	20	ACB, CBA, CBA, CBA
7	2	19	BAC, CAB
8	3	15	ABC, ABC, CBA

#### 6.4.4. Elektromanyetik Alanın Açık Alan (Open Field) Performansına Etkileri

Hayvanlar çok hızlı hareket ettikleri için, açık alan test alanındaki sonuçlar kameradan izlenerek not edildi. Açık alan testinde kare değiştirme, şahlanma, defekasyon ve tımarlanma ortalama ve standart sapma değerleri tablo 7' de verilmiştir. Açık alan testinden elde edilen kare değiştirme ( $p=0.817$ ), şahlanma ( $p=0.160$ ), defekasyon ( $p=0.627$ ) ve tımarlanma ( $p=0.508$ ) sonuçları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında kontrol, sham ve EMA grupları arasında herhangi anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Tablo 11).

**Tablo 11.** Açık alan testi kare değiştirme, şahlanma, defekasyon ve tımarlanma sayısının ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	Kare değiştirme sayısı	Şahlanma sayısı	Defekasyon	Tımarlanma
<b>Kontrol</b>	106.2 ± 14.7	78 ± 11.7	2.1 ± 0.4	1.2 ± 0.7
<b>Sham</b>	101.7 ± 11.2	52 ± 7.8	2.5 ± 1.1	1.7 ± 0.5
<b>EMA</b>	115.6 ± 20.6	64.5 ± 9.6	1.8 ± 0.9	2.3 ± 0.7

#### 6.4.5. Elektromanyetik Alanın Rotarod Performansına Etkileri

Rotarod deney sonucunda, hayvanların performanları en fazla 300 sn olmak üzere, işlemler ardışık olarak 5, 10, 15, 20, 25, 30 rpm hızlarında test edildi ve dayanıklılık süreleri kayıt edildi (Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14).

**Tablo 12.** Kontrol grubu rotarod test bulguları

Hayvan no	5 rpm	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm	30 rpm
1	18	120	30	10	4	5
2	300	41	7	34	6	8
3	300	40	20	8	8	5
4	300	15	8	51	25	21
5	126	137	68	23	7	6
6	300	167	32	4	5	8
7	133	50	86	30	25	5
8	94	117	86	36	20	8

**Tablo 13.** Sham grubu rotarod test bulguları

Hayvan no	5 rpm	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm	30 rpm
1	300	189	14	5	4	5
2	184	20	6	4	4	3
3	300	34	33	9	5	4
4	30	18	15	8	4	4
5	300	5	4	4	4	4
6	252	30	17	6	4	5
7	169	300	185	139	80	25
8	300	60	7	4	6	4

**Tablo 14.** EMA grubu rotarod test bulguları

Hayvan no	5 rpm	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm	30 rpm
1	300	205	159	80	47	24
2	300	33	86	38	15	8
3	300	82	69	15	5	4
4	300	243	121	55	18	12
5	300	37	9	9	4	3
6	242	48	18	6	6	4
7	300	87	5	15	135	73
8	300	131	81	31	7	5

Kontrol, sham ve EMA gruplarının 5, 10, 15, 20, 25, 30 rpm’de yapılan rotarod testi ortalama değerleri tespit edildi. Rotarod testinde elde edilen 5 rpm ( $p=0.149$ ), 10 rpm ( $p=0.369$ ), 15 rpm ( $p=0.258$ ), 20 rpm ( $p=0.058$ ), 25 rpm ( $p=0.081$ ) ve 30 rpm ( $p=0.140$ ) sonuçları karşılaştırıldığında, kontrol, sham ve EMA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 15).

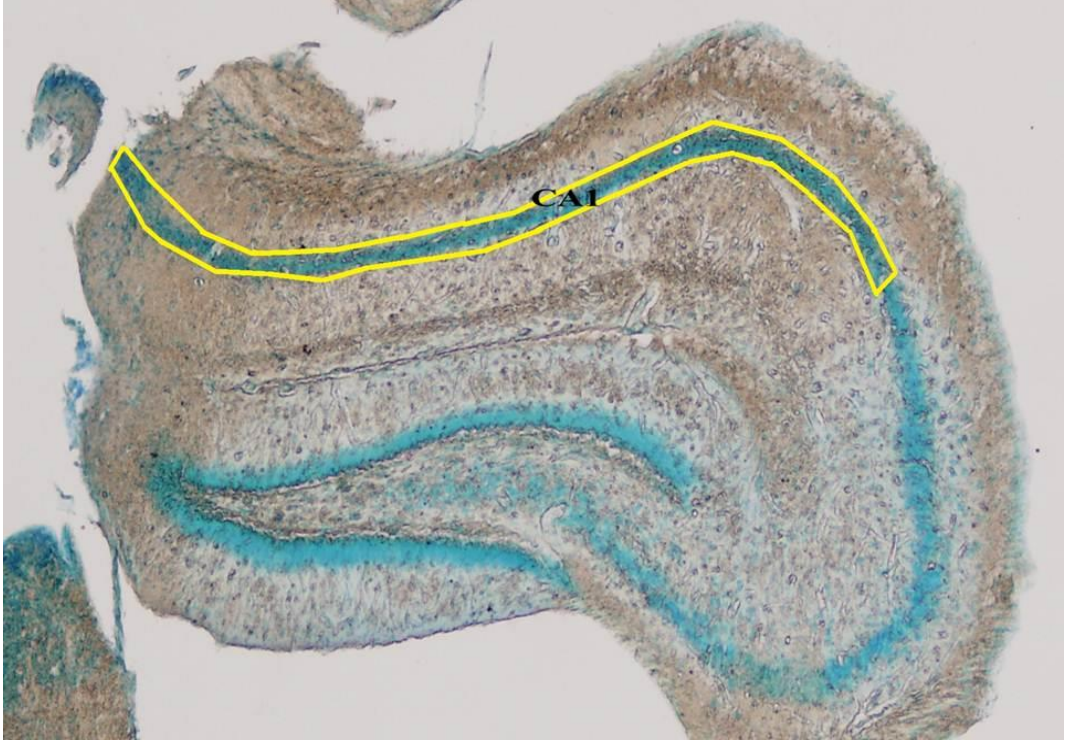
**Tablo 15.** Kontrol, sham ve EMA grubu 5, 10, 15, 20, 25, 30 rpm'deki ortalama ve standart sapma değerleri

<b>Grup</b>	<b>5 rpm</b>	<b>10 rpm</b>	<b>15 rpm</b>	<b>20 rpm</b>	<b>25 rpm</b>	<b>30 rpm</b>
<b>Kontrol</b>	196.4 ± 41	85.9 ± 19.7	42.1 ± 11.7	24.5 ± 5.8	12.5 ± 3.2	8.2 ± 1.9
<b>Sham</b>	229.4 ± 34.3	82 ± 37.4	35.1 ± 21.6	22.4 ± 16.7	13.9 ± 9.4	6.7 ± 2.6
<b>EMA</b>	292.7 ± 7.2	108.2 ± 27.9	68.5 ± 19.6	31.1 ± 9.1	29.6 ± 15.9	16.6 ± 8.4

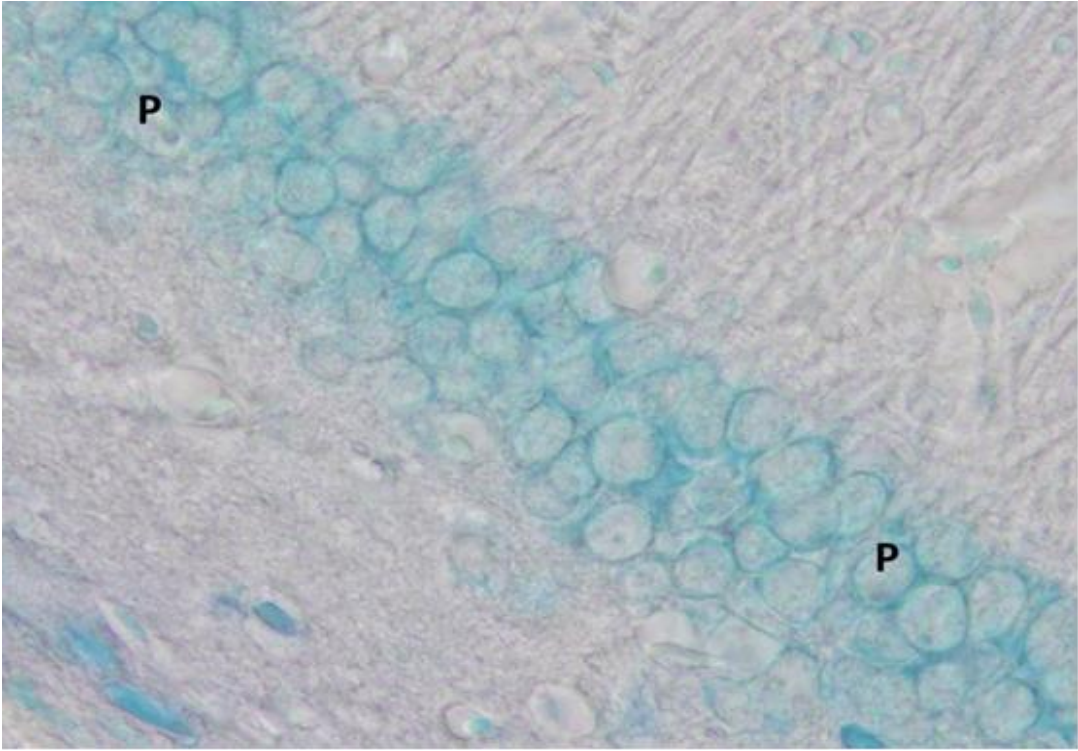
## **6.5. Hipokampusun Morfolojik Değerlendirilmesi**

### **6.5.1. Kontrol Grubunun Morfolojik Bulguları**

Kontrol grubuna ait hipokampus dokusunun dört ayrı bölgesi histopatolojik olarak değerlendirildiğinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı (Resim 15, Resim 16, Resim 17, Resim 18, Resim 19, Resim 20, Resim 21, Resim 22).

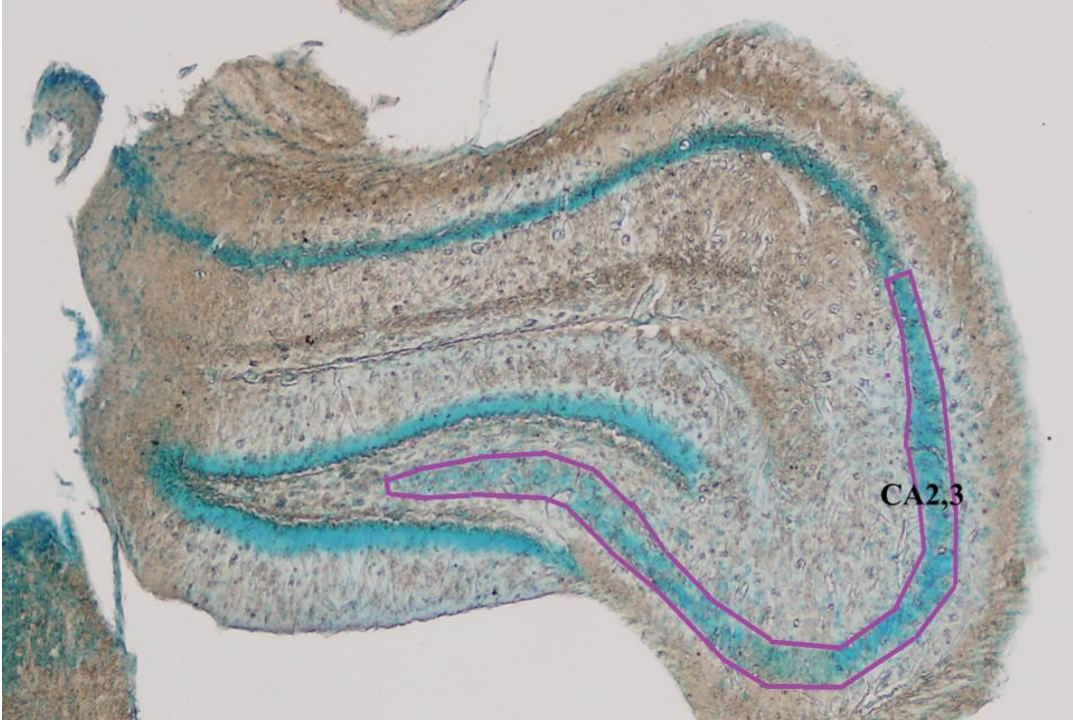


**Resim 15.** Kontrol grubu sıçanların hipokampus CA1 bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)

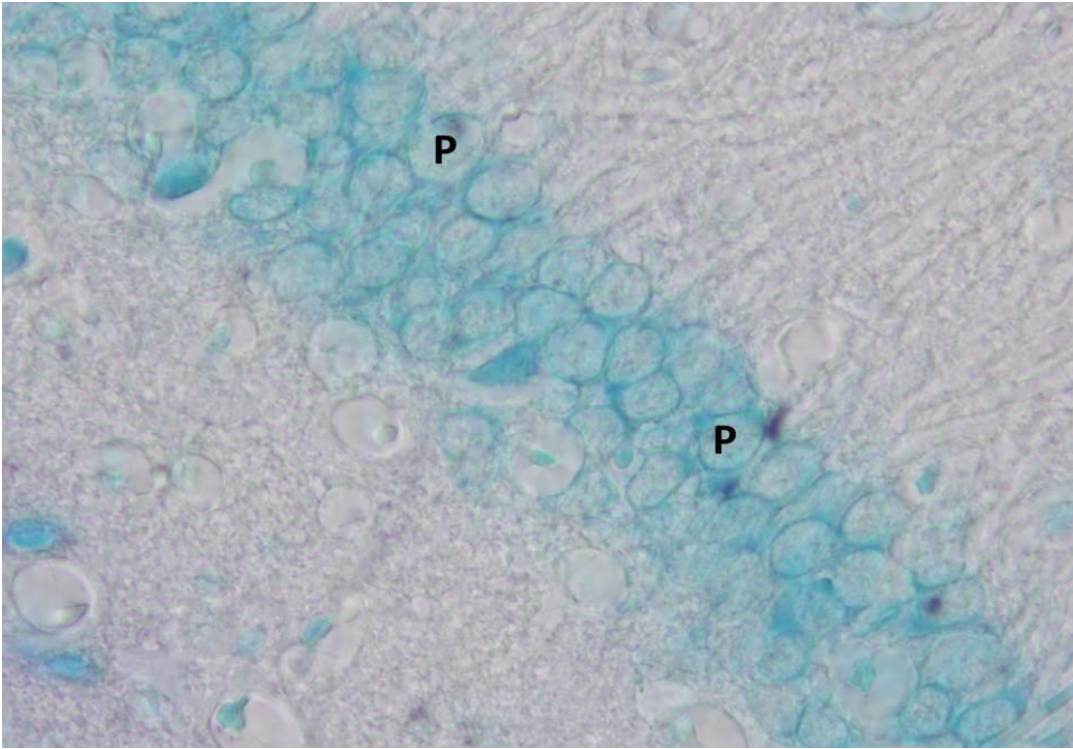


**Resim 16.** Kontrol grubuna sıçanların hipokampus CA1 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)

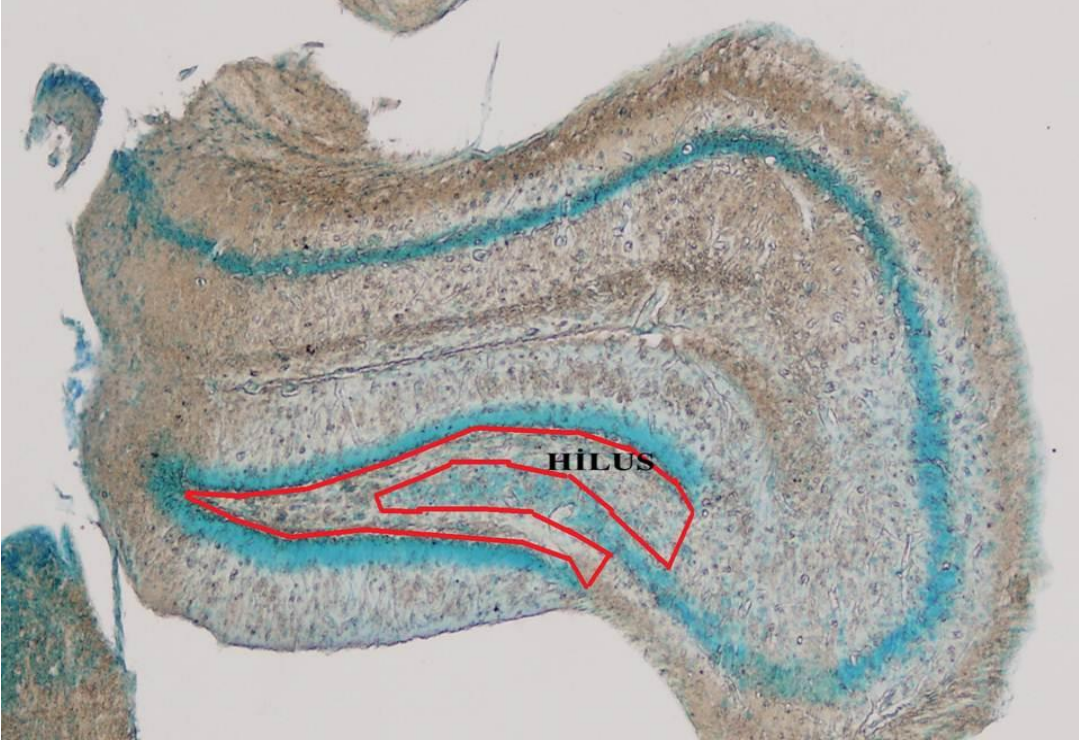




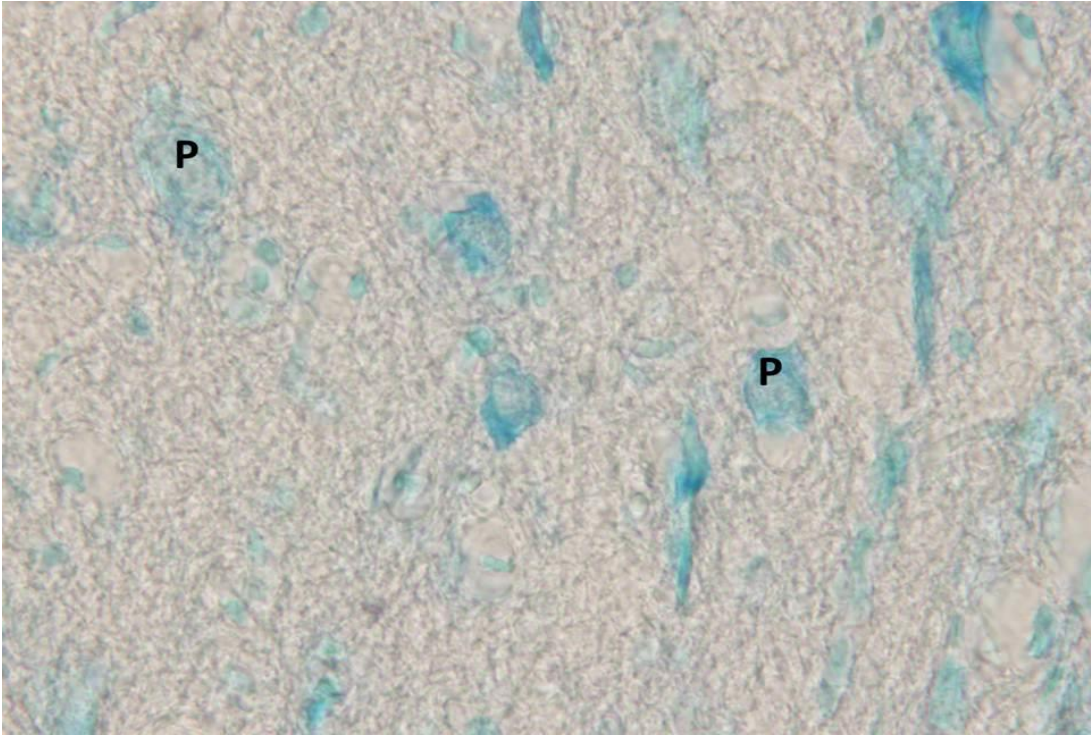
**Resim 17.** Kontrol grubu sıçanların hipokampus CA2, CA3 bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)



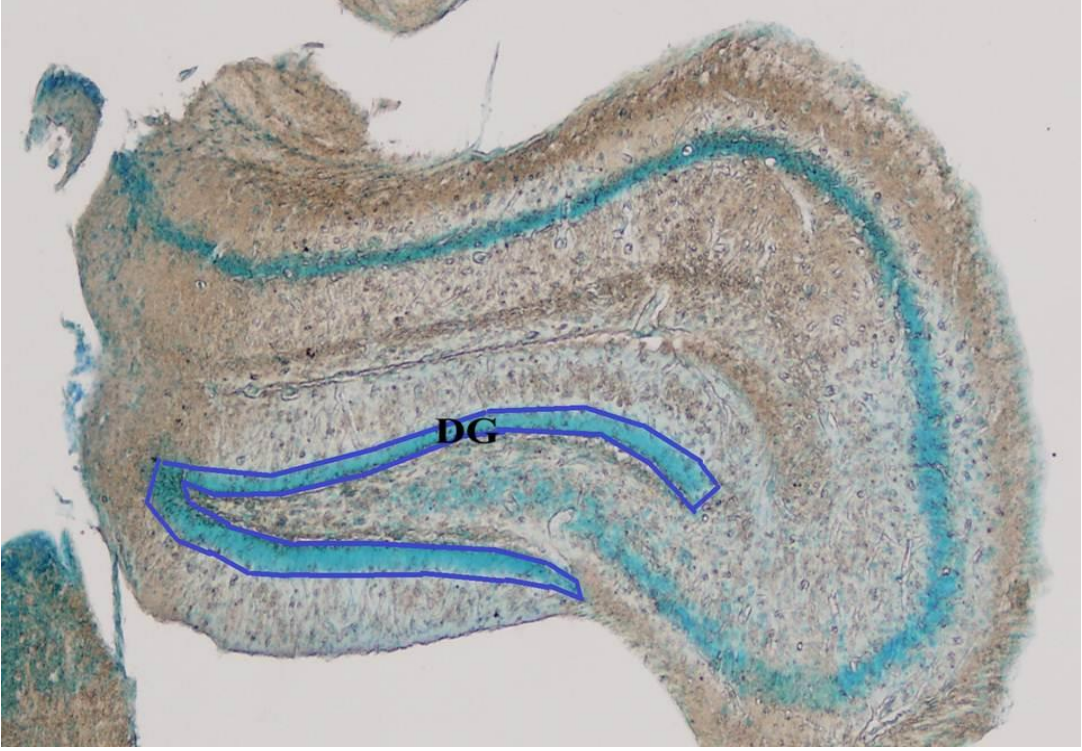
**Resim 18.** Kontrol grubu sıçanların CA2, CA3 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)



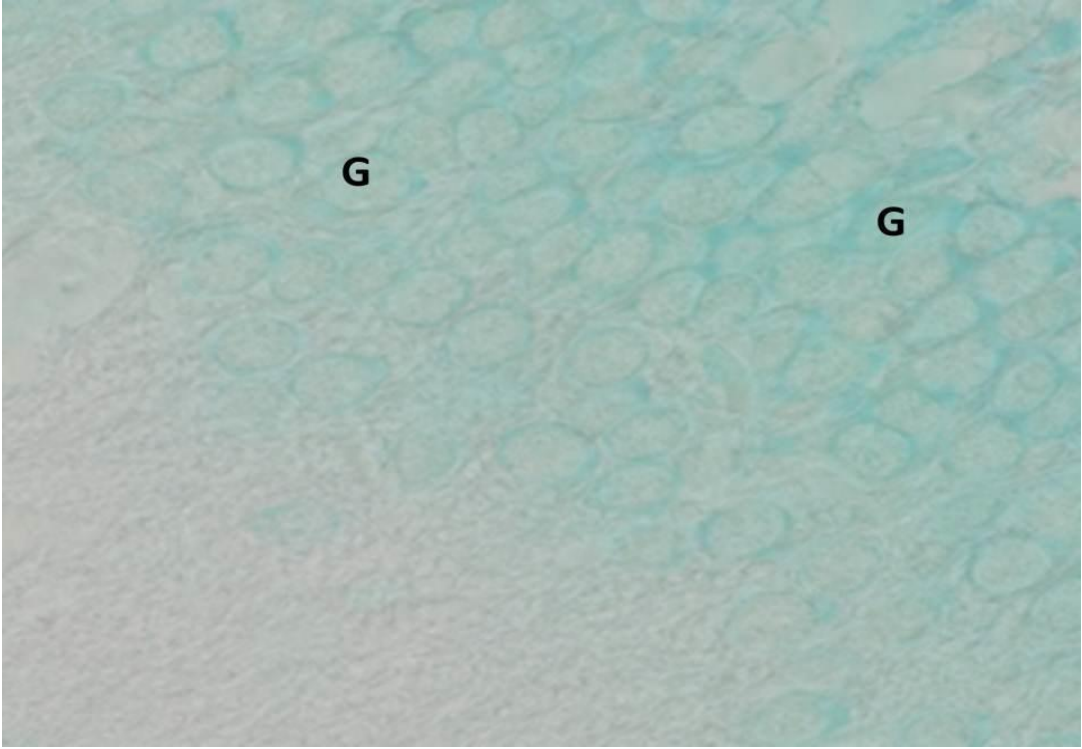
**Resim 19.** Kontrol grubu sıçanların hipokampus hilus bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)



**Resim 20.** Kontrol grubu sıçanların hilus bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)



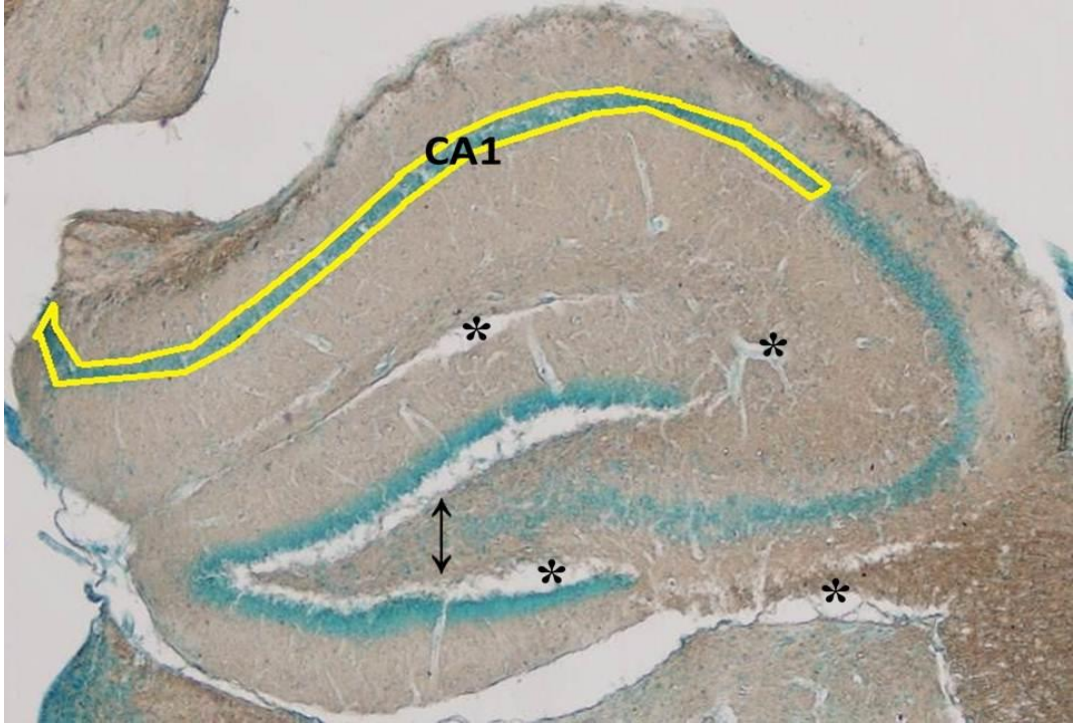
**Resim 21.** Kontrol grubu sıçanların hipokampus DG bölgesinin panoramik görüntüsü (X4)



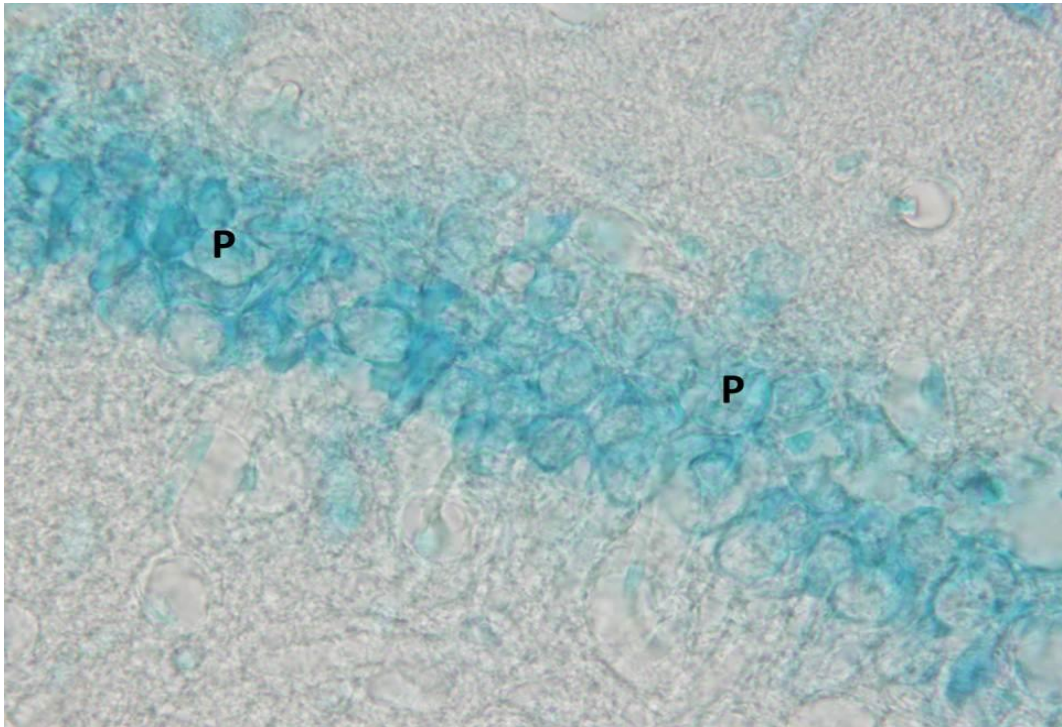
**Resim 22.** Kontrol grubu DG bölgesindeki granüler (G) hücre görüntüleri (X100)

### **6.5.2. Sham Grubunun Morfolojik Bulguları**

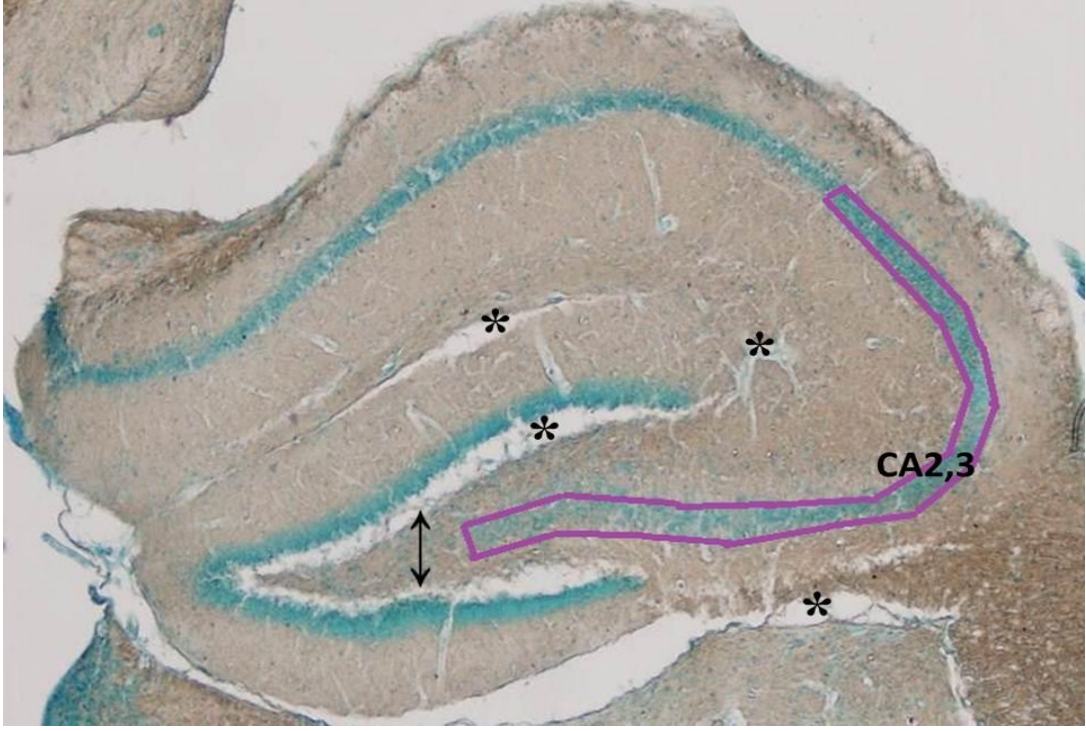
Sham grubuna ait hipokampus dokusunun dört ayrı bölgesi histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, hilus ve DG bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı, DG bölgesinde granüler hücre bütünlüğünde bozulma mevcut (Resim 23, Resim 24, Resim 25, Resim 26, Resim 27, Resim 28, Resim 29, Resim 30).



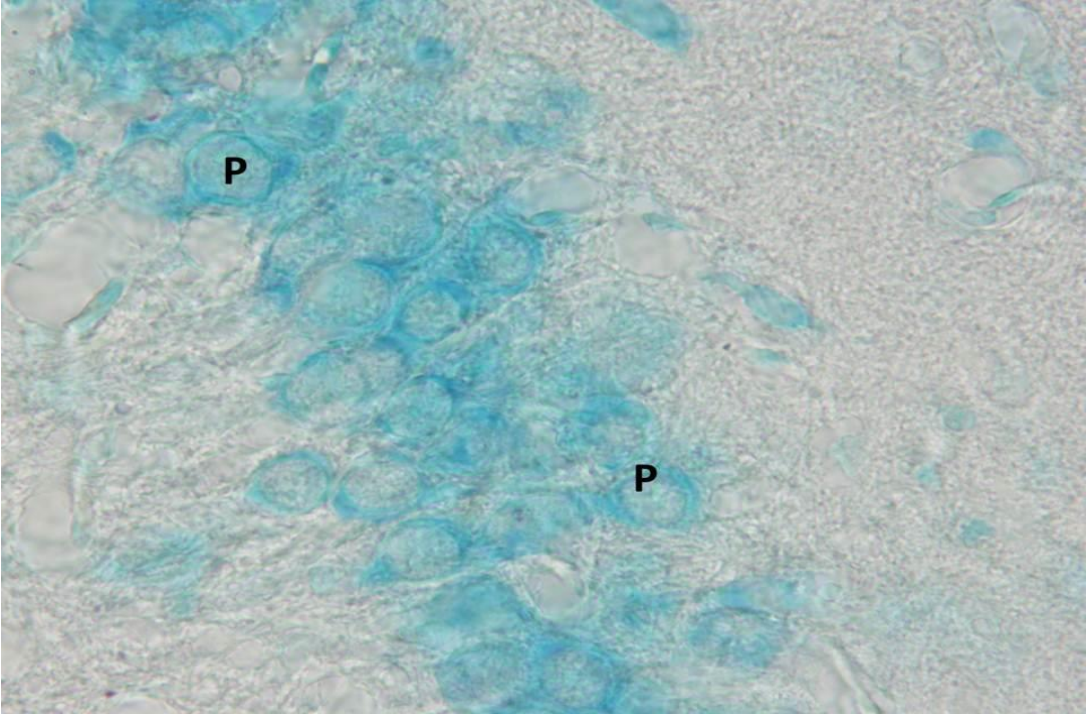
**Resim 23.** Sham grubu sıçanların hipokampus CA1 bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (↕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)



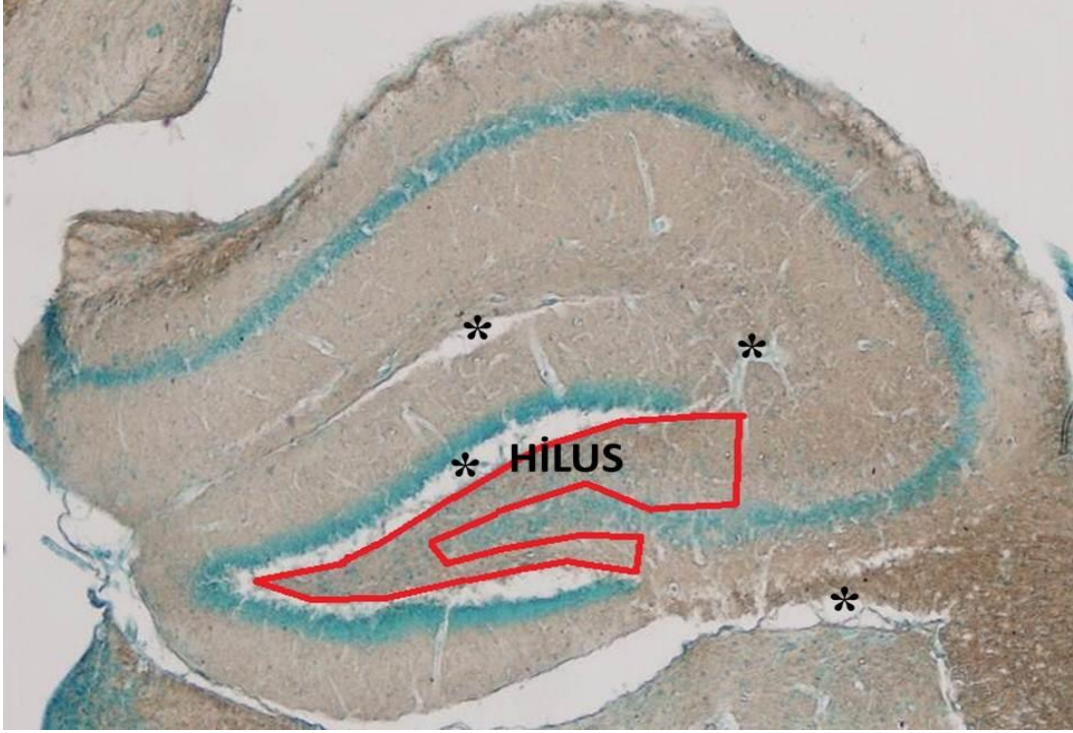
**Resim 24.** Sham grubu CA1 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)



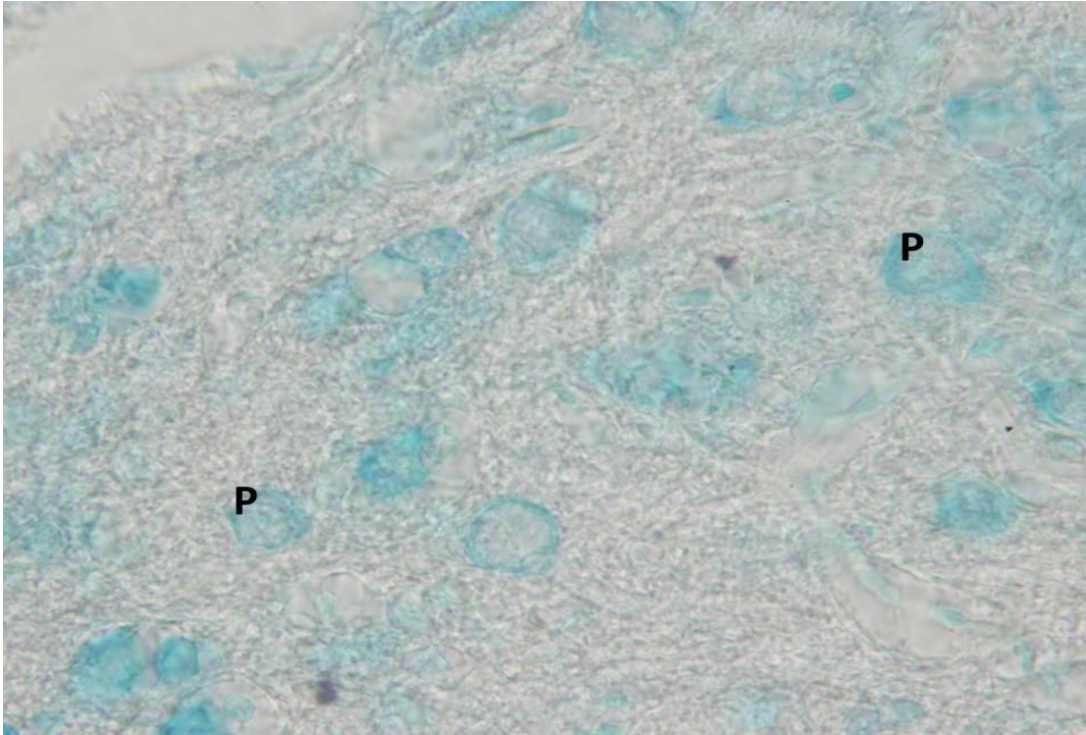
**Resim 25.** Sham grubu sıçanların hipokampus CA2, CA3 bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (⇕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)



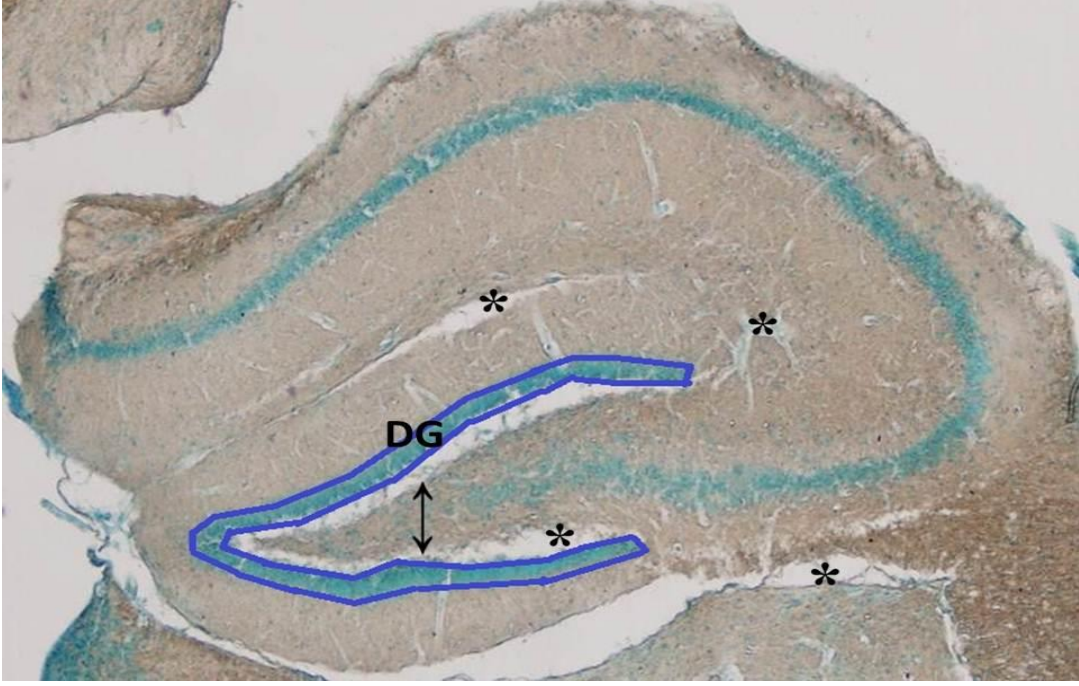
**Resim 26.** Sham grubu CA2, CA3 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)



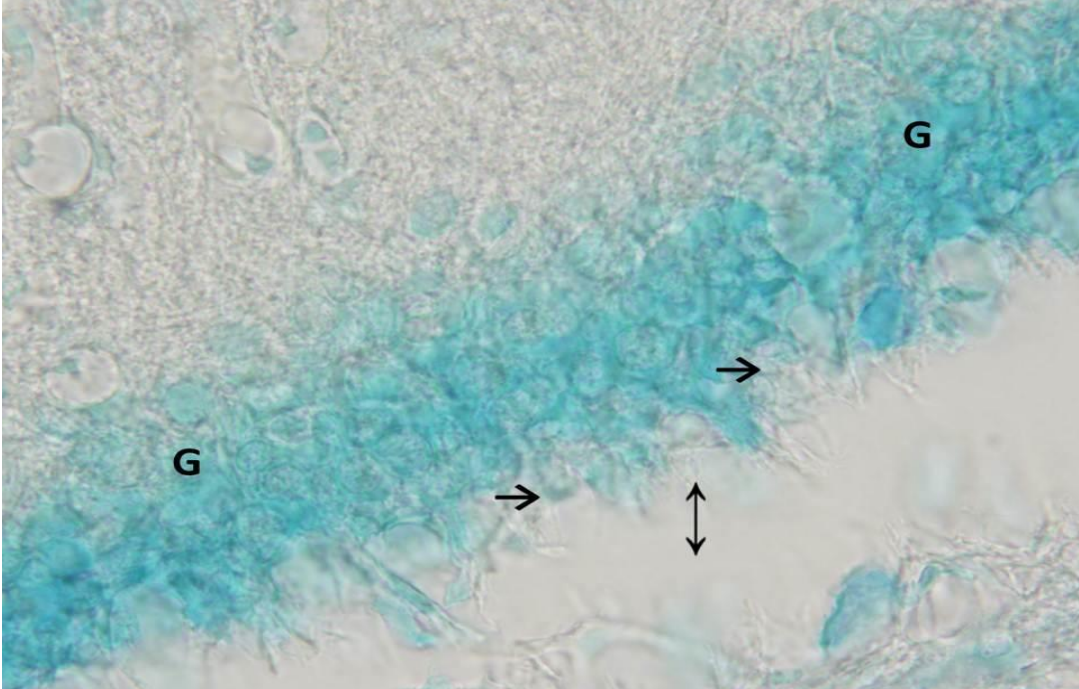
**Resim 27.** Sham grubu sıçanların hipokampus hilus bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (↓) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)



**Resim 28.** Sham grubu hilus bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri (X100)



**Resim 29.** Sham grubu sıçanların hipokampus DG bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus ile DG arasında yer yer vakuolizasyon, (↕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)

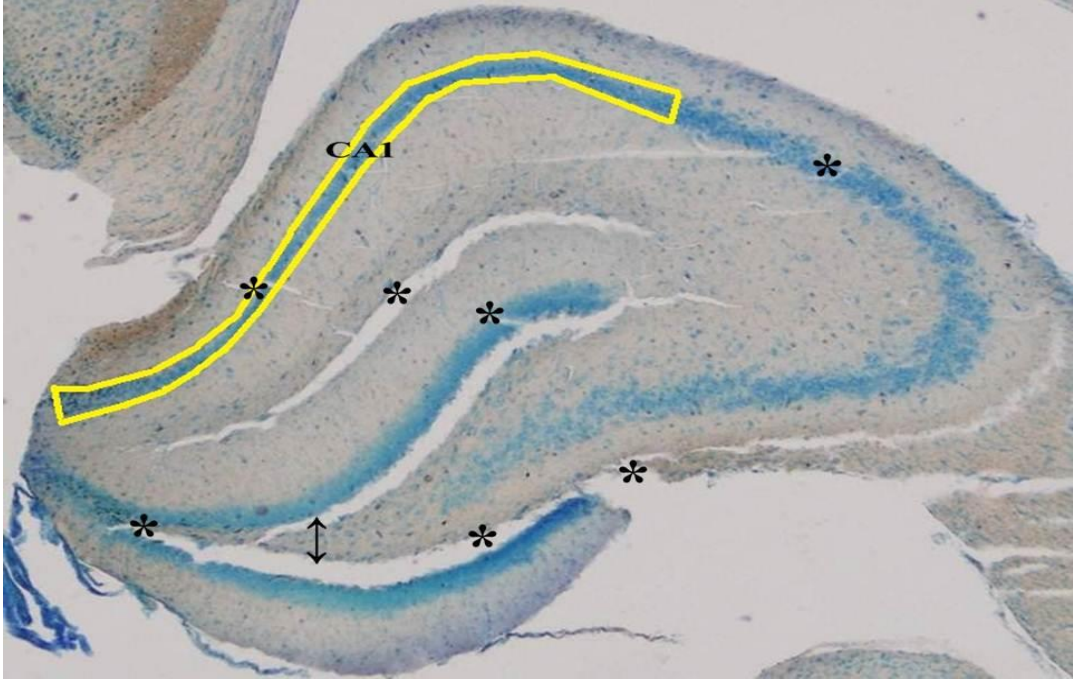


**Resim 30.** Sham grubu sıçanlarda DG bölgesindeki granüler (G) hücre görüntüleri. (→) DG bölgesinde granüler hücre bütünlüğünde bozulmalar, (↕) DG bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X100)

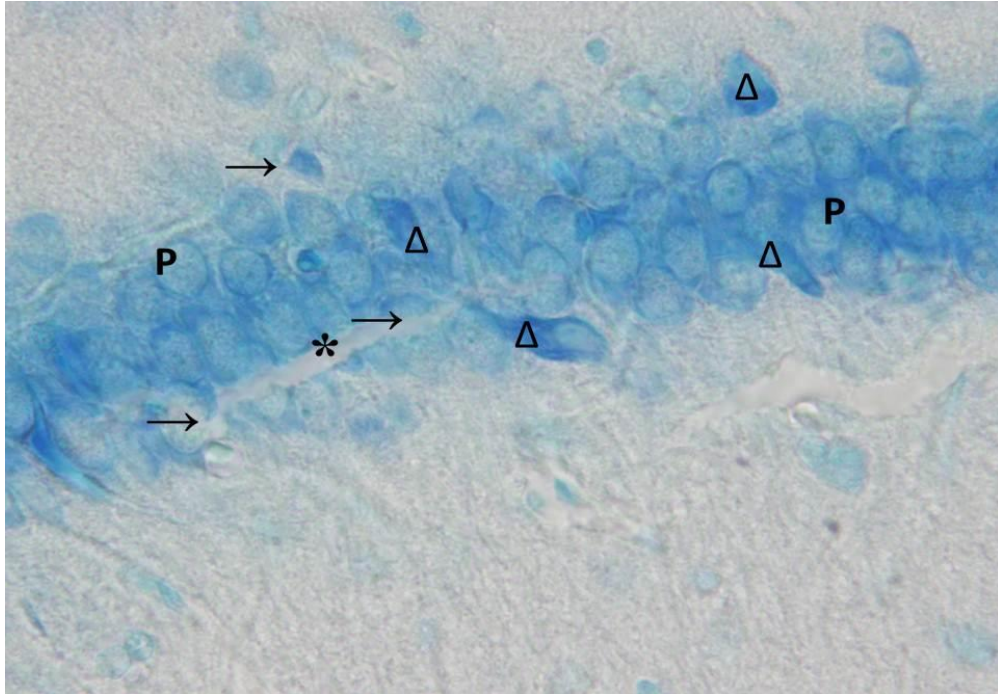


### **6.5.3. Hipokampus EMA Grubu Morfolojik Bulguları**

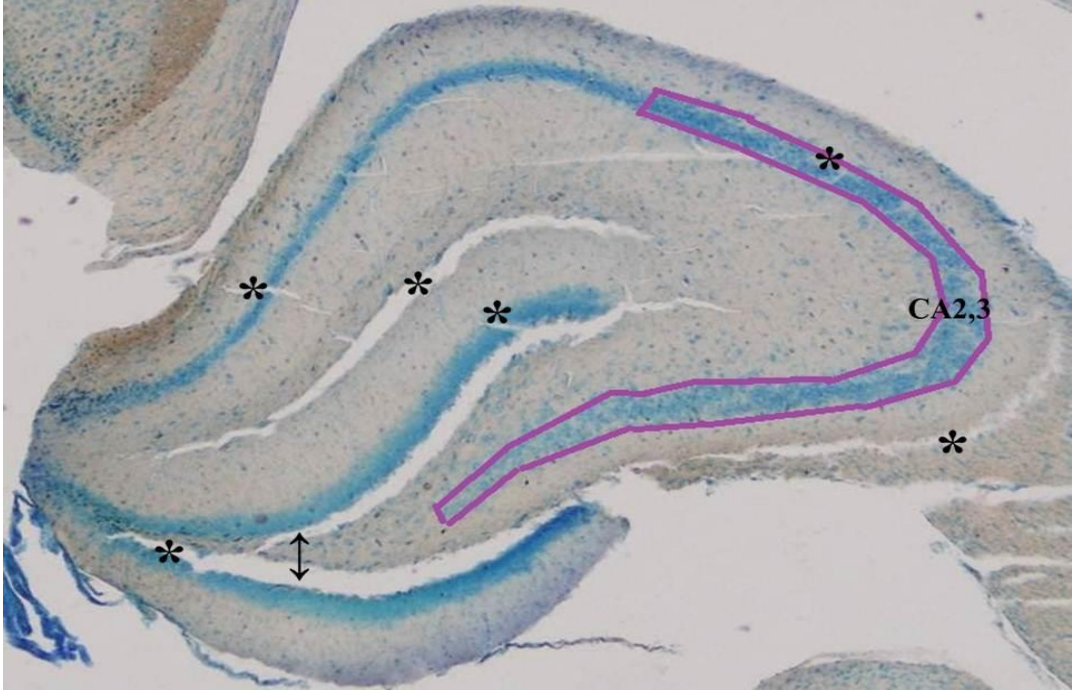
Elektromanyetik Alan grubuna ait hipokampus dokusunun dört ayrı bölgesi histopatolojik olarak değerlendirildi. Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerin sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı olduğu, hilus, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde piramidal hücre ve DG bölgesi granüler hücre bütünlüğünde bozulma ve hücre stoplazmalarında koyu boyanma mevcut (Resim 31, Resim 32, Resim 33, Resim 34, Resim 35, Resim 36, Resim 37, Resim 38).



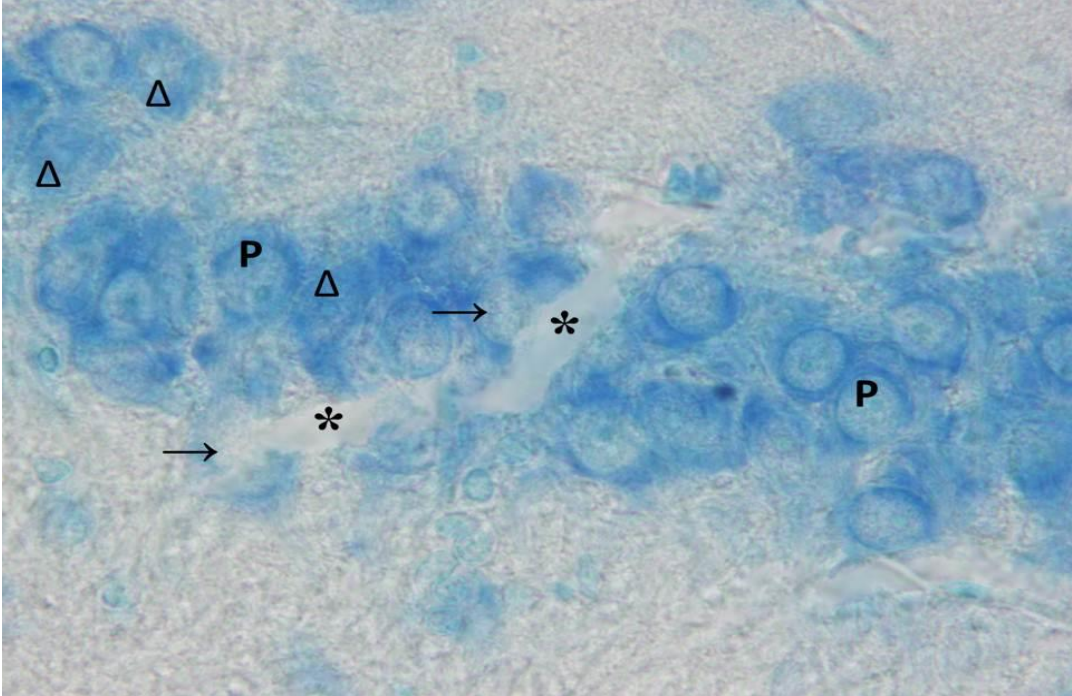
**Resim 31.** EMA grubu sıçanların hipokampus CA1 bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda ve hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (↓) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)



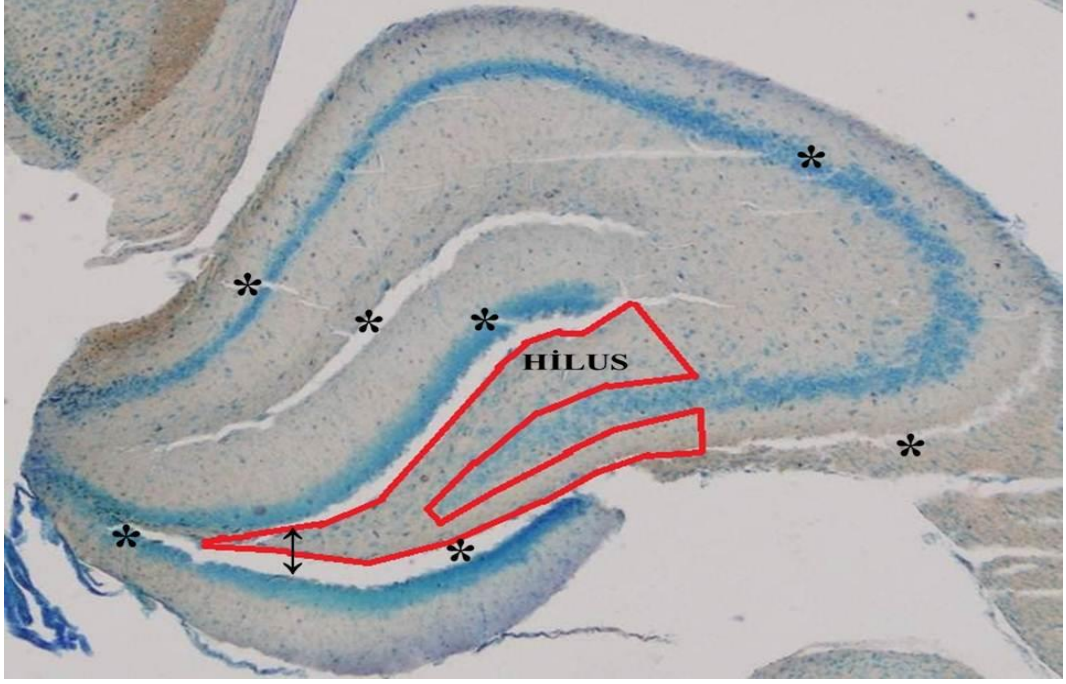
**Resim 32.** EMA grubu CA1 bölgesindeki piramidal (P) hücre görüntüleri. (\*) CA1 bölgesinde vakuolizasyon, (→) piramidal hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmektedir (X100)



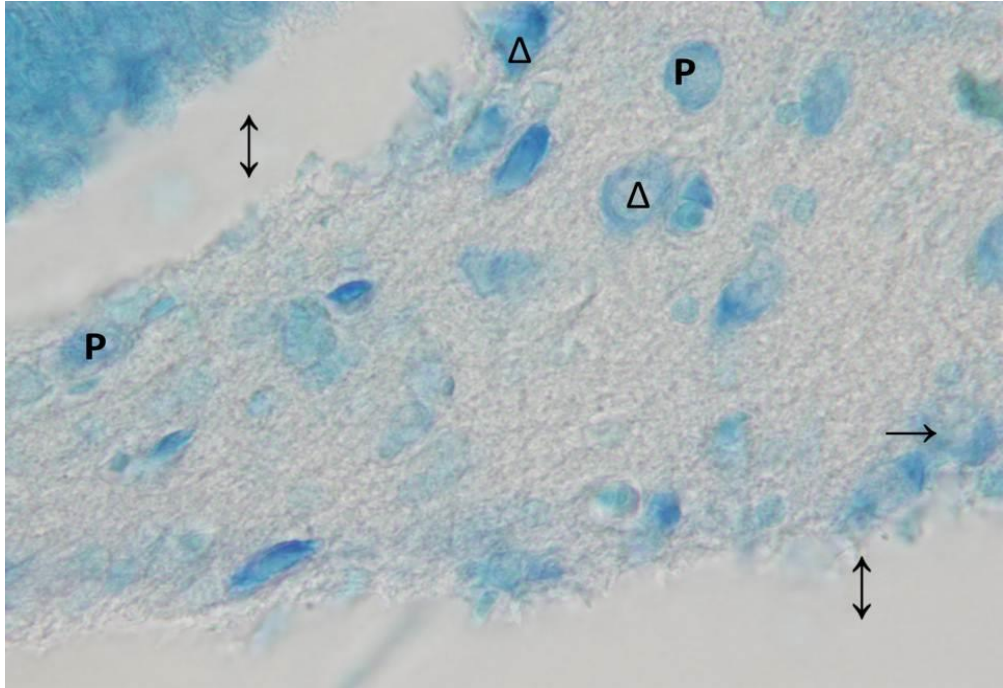
**Resim 33.** EMA grubu sıçanların hipokampus CA2 ve CA3 bölgelerinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda, hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (⇕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)



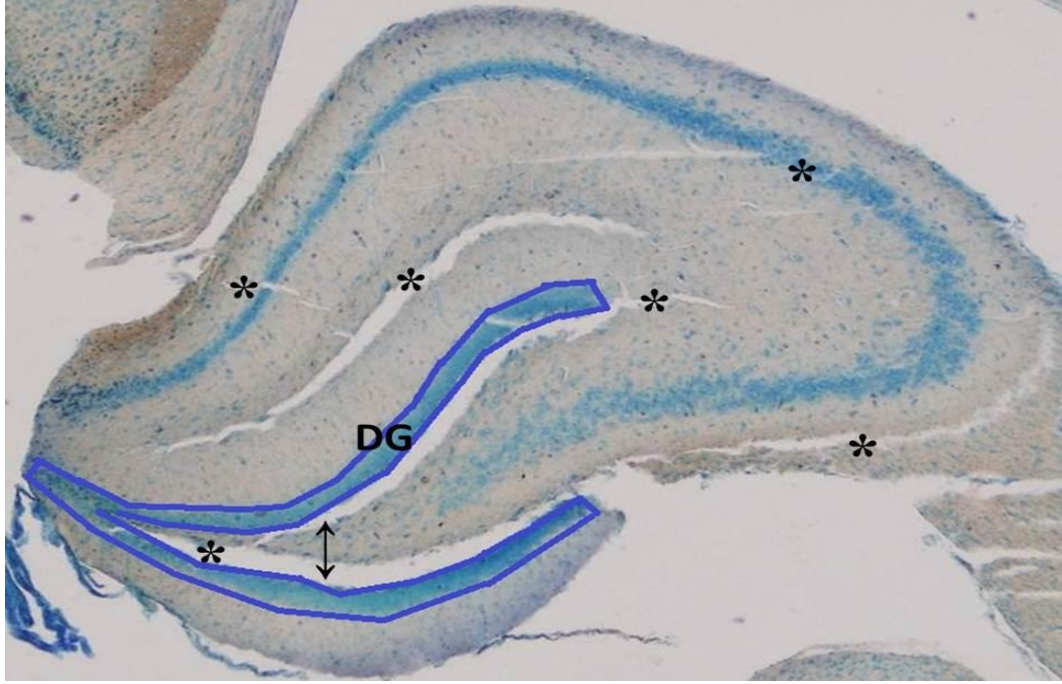
**Resim 34.** EMA grubu CA2 ve CA3 bölgelerinde piramidal (P) hücre görüntüleri. (\*) CA2 ve CA3 bölgelerinde vakuolizasyon, (→) piramidal hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmekte (X100)



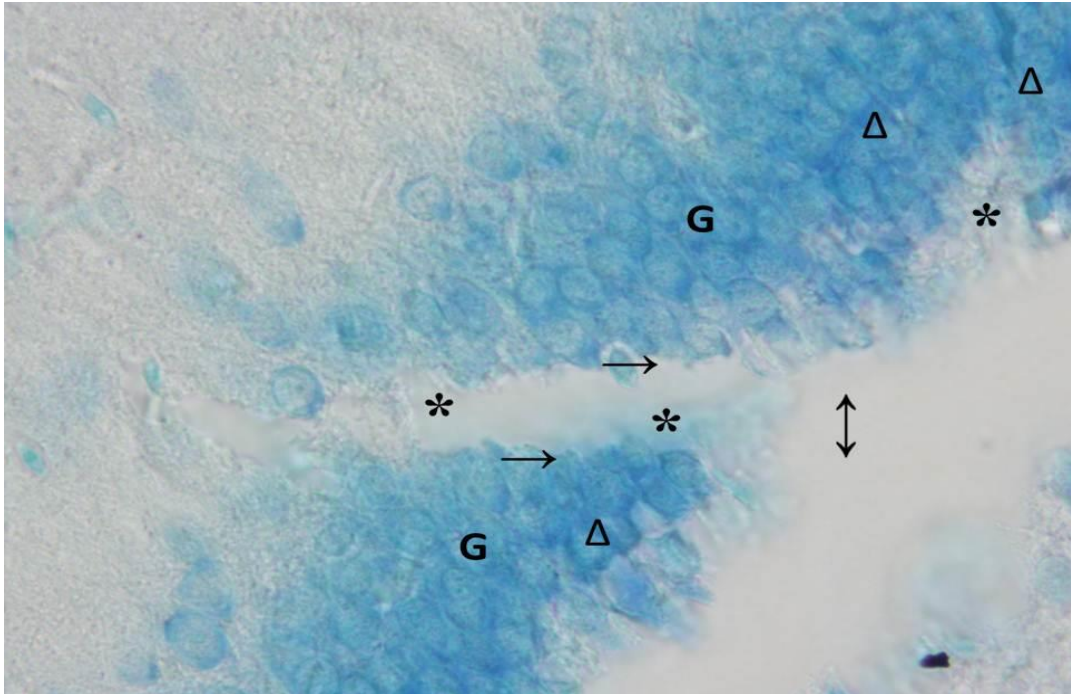
**Resim 35.** EMA grubu sıçanların hipokampus hilus bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda, hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (⇕) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)



**Resim 36.** EMA grubu hilus bölgelerinde piramidal (P) hücre görüntüleri. (⇕) Hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı, (→) piramidal hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmektedir (X100)



**Resim 37.** EMA grubu sıçanların hipokampus DG bölgesinin panoramik görüntüsü. (\*) Beyin dokusunda, hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, (↓) DG ve hilus bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı dikkati çekmekte (X4)



**Resim 38.** EMA grubu DG bölgelerinde granüler (G) hücre görüntüleri. (↓) DG bölge sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı, (\*) DG bölgesinde yer yer vakuolizasyon, (→) granüler hücre bütünlüğünde bozulmalar ve (Δ) stoplazmalarında koyu boyanmalar dikkati çekmekte (X100)

## **6.6. Hipokampus Nöron Sayısı Verileri**

Hipokampus hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde, gruplar ve gruplarda bulunan her bir sıçana ait nöron sayısı, grupların ortalama nöron sayısı, standart sapma, stereolojik analizlerde kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, HK ve değişim katsayıları verileri elde edildi.

### **6.6.1. Hilus Bölgesi Piramidal Nöron Verileri**

Hipokampus hilus bölgesinde yapılan değerlendirmede, EMA grubu ile sham grubu ( $p=0.040$ ) kıyaslandığında toplam piramidal nöron sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (Tablo 16). Kontrol grubu ile EMA grubu arasında ( $p=0.72$ ) ve kontrol grubu ile sham grubu ( $p=0.259$ ) kıyaslandığında toplam piramidal nöron sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Tablo 16).

**Tablo 16.** Her bir sıçana ait hipokampus hilus bölgesi piramidal nöron sayısı, grupların ortalama piramidal nöron sayısı, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK)

Grup	Hayvan no	Kesit sayısı	Piramidal nöron sayısı	Piramidal nöron sayısı (ortalama $\pm$ SS)	Kesit kalınlığı (ortalama) ( $\mu\text{m}$ )	HK	DK
<b>Kontrol (n=7)</b>	1	26	40194				
	2	40	34689				
	3	21	35169	37060.2			
	4	24	39490	$\pm$	20.8	0.11	0.03
	5	24	39803	1102.6			
	6	20	32753				
	7	18	37323				
<b>Sham (n=7)</b>	1	18	32340				
	2	16	27447				
	3	29	32155	34664.4			
	4	20	36040	$\pm$	20.9	0.11	0.04
	5	23	38723	1574.8 <sup>a</sup>			
	6	26	38216				
	7	23	37730				
<b>EMA (n=8)</b>	1	32	42899				
	2	23	43353				
	3	36	35104				
	4	34	27961	42176.3			
	5	27	44956	$\pm$	20.9	0.11	0.06
	6	25	53491	2780.6 <sup>a</sup>			
	7	22	41000				
	8	26	48645				

<sup>a</sup>EMA grubu piramidal nöron sayıları sham grubuna göre istatistiksel olarak artmıştır.

### 6.6.2. Dentat Girus Bölgesi Granüler Hücre Verileri

Hipokampus DG bölgesinde yapılan sayımlarda, EMA grubu ile sham grubu ( $p=0.021$ ) arasında toplam granüler hücre sayısının bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu görüldü (Tablo 17). Kontrol grubu ile EMA grubu ( $p=0.72$ ) ve kontrol grubu ile sham grubu ( $p=0.535$ ) arasında ise toplam granüler hücre sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (Tablo 17).

**Tablo 17.** Her bir sığana ait hipokampus DG bölgesi granüler hücre sayısı, grupların ortalama granüler hücre sayıları, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK)

Grup	Hayvan no	Kesit sayısı	Granüler hücre sayısı	Granüler hücre sayısı (Ortalama ± SS)	Kesit kalınlığı (ortalama) (µm)	HK	DK
<b>Kontrol (n=7)</b>	1	26	1119702	1014876.4 ± 33313.2	20.8	0.06	0.03
	2	40	972524				
	3	21	916412				
	4	24	1127590				
	5	24	915141				
	6	20	1001720				
	7	18	1051047				
<b>Sham (n=7)</b>	1	18	858655	966972.5 ± 33860.9 <sup>b</sup>	20.9	0.06	0.03
	2	16	919814				
	3	29	861645				
	4	20	1060300				
	5	23	1020748				
	6	26	973627				
	7	23	1074019				
<b>EMA (n=8)</b>	1	32	1104169	1114276.4 ± 56787 <sup>b</sup>	20.9	0.06	0.05
	2	23	756860				
	3	36	1221309				
	4	34	1067889				
	5	27	1236197				
	6	25	1138543				
	7	22	1121253				
	8	26	1267991				

<sup>b</sup>EMA grubu granüler hücre sayıları sham grubuna göre istatistiksel olarak artmıştır.

### 6.6.3. CA1 Bölgesi Piramidal Nöron Verileri

Hipokampus CA1 bölgesinde yapılan değerlendirmede, EMA grubu ile sham grubu (p=0.040) ve kontrol grubu ile EMA grubu (p=0.021) arasında toplam piramidal nöron sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görüldü (Tablo 18). Kontrol grubu ile sham grubu (p=0.805) arasında toplam piramidal nöron sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığı görüldü (Tablo 18).



**Tablo 18.** Her bir sıçana ait hipokampus CA1 bölgesi piramidal nöron sayısı, grupların ortalama piramidal nöron sayısı, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK)

Grup	Hayvan no	Kesit sayısı	Piramidal nöron sayısı	Piramidal nöron sayısı (ortalama $\pm$ SS)	Kesit kalınlığı (ortalama) ( $\mu\text{m}$ )	HK	DK
<b>Kontrol (n=7)</b>	1	26	202962	197736.1 $\pm$ 8328.2	20.8	0.06	0.04
	2	40	217231				
	3	21	176062				
	4	24	210993				
	5	24	187764				
	6	20	224072				
	7	18	165069				
<b>Sham (n=7)</b>	1	18	171294	189184.9 $\pm$ 18783.9	20.9	0.06	0.09
	2	16	118996				
	3	29	137014				
	4	20	257280				
	5	23	202353				
	6	26	206418				
	7	23	230941				
<b>EMA (n=8)</b>	1	32	310968	249895.2 $\pm$ 15265.5 <sup>c</sup>	20.9	0.06	0.06
	2	23	267750				
	3	36	223006				
	4	34	228846				
	5	27	275278				
	6	25	208526				
	7	22	190591				
	8	26	294197				

<sup>c</sup>EMA grubu piramidal nöron sayıları kontrol ve sham gruplarına göre istatistiksel olarak artmıştır.

### 6.6.3. CA2 ve CA3 Bölgesi Piramidal Nöron Verileri

Hipokampus CA2 ve CA3 bölgesinde yapılan değerlendirilmede, kontrol grubu ile EMA grubu ( $p=0.029$ ) arasında toplam piramidal nöron sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görüldü (Tablo 19). Kontrol grubu ile sham grubu ( $p=0.902$ ) ve sham grubu ile EMA grubu arasında ( $p=0.189$ ) toplam piramidal nöron sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığı görüldü (Tablo 19).

**Tablo 19.** Her bir sıçana ait hipokampus CA2 ve CA3 bölgesi piramidal nöron sayısı, grupların ortalama piramidal nöron sayısı, hesaplamalarda kullanılan kesit sayısı, ortalama kesit kalınlığı, hata katsayısı (HK) ve değişim katsayıları (DK)

Grup	Hayvan no	Kesit sayısı	Piramidal nöron sayısı	Piramidal nöron sayısı (ortalama $\pm$ SS)	Kesit kalınlığı (ortalama) ( $\mu\text{m}$ )	HK	DK
<b>Kontrol</b> (n=7)	1	26	164816	143512.3 $\pm$ 7804.2	20.8	0.07	0.05
	2	40	166643				
	3	21	125453				
	4	24	161436				
	5	24	124235				
	6	20	120114				
	7	18	141889				
<b>Sham</b> (n=7)	1	18	121588	147386.2 $\pm$ 19051.5	20.9	0.07	0.12
	2	16	83495				
	3	29	92699				
	4	20	221308				
	5	23	176315				
	6	26	155065				
	7	23	181235				
<b>EMA</b> (n=8)	1	32	149688	188324.8 $\pm$ 17567.1 <sup>d</sup>	20.9	0.07	0.09
	2	23	181924				
	3	36	134906				
	4	34	166531				
	5	27	281911				
	6	25	181619				
	7	22	165899				
	8	26	244121				

<sup>d</sup>EMA grubu piramidal nöron sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artmıştır.

### 6.7. Biyokimyasal Parametrelere Ait Bulgular

Kontrol, sham ve EMA gruplarına ait dokuda MDA, CAT, SOD ve GSH aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 20’de verildi.

**Tablo 20.** Kontrol, sham ve EMA grubu biyokimyasal parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapma sonuçları

Parametreler	Kontrol Grubu (n=8)	Sham Grubu (n=8)	EMA Grubu (n=8)
MDA (nmol/mg doku)	10.89 ± 0.32	5.34 ± 0.32 <sup>a</sup>	11.23 ± 0.40
CAT (µmol/dk/mg doku)	0.16 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.01
SOD (mmol/dk/mg doku)	3.62 ± 0.13	4.73 ± 0.17 <sup>b</sup>	4.25 ± 0.11 <sup>b</sup>
GSH (nmol/mg doku)	0.95 ± 0.02	0.97 ± 0.05	0.91 ± 0.04

<sup>a</sup>Sham grubu doku MDA değerleri kontrol ve EMA grubuna göre istatistiksel olarak azalmıştır.

<sup>b</sup>Sham ve EMA grubu doku SOD değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artmıştır.

#### 6.7.1. Doku Malondialdehit (MDA) Bulguları

Doku MDA değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile sham grubu (p=0.002) ve sham grubu ile EMA grubu (p=0.002) arasında anlamlı bir farkın olduğu görüldü. Kontrol grubu ile EMA grubu (p=0.937) arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 20).

#### 6.7.2. Doku Katalaz (CAT) Bulguları

Doku CAT değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile sham grubu (p=0.093), kontrol grubu ile EMA grubu (p=0.065) ve sham grubu ile EMA grubu (p=0.180) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 20).

#### 6.7.3. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Bulguları

Doku SOD değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile sham grubu (p=0.002) ve kontrol grubu ile EMA grubu (p=0.004) arasında anlamlı bir farkın olduğu görüldü. Sham grubu ile EMA grubu (p=0.065) arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 20).

#### 6.7.4. Doku Glutasyon (GSH) Bulguları

Doku GSH değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile sham grubu (p=0.818), kontrol grubu ile EMA grubu (p=0.394) ve sham grubu ile EMA grubu (p=0.310) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 20).

## 7. TARTIŞMA

Teknolojinin hızla gelişmesiyle birlikte EMA etkisine sahip birçok cihazın kullanımı da artmaktadır (radyo, televizyon, mikrodalga fırın ve cep telefonu gibi). Bu cihazlar içerisinde en yaygın olarak kullanılan ve neredeyse her yaş grubundan insanı etki alanı içerisine alan cep telefonudur. EMA'nın canlı doku üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, EMA etkisine maruz kalmanın çocuklarda önemli derecede patolojik ve fizyolojik değişikliklere ve davranış bozukluklarına sebep olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle doku ve organları henüz erişkin haline ulaşmayan adolesan dönemdeki çocukların da yetişkinlere göre EMA'dan daha fazla etkileneceği ve olası patolojik etkilere daha fazla maruz kalacağı kuvvetle muhtemeldir.

Cep telefonları dünyada yaygın olarak 900-1800 MHz frekans aralıklarında çalışmaktadır (78). Avrupa'da ve ülkemizde ise 900 MHz frekansında çalışan cep telefonları daha yaygındır (78-80). Bu bilgiler göz önünde bulundurularak çalışmamızda adolesan dönemdeki sıçanlar 900 MHz'lik EMA etkisine maruz bırakıldı. Çalışmamızda günlük hayatımızdaki cep telefonu kullanımına deneysel modelimizi benzetmek amacı ile EMA frekansını sabit tuttuk ve adolesan dönemindeki erkek sıçanların hipokampus üzerine olan etkisini araştırdık.

Cep telefonu kullanımının tüm dünyada hızla artmasıyla birlikte EMA'nın canlı dokular üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda artmıştır. Elektromanyetik alanın canlı dokular üzerinde kısa süreli ve uzun süreli etkileri farklı sonuçlar meydana getirir. Kısa süreli etkiler baş ağrısı, göz yanması, yorgunluk, halsizlik ve baş dönmesi gibi sonuçlarla kendini göstermektedir. Uzun süreli etkiler ise moleküler ve kimyasal bağlara, hücre yapısına, vücut koruma sistemlerine EMA'nın yaptığı etkilerdir (4). EMA ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, aynı doz ve şartlarda uygulanan EMA'nın değişik dokular üzerindeki farklı etkilerinin vücuttaki dokuların farklı özelliklerinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Dokular tarafından emilen gücün miktarı, dokunun iletkenliği ve ısıya duyarlılığına göre EMA'dan etkilenme değişmektedir (81). Elektromanyetik alan uygulamaları sırasında çevreye ısı yayılır ve bu ısı vücut tarafından emilerek sıcaklığa dönüşür. Bu sıcaklık artışı, gerçekte çok düşüktür ve büyük olasılıkla vücudun normal mekanizmaları ile kolayca etkisizleştirilebilir (75). Yapılan

çalışmalarda dokular tarafından tolere edilebilen sıcaklığın maksimum 1°C olduğu ifade edilmektedir (140).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde EMA maruziyeti sonucu ortamda oluşan sıcaklığın MSS dokularını etkilediği belirtilmiştir. Memeliler üzerinde yapılan bir çalışmada ortamdaki sıcaklık 41°C altında kaldığında beyin dokusunda bir hasara neden olmadığı ifade edilmektedir (140). alışmalar MSS'nin en fazla sıcaklığa dayanma aralığının 40-60 dk'da 42 °C ya da 10-30 dk'da 43 °C olduğunu göstermektedir. İnsanlarda MSS, 30 dk- 6 saat arasında en fazla 40 ve 43 °C sıcaklığa dayanabilmektedir. Araştırmalarda MSS'nin doğrudan sıcaklıktan etkilenmediği, fakat fiziksel değişimler sonucu beyin ve omuriliğin etkilendiği ifade edilmektedir (75, 140, 135). Çalışmamızda Sham ve EMA uygulaması sırasında, kafeslerdeki sıcaklık ortalamaları sırasıyla  $21.4 \pm 1.7$  ve  $21.7 \pm 1.7$  °C olarak tespit edildi. Bu sonuçlar uygulama alanlarındaki sıcaklığın MSS dokularını etkileyecek kadar yüksek olmadığını göstermektedir. Ayrıca sham ve EMA grupları yapılan uygulamalar sırasındaki kafes sıcaklıkları arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir farklılık yoktu. Sham ve EMA grupları uygulamaları sırasında kafeslerdeki nem bulgularında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu.

Literatür taramalar sonucunda EMA'nın kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığını (82-84), bu geçirgenlik artışının fiziksel değişimlere yol aarak MSS'de değişimlere neden olduğunu düşündürmektedir. Laboratuvar alışmaları incelendiğinde prenatal ve postnatal EMA uygulanmalar sonucunda MSS dokuları üzerinde etkileri olduğunu gösteren çalışmalar olduğu görülmüştür. Postnatal EMA uygulaması sonucunda normal morfolojik özelliklerde olmayan, siyah veya koyu mavi sitoplazmaya sahip piramidal nöronların olduğu hipokampus (9), CA bölgesinde piknotik hücreler bulunan hipokampus (90), CA bölgesinde koyu ve zarar görmüş piramidal hücreler bulunan hipokampus (79) DG'da granüler hücreler arasında koyu boyamış hücrelerin gözlendiği hipokampus çalışmalarında (86) rapor edilmiştir. Çalışmalarda bu ve benzeri yapısal değişikliklerin beyin tümörü gibi patolojilere yol açabileceği (136-138) ifade edilmektedir. Prenatal dönemde uygulanan EMA'nın, postnatal dönemdeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise; EMA'nın omurilikte patolojik değişikliklere yol açtığı (8), hipokampus CA bölgesinde piramidal hücre yapısında bozulmalara neden olduğu

(7), Purkinje hücreleri üzerinde elektrofizyolojik değişiklikler meydana getirdiği bildirilmiştir (91).

İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde EMA'nın amyotrofik lateral skleroz, yaşlılığa bağlı demans, Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklarla ilişkilendirildiği görülmektedir (92). EMA'nın insan beyni üzerindeki etkilerinin incelendiği 1925 yılı sonrasında Danimarka'da doğan,  $\geq 30$  yaşında olan ve tüm Danimarkalılara uygulanan bir anket çalışmasında; cep telefonu ile beyin tümörü arasında bir bağlantı olmadığı ifade edilmektedir (93). 2007 ve 2009 yılları arasında İsveçte yapılan vaka-kontrol çalışması sonucunda ise mobil ve kablosuz telefon kullanımı ile malign beyin tümörleri arasında bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (94). Diğer bir vaka çalışmasında ise 1985-2008 yılları arasında İsviçre'de yaşayan tüm çocuklar çalışma grubu olarak seçilmiş, çocukluk döneminde görülen kanserle EMA arasında bir bağlantı olmadığı ifade edilmiştir (95).

Çalışmamızda adolesan dönemlerindeki erkek sıçanlara uygulanan 900 MHz'lik EMA'nın etkileri ışık mikroskopu altında değerlendirildiğinde hipokampus bölgesinde değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Değerlendirme hipokampusun CA1, CA2 ve CA3, hilus, DG bölgelerinde yapıldı. EMA uygulanan grubun beyin dokusunda ve hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde yer yer vakuolizasyon, hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin sınırlarında düzensizlik ve doku kaybı, hilus, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde piramidal hücre ve DG granüler hücre bütünlüğünde bozulma ve stoplazmalarında koyu boyanma olduğu tespit edildi.

Baş ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında EMA etkisine maruz kalma sonucunda sıçanlarda beyin ve vücut ağırlıklarında istatistiksel açıdan herhangi bir değişimin olmadığı (79, 90) bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmalar, bulgularımızı destekler niteliktedir. Çalışmamızda EMA grubunun beyin ve vücut ağırlıklarında kontrol ve sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgular adolesan dönemde 900 MHz EMA maruziyetinden sonra beyin dokularında ağırlık kaybına neden olacak ciddi bir atrofinin ortaya çıkmadığını ve kilo kaybına neden olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerindeki hücre sayısı verilerini elde etmek için bilgisayar destekli stereoloji analiz sistemi

kullanılmıştır. Stereolojik yöntemlerin kurallarına uyularak yapılan çalışmalarda ilgilenilen yapının sayısı, hacim, alan ve uzunluk gibi verileri elde edilebilir ve elde edilen veriler gerçek değere yakın verilerdir. Bu nedenle stereolojik çalışmalar sonucunda elde edilen verilerden yola çıkılarak yapılan yorumlar gerçekçi ve kabul edilebilir yorumlardır (16).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, prenatal ve postnatal dönemlerde EMA uygulaması sonrası hipokampusda piramidal hücrelerin (9, 79, 89, 90), DG bölgesinde granüler hücrelerin azaldığı (86) rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise kısa süreli EMA uygulamasının hipokampus bölgesinde nöron kayıplarına neden olmadığı bildirilmiştir (139). Çalışmamızda hipokampusun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri nöron sayıları bakımından karşılaştırıldığında literatürde ilk defa yer alacak önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu ile sham grubunun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin nöron sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Kontrol grubu ile EMA grubunun CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri arasında yapılan karşılaştırmalarda ise EMA grubunun nöron sayısında artış olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Sham ve EMA grubunun hilus, DG ve CA1 bölgeleri karşılaştırıldığında, EMA grubunun nöron sayısında artış olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda adolesan dönemdeki sıçanlara uyguladığımız EMA uygulamasının hipokampus bölgesinde hücre artışına neden olduğunu söyleyebiliriz. Yaptığımız literatür taraması sonucunda, kaynaklarda bu sonuca benzer bir sonucun yer almadığı görülmüştür. Bu nedenle çalışmamızın bu sonucunun tarafımızdan ilk defa rapor edileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda adolesan dönemde EMA uygulamasının hipokampus bölgesinde hücre artışına neden olmasının birçok nedeni olabilir. Bu nedenlerden en önemlisinin kök hücreler olduğunu düşünmekteyiz. Normal erişkin memeli beyinlerinin nöronları, hücre ölümünden sonra yenilenmemektedir. Fakat kendi kendini yenileyen hipokampusun DG’u ve beynin lateral ventriküllerinin, subventriküler bölgesine yakın olan subependimal katmanında kök hücreler bulunmaktadır (140). Bu kısımlardaki nöronal kök hücreler bazı ilaçlar, çevresel etkenler, bazı psikolojik ve patolojik olaylar sonucunda uyarılarak yeni sinir hücreleri oluşumunu tetikler (141). Bu etkenlerden bir tanesi de EMA olabilir. Çalışmamızda, EMA uygulaması bittikten sonra sıçanlara bir

hafta süreyle davranış testleri uygulandı ve daha sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Bizim düşüncemize göre EMA uygulaması sonrasındaki bu bir haftalık süre içerisinde, EMA uyarıcı etki yaparak nöroenezisi başlatmış olabilir. Fakat yine de bu düşüncemizi destekler nitelikte bir kaynak bulunamamıştır. Ancak yapılan benzer bir çalışmada son derece düşük frekanslı EMA'nın yenidoğan fare hipokampusunda beyin yaşlanması ve nörodejeneratif hastalıklar sonucunda bozulan nöronlarda canlılığı arttırdığı, EMA etkisiyle nöroenezisin gerçekleşebileceği ve bu durumun nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici bir duruma dönüşebileceği bildirilmiştir (148).

Oksidatif stres endojen ve eksojen birçok nedenden dolayı birçok dokuda oluşmakta ve oksidatif hasara neden olmaktadır. Bu dokulardan beyin özellikle oksidatif hasara karşı savunmasızdır (5). Buna oksidatif metabolik aktivitenin ve reaktif oksijen metabolitlerinin yoğun olarak artışı, düşük antioksidan kapasite, hasarı tamir edecek mekanizmaların yeterli çalışmayışı, nöronların çoğalamaması ve sitoplâzmaya oranla hücre zarı yüzeyindeki artış neden olmaktadır (6). Beyin ve hipokampus dokularında oksidatif stresin meydana gelmesinin birçok sebebi olabilir. Bu nedenlerden biri EMA'dır (7-9). İncelenen çalışmalarda, 900 MHz EMA uygulaması sonucunda, kobaylarda beyin ve hipokampus dokularında oksidatif stres olduğu (143, 144) ifade edilmektedir.

Dokuda oluşan oksidatif hasarı göstermede en yaygın olarak kullanılan parametrelerden biriside MDA değerleridir (145). MDA lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biridir. Çalışmamızda gruplar arası MDA değerleri incelendiğinde; sham grubunun değerleri, kontrol ve EMA grubuna göre azalmıştır. Açık olarak ifade etmek gerekirse, bunun nedenini tam olarak açıklayamıyoruz. Kontrol grubu ile EMA arasında yapılan karşılaştırmada ise EMA grubunda hücresel bir artışın olduğu fakat istatistiksel olarak değerlendirmede anlamlı bir artış görülmediği tespit edildi. Bunun nedeni EMA uygulaması sonrası ile hayvanların sakrifiye edilip beyin dokularının çıkarılmasına kadar, davranış testlerini uygulamak için verilen on günlük bir arada antioksidan sistemin aktifleşmesi olabileceği düşünülmektedir. Kaynaklarda antioksidan enzimlerin, oksidatif hasar oluştuğunda biyolojik makromolekülleri önleyen bir ilk savunma mekanizması olduğu ifade edilmektedir (146). Özellikle çalışmamızda SOD değerlerinin EMA ve sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın gözükmesi bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Savunma mekanizmasında



SOD hızla, O<sub>2</sub>'yi daha az tehlikeli olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çevirir. Daha sonra CAT ve GPx tarafından H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> parçalanır ve suya dönüştürülür (146). Bu da ilk savunma anında SOD artışını açıklamaktadır. Diğer antioksidanlar incelendiğinde (GSH ve CAT) antioksidanlarında ise gruplar arası istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır.

Hipokampus beynin öğrenme, hafıza (10), navigasyon ve düşünme yeteneği (11) ile ilgili bölgesidir. Bu nedenle hipokampus üzerindeki birçok faktörün etkisi, birçok bilim insanının önemli araştırma konularındandır. Bunlardan birisi değişiklik etkenlerin neden olduğu hipokampus bölgesindeki hücresel değişikliklerin öğrenme üzerindeki etkisidir. Hücresel seviyede çalışma konumuzla ilgili yapılan çalışmalar EMA etkisinin öğrenme, hatırlama, motor fonksiyonlar, hafıza ve lokomotor aktiviteler ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle çocuklarda beyin gelişimin devam etmesi nedeniyle EMA etkilerinin beyin dokuları üzerindeki etkisinin ne olacağı ve daha sonraki yaşamlarını nasıl etkileyeceği tam olarak bilinmemektedir (12). Divan ve arkadaşları (13, 14) yaptıkları çalışmalarda EMA uygulaması sonrasında çocuklarda ve gençlerde davranış bozuklukları olabileceğini rapor etmişlerdir. Ayrıca Almanya'da çocuk ve ergen bireyler arasında yapılan vaka çalışması sonucunda genel davranışlar açısından problemler olduğu belirtilmiştir (15). Bu nedenle birçok bilim insanı tarafından özellikle çocukların cep telefonu kullanımının kısıtlanması gerektiği ifade edilmektedir (12).

Çalışmamızda 900 MHz EMA etkisine maruz bırakılan adolesan erkek sıçanların öğrenme ve hafıza performanslarını incelemek için pasif sakınma, sekiz kollu ışınal labirent ve Y-labirent testleri yapıldı. Her üç testte de deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sonuçlar değerlendirildiğinde 900 MHz EMA'nın adolesan erkek sıçanların öğrenmesi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda 32 günlük yetişkin erkek sıçanlara EMA maruziyeti sonrasında uygulanan sekiz kollu ışınal labirent ve navigasyon test sonuçlarına göre öğrenme ve hafızayla ilgili sorunlar olduğu bildirilmiştir (78, 96). Bazı çalışmalarda da açık alan, duygusal davranış, su içinde yapılan labirent ve yükseltilmiş labirent testlerinin uygulanması sonucunda da davranışlarda duygusal değişimler ve bilişsel bozukluklar (özellikle dikkat bozuklukları) görüldüğü ifade edilirken (97), 14 günlükken başlanıp 19 aylık olana kadar uygulanan 900 MHz EMA sonrası, dişi sıçanlarda sekiz kollu ışınal test sonucu

öğrenme becerilerinde ve davranışlarında herhangi olumsuz bir etki olmadığı ifade edilmiştir (98). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, Klose ve arkadaşlarının (98) yapmış olduğu davranış testleriyle çalışmamız sonuçlarının örtüştüğü görülmüştür.

Yapılan çalışmamızda lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için açık alan ve rotorod testleri uygulandı. Açık alan testi, lokomotor aktiviteleri ve anksiyete bulguları için ayrı ayrı değerlendirildi. Locomotor aktiviteleri için sıçanların düzenek üzerindeki kare değiştirme sayısı ve arka ayakları üzerine şahlanma (araştırıcı) sayılarına bakıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Anksiyete bulguları için defekasyon ve tımarlanma sayısı bulguları değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizler sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu sonuçlar çalışma esnasında sıçanlar üzerinde herhangi bir stres oluşturulmadığını ve çalışmanın güvenilir bir ortamda gerçekleştiğini göstermektedir. Locomotor aktiviteler üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; kısa dönemde yetişkin erkek sıçanlara uygulanan EMA sonucunda yapılan açık alan test sonucunda davranış değişikliklerinin olmadığı (99) ifade edilmiştir. Daniels ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada EMA uygulaması sonrasında öğrenme etkilenmezken, lokomotor aktivitelerde azalma olduğu belirtilmiştir (147).

Çalışmamızda EMA'nın etkilerinin denge, performans, koordineli hareketler, direnme gücü gibi lokomotor aktiviteleri üzerine etkilerini ölçmek için rotarod testi uygulandı. Rotarod testi 5, 10, 15, 20, 25, 30 rpm hızlarında test edildi. Tüm hızlarda yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmadı. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, prenatal dönemde uygulanan EMA'nın, postnatal dönemde etkilerine bakıldığında, öğrenme ve motor davranışlarını etkilediği ifade edilmektedir (8). Sakhnini ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada prenatal ve neonatal dönemde 5 gün boyunca, 50 Hz EMA uygulanan farelerde yapılan rotarod testi sonucunda, prenatal maruz kalanlarda öğrenme yeteneğinde azalma olurken, neonatal uygulanan grupta hiçbir etkinin olmadığı ifade edilmiştir (148). Yapılan bir diğer çalışmada 14. günde başlayıp 19. aya kadar, haftada 5 gün, günde 2 saat olmak üzere dişi sıçanlara uygulanan 900 MHz EMA'nın etkileri rotarod testiyle bakıldığında, sıçanların davranışlarında ve öğrenmelerinde herhangi bir bozukluk olmadığı bildirilmiştir (149). Yapılan literatür taraması bizim çalışmamızı desteklemektedir.

900 MHz EMA uygulaması sonrasında adolesan erkek sıçanlara uygulanan davranış testleri sonucu öğrenme, hafıza ve lokomotor davranış değişiklikleri olmadığı bulunmuştur. Ayrıca yapılan tüm davranış testlerinde sıçanlar üzerinde stres oluşturulmadığı ve testler yapılırken hayvanların doğal ortamlarına yakın bir laboratuvar ortamı kurulduğu ifade edilebilir. Sonuç olarak tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde adolesan erkek sıçanlara uygulanan 900 MHz EMA'nın hipokampus bölgesinde nöron sayısında artışa ve histopatolojik değişikliklere neden olduğunu ancak öğrenme, hafıza ve lokomotor davranışlarda herhangi bir değişikliğe neden olmadığını söyleyebiliriz.

## 8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Elektromanyetik Alanın adolesan erkek sıçanların hipokampus morfolojisi ve öğrenme davranışı üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda günde bir saat süreyle 25 gün boyunca uygulanan 900 MHz EMA'nın adolesan sıçanların;

1) Beyin ve kilo ağırlıklarında, öğrenme-hafıza, motor ve lokomotor aktiviteleri üzerinde değişikliklere neden olmadığı,

2) Hipokampusunun hilus, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri yer yer vakuolizasyonlara, DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde doku kaybı ve bölge sınırlarında bozulmalara, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde piramidal hücre yapılarında bozulmalara, DG bölgesinde granüler hücre yapılarında bozulmaya neden olduğu,

3) Hipokampusunun DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde nöron sayısı artışına sebep olduğu,

4) Doku SOD seviyesinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir.

Ayrıca günde bir saat süreyle 25 gün boyunca uygulanan 900 MHz EMA'nın, uygulanan alan ile uygulanmayan alan arasında sıcaklık ve nem farkına yol açmadığı da tespit edilmiştir.

Çalışma sonucunda elde edilen bu bulgulardan yola çıkarak, adolesan dönemde uygulanan 900 MHz EMA'nın hipokampus üzerindeki histopatolojik değişikliklerin elektron mikroskopik ve otoradyografik teknikler gibi daha ileri teknikler kullanılarak çalışılabileceğini ve hücrelerin genetik yapılarının incelenebileceği düşünülmektedir. Araştırmacılara sıçanların hızlı bir metabolizmaya sahip olmaları, hızla hücre yenilenmesi gerçekleşmesi ve hızlı büyümeleri nedeniyle EMA uygulaması sonrasında herhangi bir uygulama planlanırsa (davranış testleri gibi), uygulamalar bitene kadar EMA uygulamasının devam ettirilmesi gerektiği önerilmektedir. EMA uygulama sonrası birçok dokuda meydana gelen değişiklikler nedeniyle bu konunun diğer bilim disiplinlerinde çalışan araştırmacılar tarafından da üzerinde araştırma yapmaya değer bir konu olduğu düşünülmektedir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Taktak F, tiryakioğlu İ, Yılmaz İ (2005). GPS de kullanılan elektromanyetik dalgaların insan sağına etkilerinin irdelenmesi. Harita ve Kadastro Mühendisleri Odası, Mühendislik Ölçmeleri STB Komisyonu 2. Mühendislik Ölçmeleri Sempozyumu, İstanbul, 23-25 Ekim 2005, 641-648.
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) Haber Bülteni [online] (2013). Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15866>/[Accessed 22 August 2013].
3. Tirelli E, Laviola G, Adriani W (2003). Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 163-178
4. Emrol C (2008). 900 ve 1800 MHz mobil telefonların oluşturduğu elektromanyetik alanın tendon iyileşmesine etkisi: ratlarda deneysel çalışma. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Isparta.
5. Uysal N, Şişman AR, Gönenç S, Acıkgöz O, Kayatekin BM, Yalaz G (2008). Effects of repeated maternal separation on oxidative stress in adolescent male and female rat brains. *J Neurol Sci Turk* 15: 155-162.
6. Leker RR, Shohami E (2002). Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 39: 55-73.
7. İkinci A, Odacı E, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, Aslan A, Sönmez F.O, Baş O (2013). The Effects of Prenatal Exposure to a 900 Megahertz Electromagnetic Field on Hippocampus Morphology and Learning Behavior in Rat Pups. *Neuroquantology* 4: 582-590.
8. Odacı E, İkinci A, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, Sönmez OF, Aslan A, Okuyan M, Baş O (2013). The Effects of 900 Megahertz Electromagnetic Field Applied in the Prenatal Period on Spinal Cord Morphology and Motor Behavior in Female Rat Pups. *Neuroquantology* 4: 573-581.

9. Şahin A, Aslan A, Baş O, İkinci A, Özyılmaz C, Fikret Sönmez O, Çolakoğlu S, Odacı E (2015). Deleterious impacts of a 900MHz electromagnetic field on hippocampal pyramidal neurons of 8-week-old Sprague Dawley male rats. *Brain Res* 1624: 232-238.
10. El-Falougy H, Benuska J (2006). History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratisl Lek Listy* 107: 103-6.
11. Malhotra S, Cross RW, van der Meer MA (2012). Theta phase precession beyond the hippocampus. *Rev Neurosci* 23: 39-65.
12. Stewart W (2000). Mobile phones and health. Independent Expert Group on Mobile Phones.
13. Divan HA, Kheifets L, Obel C, Olsen J (2008). Prenatal and postnatal exposure to cell phone use and behavioral problems in children. *Epidemiology* 19: 523-9.
14. Divan HA, Kheifets L, Obel C, Olsen J (2012). Cell phone use and behavioural problems in young children. *J Epidemiol Community Health* 66: 524-9.
15. Thomas S, Heinrich S, von Kries R, Radon K (2010). Exposure to radio-frequency electromagnetic fields and behavioural problems in Bavarian children and adolescents. *Eur J Epidemiol* 25: 135-41.
16. Howard CV, Reed MG (1998). *Unbiased Stereology: Three dimensional measurement in microscopy*. BIOS Scientific Publishers, Oxford.
17. Lagali PS, Corcoran CP, Picketts DJ (2010). Hippocampus development and function: role of epigenetic factors and implications for cognitive disease. *Clin Genet* 78: 321-33.
18. Rice D, Barone S Jr (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 3: 511-33.
19. Bayer SA (1980). Development of the hippocampal region in the rat. II. Morphogenesis during embryonic and early postnatal life. *J Comp Neurol* 190: 115-34.

20. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL (2009). Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images-An overview of current segmentation protocols. *NeuroImage* 47: 1185-1195.
21. Amaral DG, Witter MP (1995). Hippocampal formation. *The rat nervous system*. 2nd ed. Paxinos G, Academic Pres, New York, 443-494
22. Csaba L, Tibor H (2007) . Extrinsic afferent systems to the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 163: 63-799.
23. Arthur C, Guyton M.D, John E. H (2006). *Textbook of medical physiology*. 11th ed. International ISBN 0-8089-2317-X, China, 612-dc22.
24. Amaral DG, Witter MP (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31: 571-591.
25. Omar JA, Mayank RM (2009). The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. *Trends Neurosci* 32: 329-38.
26. Kiefer C, Slotboom J, Buri C, Gralla J, Remonda L, Dierks T, Strik WK, Schroth G, Kalus P (2004). Differentiating hippocampal subregions by means of quantitative magnetization transfer and relaxometry: preliminary results. *Neuroimage* 23: 1093-1099.
27. Duvernoy HM (2005). *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. 3rd ed. Verlag S, Heidelberg B, New York, 147.
28. Hayman LA, Fuller GN, Cavazos JE, Pfleger MJ, Meyers CA, Jackson EF (1998). The hippocampus: normal anatomy and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 171: 1139-46.
29. İkinci A (2011). Beyin iskemisi sonrasında uygulanan etil piruvatın sıçan hipokampusunun nöron sayısı üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Sağlık Bilimler Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.
30. Dremencov E, Gur E, Lerer B, Newman ME (2003). Effects of chronic antidepressants and electroconvulsive shock on serotonergic neurotransmission in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 729-39.

31. Çetin K (2005). Formaldehid ile oluşturulan frontal korteks, hipokampus ve serebellum hücrel hasarına karşı melatoninin koruyucu etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak.
32. Totterdell S, Hayes L (1987). Non-pyramidal hippocampal projection neurons: a light and electron microscopic study. *J Neurocytol* 16: 477-85.
33. Hiroshi T, Yutaka Y, Fumikazu S, Kevin JM, Hajime F (2010). Roles of semaphorin-6B and plexin-A2 in lamina-restricted projection of hippocampal mossy fibers. *J Neurosci* 30: 7049-7060.
34. Stephen S, Sternberg MD (1995). *Histology for pathologists*. 2nd edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York, chapter 11, pp 248.
35. Berry MM, Bannister LH, Standring SM (1995). *Nervous system*. 38th ed. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy*, New York, Churchill Livingstone, 6-1124.
36. Meydan S (2008). Testosteron hormonu uygulanan sıçanlarda hipokampus morfolojik yapısının immunohistokimyasal olarak incelenmesi. Uzmanlık tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2008.
37. Burwell RD (2000). The parahippocampal region: corticocortical connectivity. *Ann NY Acad Sci* 911: 25-42.
38. Witter MP, Moser EI (2006). Spatial representation and the architecture of the entorhinal cortex. *Trends Neurosci* 29: 671-678.
39. Blackstad TW (1956). Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of reference. *Journal Comparative Neurology* 105: 417-537.
40. Burman MA, Star MJ, Gewirtz JC (2006). Dissociable effects of hippocampus lesions on expression of fear and trace fear conditioning memories in rats. *Hippocampus* 16: 103-13.
41. Dilberovic F, Secerov D, Tomic V (1986). Morphological characteristics of the gyrus dentatus in some animal species and in man. *Anat Anz* 161: 231-8.



42. Seress L (1988). Interspecies comparison of the hippocampal formation shows increased emphasis on the regio superior in the Ammon's horn of the human brain. *J Hirnforsch* 29: 335-340.
43. O'Keefe J, Nadel L (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford University Press, New York, 5-426.
44. Eichenbaum H, Cohen NJ (2001). *From conditioning to conscious recollection: memory systems of the brain*. Kindle edition. Oxford University Press, New York, 688-689.
45. O'Mara S (2005). The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J Anat* 207: 271-82.
46. Witter MP, Amaral DG (2004). *Hippocampal formation*. Third Edition, ed. Paxinos G. *The Rat Nervous System*. China, Elsevier, 635-704.
47. Diplock A (1998). *Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients*. ILSI Europe concise monograph series (Ed: Michael Gurr). Belgium, 59.
48. Hermes-Lima M, Zenteno-Savin T (2002). Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress. *Comp Biochem C Toxicol Pharmacol* 133: 537-56.
49. Song O (2004). *Oxidative Stress: A Theoretical Model or Biological Reality?* *C R Biologies* 327: 649-62.
50. Çaylak E (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 9: 73-83.
51. Larson RA (1988). The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry* 27: 969-978.
52. Koca N (2003). Karadeniz F. serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 16: 32-37.
53. Reiter RJ (1993). Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals. *Brazilian J Med Biol Res* 26: 1141-55.

54. Gutteridge JM (1995). Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem* 41: 1819-1828.
55. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A (1992). Free radicals and antioxidant systems. *Gazi Tıp Dergisi* 3: 243-250.
56. Öztürk M, Güzelhan Y, Sayar K, Tüzün Ü (2001). Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda plazma malondialdehit ve glutatyon düzeylerinin araştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 11: 155-159.
57. Yılmaz S (2005). Bilgi işleme modeline dayalı bir dersin fen bilgisi öğretmen adaylarının manyetizma konusundaki başarılarına etkisi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 28: 236-243.
58. Engin AO (2008). Uzun süreli bellek ve öğrenme. *Journal of the Institute of Social Sciences* 2: 251-262.
59. Heise GA (1984). Behavioral methods for measuring effects of drugs on learning and memory in animals. *Med Res Rev* 4: 535-558.
60. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER (1983). A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science* 219: 400-405.
61. Akça M (2012). Sıçanlarda epileptik nöbetlerin neden olduğu kognitif değişimlere Melatoninin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Sağlık Bilimler Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.
62. Griffiths D, Dickinson A, Clayton N (1999). Episodic memory: what can animals remember about their past. *Trends Cogn Sciences* 3: 74-80.
63. Marinesco S, Carew TJ (2002). Serotonin release evoked by tail nevre stimulationin the CNS of *Aplysia*: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity. *J Neurosci* 16: 425-35.
64. Dere E, Kart Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA (2006). The case for episodic memory in animals. *Neurosci Biobehal Rev* 30: 1206-1224.
65. Albright TD, Kandel ER, Posner MI (2000). Cognitive neuroscience. *Curr Opin Neurobiol* 10: 612-624.

66. Guyton AC, Hall JE (1996). Tıbbi Fizyoloji. 9. Baskı, ed. Çavuşoğlu H. Nobel Tıp kitabevi, İstanbul, 715-759.
67. Cutsuridis V, Wennekers T (2009). Hippocampus, microcircuits and associative memory. *Neural Networks* 22: 1120-8.
68. Treves A, Rolls E (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus* 4: 374-391.
69. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J (2007). *The hippocampus book*. Oxford University press. Oxford, 448-460.
70. McHugh SB, Niewoehner B, Rawlins JN, Bannerman DM (2008). Dorsal hippocampal N-methyl-D-aspartate receptors underlie spatial working memory performance during non-matching to place testing on the T-maze. *Behavioural Brain Res* 186: 41-47.
71. Robert FC, Jr. Jerry LU (1999). Questions and answers about biological effects and potential hazards of radiofrequency electromagnetic fields. Office of Engineering and Technology Questions and Technology Communications Commission. 4th edition, Washington, 1-30.
72. Singh AM, Kaur R (2014). Electromagnetic fields: biological implications on various life forms. *Int J Bioassays* 3: 2030-2040.
73. NIRC of the IRPA (1988): Guidelines on limits of exposure to radio frequency EM fields in the frequency range from 100kHz to 300GHz. *Health Physics* 54: 115-123.
74. Li DK, Yan B, Li Z, Gao E, Miao M, Gong D, Weng XP, Ferber JR, Yuan W (2010). Exposure to magnetic fields and the risk of poor sperm quality. *Reprod Toxicol* 29: 86-92.
75. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK-BİLTEN) (2001). Elektromanyetik dalgalar ve insan sağlığı sıkça sorulan sorular ve yanıtları [online]. Available from: <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/sandik/gsm.pdf>.
76. Daşdağ S (2010). İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi* 177-185.

77. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) Guidelines (1998). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics* 4: 494-522.
78. Dubreuil D, Jay T, Edeline JM (2002). Does head-only exposure to GSM-900 electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks? *Behav Brain Res* 129: 203-10.
79. Bas O, Odaci E, Kaplan S, Acer N, Uçok K, Colakoglu S (2009). 900 MHz Electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Res* 1265:178-85.
80. Caplan LS, Schoenfeld ER, O'Leary ES, Leske MC (2000). Breast cancer and electromagnetic fields a review. *Ann Epidemiol* 10: 31-44.
81. Güner R (2014). Elektromanyetik alanların çalışanların sağlık ve güvenliğine etkisi ve alınacak tedbirler. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Müfettişliği Yardımcılığı Etüdü, İstanbul.
82. Schirmacher A, Winters S, Fischer S, Goeke J, Galla HJ, Kullnick U, Ringelstein EB, Stogbauer F (2000). Electromagnetic fields (1,8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood-brain barrier in vitro. *Bioelectromagnetics* 21: 338-345.
83. Salford LS, Brun A, Stureson K, Eberhardt JL, Persson BRR (1994). Permeability of the blood-brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 50, and 200 Hz. *Microsc Res Tech* 27: 535-542.
84. Nittby H, Brun A, Eberhardt J, Malmgren L, Persson BR, Salford LG (2009). Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology* 16: 103-12.
85. Frey AH (1998). Headaches from cellular telephones: are they real and what are the implications? *Environ Health Perspect* 106:101-3.

86. Odaci E, Bas O, Kaplan S (2008). Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. *Brain Res* 1238: 224-9.
87. Sonmez OF, Odaci E, Bas O, Kaplan S (2010). Purkinje cell number decreases in the adult female rat cerebellum following exposure to 900 MHz electromagnetic field. *Brain Research* 1356: 95-101.
88. Fragopoulou AF, Samara A, Antonelou MH, Xanthopoulou A, Papadopoulou A, Vougas K, Koutsogiannopoulou E, Anastasiadou E, Stravopodis DJ, Tsangaris GT, Margaritis LH (2012). Brain proteome response following whole body exposure of mice to mobile phone or wireless DECT base radiation. *Electromagn Biol Med* 31: 250-74.
89. Bas O, Odaci E, Mollaoglu H, Uçok K, Kaplan S (2009). Chronic prenatal exposure to the 900 Megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. *Toxicol Ind Health* 25: 377-84.
90. Baş O, Sönmez F.O, Aslan A, İkinci A, Hancı H, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Odacı E (2013). Pyramidal cell loss in the cornu ammonis of 32-day-old female rats following exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field during prenatal days. *Neuroquantology* 4: 591-599.
91. Haghani M, Shabani M, Moazzami K (2013). Maternal mobile phone exposure adversely affects the electrophysiological properties of Purkinje neurons in rat offspring. *Neuroscience* 250: 588-98.
92. Johansen C (2000). Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 11: 539-543.
93. Frei P, Poulsen AH, Johansen C, Olsen JH, Steding-Jessen M, Schüz J (2011). Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. *BMJ* 343: 6387.
94. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH (2013). Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol* 43: 1833-45.

95. Hauri DD, Spycher B, Huss A, Zimmermann F, Grotzer M, von der Weid N, Spoerri A, Kuehni CE, Rössli M; Swiss National Cohort; Swiss Paediatric Oncology Group (2014). Exposure to radio-frequency electromagnetic fields from broadcast transmitters and risk of childhood cancer: a census-based cohort study. *Am J Epidemiol* 179: 843-51.
96. Hao D, Yang L, Chen S, Tong J, Tian Y, Su B, Wu S, Zeng Y (2013). Effects of long-term electromagnetic field exposure on spatial learning and memory in rats. *Neurol Sci* 34: 157-64.
97. Ammari M, Jeljeli M, Maaroufi K, Roy V, Sakly M, Abdelmelek H (2008). Static magnetic field exposure affects behavior and learning in rats. *Electromagn Biol Med* 27: 185-96.
98. Klose M, Grote K, Spathmann O, Streckert J, Clemens M, Hansen VW, Lerchl A (2014). Effects of early-onset radiofrequency electromagnetic field exposure (GSM 900 MHz) on behavior and memory in rats. *Radiat Res* 182: 435-47.
99. Mausset-Bonnefont AL, Hirbec H, Bonnefont X, Privat A, Vignon J, de Sèze R (2004). Acute exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields induces glial reactivity and biochemical modifications in the rat brain. *Environ Biol Dis* 17: 445-54.
100. Júnior LC, Guimarães Eda S, Musso CM, Stabler CT, Garcia RM, Mourão-Júnior CA, Andreazzi AE (2014). Behavior and memory evaluation of Wistar rats exposed to 1.8 GHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Neurol Res* 36: 800-3.
101. Jiang ML, Han TZ, Pang W, Li L (2004). Gender- and age-specific impairment of rat performance in the Morris water maze following prenatal exposure to an MRI magnetic field. *Brain Res* 995: 140-4.
102. Ünal B, Aslan H, Canan S, Şahin B, Kaplan S (2002). Biyolojik ortamlardaki objelerin sayımı yapılarak kullanılan eski (taraf) metotların önemli hata kaynakları ve çözüm önerileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 22: 1-6.
103. Pakkenberg B, Gundersen HJG (1988). Total number of neurons and glial cells in human brain nuclei estimated by the disector and the fractionator. *J Microsc* 150: 1-20.

104. Gundersen HJG (1985). Quantitative analysis of three-dimensional structures in neuroanatomy. In Quantitative Neuroanatomy in Transmitter Research. Ed. Agnati LF, Fuxe K, Basingstoke and London: MacMillan Pres, 3-9.
105. Braendgaard H, Gundersen HJG (1986). The impact of recent stereological advances on quantitative studies of the nervous system. *J Neurosci Methods* 18: 39-78.
106. Mayhew TM, Gundersen HJ (1996). If you assume, you can make an ass out of u and me': a decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. *J Anat* 188: 1-15.
107. Odacı E, Yıldırım Ş, Bahadır A, Canan S, Şahin B, Baş O, Bilgiç S, Kaplan S (2004). Yeni stereolojik yöntemlerin olası hata kaynakları ve çözüm yolları. *T Klin Tıp Bilimleri* 24: 78-87.
108. Canan S, Şahin B, Ünal B, Aslan H (2002). Parçacıkların toplam sayısının hesaplanması için bir metot: parçalama. *TKlin Tıp Bilimleri* 22: 30-46.
109. Gundersen HJG, Jensen EB (1987). The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc* 147: 229-63.
110. Gundersen HJG, Jensen EBV, Kieu K, Nielsen J (1999). The efficiency of systematic sampling in stereology-reconsidered. *J Microsc* 193: 199-211.
111. West MJ (1999): Stereological methods for estimating the total number of neurons and synapses: issues of precision and bias. *Trends Neurosci* 22: 51-61.
112. West MJ (1993). New stereological methods for counting neurons. *Neurobiol Aging* 14: 275-85.
113. Ünal B, Canan S, Aslan H, Şahin B, Çataloluk O, Kaplan S (2002). Doku örneklerindeki obje sayılarının hesaplanmasında tarafsız stereolojik metotlar: fiziksel disektör. *T Klin Tıp Bilimleri* 22: 15-24.
114. Gundersen HJG (1986). Stereology of arbitrary particles: A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of William R Thomson. *J Microsc* 143: 3-45.

115. West MJ, Slomianka L, Gundersen HJ (1991). Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anat Rec* 231: 482-97.
116. Sterio DC (1994). The unbiased estimation of number and size of arbitrary particles using the disector. *J Microsc* 134: 127-36.
117. De Groot DM, Bierman EP (1983). The complex-shaped perforated synapse, a problem in quantitative stereology of the brain. *J Microsc* 131: 355-60.
118. Gundersen HJG (1977). Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary particles: The edge effect. *J Microscopy* 111: 219-223.
119. Yildirim M, Marangoz C (2004). Effects of nitric oxide on passive avoidance learning in rats. *Int J Neurosci* 114: 597-606.
120. Hsiao YT, Yi PL, Li CL, Chang FC (2012). Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Neuropharmacology* 62: 373-84.
121. Pothuizen HH, Davies M, Aggleton JP, Vann SD (2010). Effects of selective granular retrosplenial cortex lesions on spatial working memory in rats. *Behav Brain Res* 208: 566-75.
122. Timofeeva OA, Eddins D, Yakel JL, Blackshear PJ, Levin ED (2010). Hippocampal infusions of MARCKS peptides impair memory of rats on the radial-arm maze. *Brain Res* 1308: 147-52.
123. Nitta A, Murai R, Suzuki N, Ito H, Nomoto H, Katoh G, Furukawa Y, Furukawa S (2002). Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF. *Neurotoxicol Teratol* 24: 695-701.
124. Rozas G, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL (1997). An automated rotarod method for quantitative drug-free evaluation of overall motor deficits in rat models of parkinsonism. *Brain Res Brain Res Protoc* 2: 75-84.
125. İkinci A, Odacı E, Baş O (2013). Effects of ethyl pyruvate administration on female rats' pyramidal cells of cornu ammonis after brain ischemia: a stereological and histopathological study. *Turk J Med Sci* 43: 354-361.



126. Bancroft JD, Cook HC, Stirling RW (1994). *Manual of Histological Techniques and their Diagnostic Applications*. Churchill Livingstone, London.
127. Sedlak J, Lindsay RH (1968). Estimation of total, protein-bound, and non- protein sulfhydryls groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 25: 192-205.
128. Ohkawa H, Ohishi H, Yagi K (1979). Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbutiric acid reaction. *Anal Biochem* 95: 351-358.
129. Aebi H (1974). Catalase. In: *methods of enzymatic analysis academic*. 2nd ed. Bergmeyer HU, Academic Press, New York, 673-684.
130. Sun Y, Larry WO, Ying L (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 34: 497-500.
131. Kaae SS, Chen F, Wegener G, Madsen TM, Nyengaard JR (2012). Quantitative hippocampal structural changes following electroconvulsive seizure treatment in a rat model of depression. *Synapse* 66: 667-76.
132. Schmitz C, Hof PR (2007). *Design-Based Stereology in Brain Aging Research*. *Frontiers in Neuroscience*, Chapter 4.
133. Jafarian M, Rahimi S, Behnam F, Hosseini M, Haghiri H, Sadeghzadeh B, Gorji A (2010). The effect of repetitive spreading depression on neuronal damage in juvenile rat brain. *Neuroscience* 169: 388-94.
134. Paxinos G, Watson Charles (1986). *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. Second edition, Avustralya.
135. Sminia P, van der Zee J, Wondergem J, Haveman J (1994). Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review. *Int J Hyperthermia* 10: 1-30.
136. Hardell L, Näsman A, Pålsson A, Hallquist A, Hansson Mild K (1999). Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: a case-control study. *Int J Oncol* 15: 113-116.
137. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K (2006). Pooled analysis of two casecontrol studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for

- malignant brain tumours diagnosed in 1997-2003. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 630-9.
138. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Morgan LL (2007). Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for Nor=10 years. *Occup Environ Med* 64: 626-32.
  139. Watilliaux A, Edeline JM, Leveque P, Jay TM, Mallat M (2011). Effect of exposure to 1,800 MHz electromagnetic fields on heat shock proteins and glial cells in the brain of developing rats. *Neurotox Res* 20: 109-19.
  140. Jiang W, Gu W, Brannström T, Rosqvist R, Wester P (2001). Cortical neurogenesis in adult rats after transient middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 32: 1201-7.
  141. Yu YM, Kim JB, Lee KW, Kim SY, Han PL, Lee JK (2005). Inhibition of the cerebral ischemic injury by ethyl pyruvate with a wide therapeutic window. *Stroke* 36: 2238-2243.
  142. Podda MV, Leone L, Barbati SA, Mastrodonato A, Li Puma DD, Piacentini R, Grassi C (2014). Extremely low-frequency electromagnetic fields enhance the survival of newborn neurons in the mouse hippocampus. *Eur J Neurosci* 39: 893-903.
  143. Ismail Meral I, Mert H, Nihat Mert N, Deger Y, Yoruk I, Ayşen Yetkin A, Keskin S. (2007). Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs. *Brain Res* 1169: 120-124.
  144. Amara S, Douki T, Garrel C, Favier A, Rhouma KB, Sakly M, Abdelmelek H (2011). Effects of static magnetic field and cadmium on oxidative stress and DNA damage in rat cortex brain and hippocampus. *Toxicol Ind Health* 27: 99-106.
  145. Kuş İ, Zararsız İ, Ögetürk M, Yılmaz HR (2007). Formaldehit nörotoksisitesine bağlı hipokampusta gelişen oksidatif hasar ve melatonin hormonunun koruyucu etkisi: deneysel bir çalışma. *Fırat Tıp Dergisi* 12: 256-260.

146. Aydin B, Akar A (2011). Effects of a 900-MHz electromagnetic field on oxidative stress parameters in rat lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma. *Arch Med Res* 42: 261-7.
147. Daniels WM, Pitout IL, Afullo TJ, Mabandla MV (2009). The effect of electromagnetic radiation in the mobile phone range on the behaviour of the rat. *Metab Brain Dis* 24: 629-641.
148. Sakhnini L, Ali HA, Qassab NA, Arab EA, Kamal A (2012). Subacute exposure to 50-Hz electromagnetic fields affects prenatal and neonatal mice's motor coordination. *J Phys* 111, 07B314; doi: 10.1063/1.3672285.
149. Klose M, Grote K, Spathmann O, Streckert J, Clemens M, Hansen VW, Lerchl A (2014). Effects of early-onset radiofrequency electromagnetic field exposure (GSM 900 MHz) on behavior and memory in rats. *Radiation Res* 182: 435-47.

## 10. ETİK KURUL ONAYI

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



KARADENİZ  
TECHNICAL UNIVERSITY  
ANIMAL CARE AND ETHICS  
COMMITTEE

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

<b>Çalışmasının Adı</b> : “900 Megahertz Elektromanyetik Alanın Adolesan Erkek Sıçanların Hipokampus Morfolojisi ve Öğrenme Davranışı Üzerine Etkisi ” <b>Çalışmacılar</b> : Prof.Dr.Ersan ODACI, Doktora Öğr.Ayşe İKİNCİ, Doç.Dr.Mehmet YILDIRIM, Y.Doç.Dr.Haydar KAYA <b>Anabilim Dalı</b> : Histoloji ve Embriyoloji			
<b>Etik Kurul Dosya No</b> 2013/ 67	<b>Etik Kurul Toplantı Tarihi</b> 21.01.2014	<b>Etik Kurul Toplantı No</b> 2014/02	<b>Etik Kurul Karar No</b> 1
<p>Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında; “900 Megahertz Elektromanyetik Alanın Adolesan Erkek Sıçanların Hipokampus Morfolojisi ve Öğrenme Davranışı Üzerine Etkisi ” başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (21.01.2014)</p> <p style="text-align: right;">Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı</p>			

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**T.C. Kimlik/Pasaport No** :  
**Soyadı, Adı** :İKİNCİ Ayşe  
**Uyruğu** :T.C.  
**Doğum tarihi ve yeri** :03.05.1978-Çaykara  
**Medeni hali** :Bekar  
**Telefon** :0536 6651252  
**Faks** :-  
**E-Posta** :ayse\_ikinci@hotmail.com  
**Yazışma adresi** : KTÜ Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

### EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	KTÜ Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	-
Yüksek Lisans	KTÜ Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	2011
Lisan	KTÜ Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü	2005
Lise	Ataköy Sağlık Meslek Lisesi	1996

### AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
Hemşirelik	KTÜ Farabi Hastanesi	1998 -

### YABANCI DİL

İngilizce

### UZMANLIK ALANI

Histoloji ve Embriyoloji

## YAYINLAR/BİLDİRİLER

### YAYINLAR

1. İkinci A, Odacı E, Baş O (2013). Effects of ethyl pyruvate administration on female rats' pyramidal cells of cornu ammonis after brain ischemia: a stereological and histopathological study. *Turk J Med Sci* 43: 354-361.
2. İkinci A, Odacı E, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, Aslan A, Sönmez F.O, Baş O (2013). The effects of prenatal exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field on hippocampus morphology and learning behavior in rat pups. *Neuroquantology* 4: 582-590.
3. Baş O, Sönmez F.O, Aslan A, İkinci A, Hancı H, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Odacı E (2013). Pyramidal cell loss in the cornu ammonis of 32-day-old female rats following exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field during prenatal days 13-21. *Neuroquantology* 4: 591-599.
4. Odacı E, İkinci A, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, Sönmez O.F, Aslan A, Okuyan M, Baş O (2013). The effects of 900 Megahertz electromagnetic field applied in the prenatal period on spinal cord morphology and motor behavior in female rat pups. *Neuroquantology* 4: 573-581.
5. Aktürk Z, Odacı E, İkinci A, Baş O, Canpolat S, Çolakoğlu S, Sönmez OF (2014). Effect of Ginkgo biloba on brain volume after carotid artery occlusion in rats: a stereological and histopathological study. *Turk J Med Sci* 44: 546-53.
6. Şahin A, Aslan A, Baş O, İkinci A, Özyılmaz C, Fikret Sönmez O, Çolakoğlu S, Odacı E (2015). Deleterious impacts of a 900MHz electromagnetic field on hippocampal pyramidal neurons of 8-week-old Sprague Dawley male rats. *Brain Res* pii: S0006-8993(15)00586-7. doi: 10.1016/j.brainres.2015.07.042.
7. Odacı E, Hancı H, İkinci A, Soömez OF, Aslan A, Şahin A, Kaya H, ÇolakogluS, Baş O (2015). Maternal exposure to a continuous 900 MHz electromagnetic field provokes neuronal loss and pathological changes in cerebellum of 32-day-old female rat offspring. *J Chem Neuroanat* pii: S0891-0618(15)00070-8. doi: 10.1016/j.jchemneu.2015.09.002.

## **BİLDİRİLER**

### **SÖZLÜ BİLDİRİLER**

1. İkinci A, Odacı E, Baş O. Beyin iskemisi sonrasında uygulanan etil piruvatın sıçan hipokampusunun nöron sayısı üzerine etkisi. 20. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi. Özet Kitabı, (S 105-106), Türk Elektron Mikroskopi Derneği, 25-28 Ekim 2012/Kemer Antalya.
2. İkinci A, Odacı E, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, Aslan A, Sönmez OF, Baş O. The effects of prenatal exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field on hippocampus morphology and learning behavior in rat pups. Electromagnetic Field in Medicine and Biology. 17 June 2013/Samsun.
3. Korkmaz YT, Taşkesen F, Odacı E, İkinci A, Değer O, Çandarlı C. Effect of propolis on new bone formation: An experimental study. Acbid 2014 8th International congress. Abstract Book. 28 Mayıs-1 Haziran 2014/Antalya (Sayfa 28).

### **POSTER BİLDİRİLER**

1. Aslan A, Sonmez OF, İkinci A, Soztanacı US, Bas O, Odaci E. Effect of chronic organophosphate exposure on the pyramidal cells of the hippocampus in the adult male rat. Asian and African stereology congress. 15. Ulusal Anatomi Kongresi Bildirim Özetleri kitabı (S 103). 6-8 November 2012/Samsun.
2. Odacı E, İkinci A, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, Sönmez O.F, Aslan A, Baş O. Prenatal dönemde uygulanan 900 Megahertz elektromanyetik alanın yavru dişi sıçanların omurilik morfolojisi ve motor davranışı üzerine etkileri. Electromagnetic Field in Medicine and Biology. Experimental and Clinical Medicine (S 278) 17 June 2013/Samsun.

### **ÖDÜLLER/TEŞVİKLER/BURSLAR**

1. KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (KTÜ BAP) tarafından 2010.114.001.9 kod nolu proje desteği (2010-2011).
2. 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı TUBİTAK (Ağustos 2014-Ağustos 2015/Aarhus Üniversitesi-Danimarka).