



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTROMANYETİK ALAN MARUZİYETİ SONRASI  
GUM ARABİK, KURKUMİN VE GARCINIA KOLA'NIN  
SIÇAN HİPOKAMPUSU ÜZERİNE ETKİSİ: SIÇANLARDA  
STEREOLOJİK VE HİSTOLOJİK ÇALIŞMA**

**DOKTORA TEZİ**

**Abdalla Ahmed Eldaw ELAMIN**

**Samsun  
Şubat-2019**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTROMANYETİK ALAN MARUZİYETİ SONRASI  
GUM ARABİK, KURKUMİN VE GARCINIA KOLA'NIN  
SIÇAN HİPOKAMPUSU ÜZERİNE ETKİSİ: SIÇANLARDA  
STEREOLOJİK VE HİSTOLOJİK ÇALIŞMA**

**DOKTORA TEZİ**

**Abdalla Ahmed Eldaw ELAMIN**

**Danışman**

**Prof. Dr. Süleyman KAPLAN**

**Samsun**

**Şubat-2019**

**Committee approval**



## TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora yolculuğum boyunca sürekli desteği, değerli tavsiyeleri ve mükemmel deneyimiyle beni destekleyen danışmanım Prof. Dr. Süleyman Kaplan'a kalbimin derinliklerinden özel teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Danışmanım sadece harika bir akıl hocası değil, aynı zamanda Samsun, Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde özellikle stereoloji ve elektromanyetik alan konusunda bana iyi bir deneyim sahibi olmamı sağlayan kişidir.

Prof. Dr. Ayman Ahmed Warille'ye sınırsız desteğinden ötürü teşekkür ederim. Ayrıca Prof. Dr. Berrin Zuhul Altunkaynak ve Doç. Dr. Mehmet Emin önger'e yardımları için teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, tezimin başlangıcından sonuna kadar beni destekleyen Dr. Ömür Gösüm Deniz'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmam boyunca değerli yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Gamze Altun'a şükranlarımı sunarım. Bunun dışında, Arş. Gör. Adem Kocaman, Arş. Gör. Erkan Erener, Dok. Öğr. Elfide Gizem Kıvrak, Dok. Öğr. İnsınsu Aydın, Arş. Gör. Burcu Delibaş ve Arş. Gör. Kıymet Kübra Yurt'a yardımları için teşekkür ederim.

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalındaki herkese destekleri ve ihtiyaç duyduğum her şeyi sağladıkları için teşekkürü bir borç bilirim.

En sıcak duygularımı annem ve babama (Ahmed and Zainab), kız kardeşlerime (Gamila and Tiyba), erkek kardeşlerime (Mohamed and Mustafa) ve tüm akrabalarımın destekleri ve beni yüreklendirmelerinden ötürü sunmayı bir borç bilirim. Bu tezi aileme ithaf ediyorum.

## ÖZET

### ELEKTROMANYETİK ALAN MARUZİYETİ SONRASI GUM ARABİK, KURKUMİN VE GARCINIA KOLA 'NIN SIÇAN HİPOKAMPUSU ÜZERİNE ETKİSİ: SIÇANLARDA STEREOLOJİK VE HİSTOLOJİK ÇALIŞMA

**Amaç:** Bu çalışma cep telefonları tarafından yayılan elektromanyetik alanın (EMA) hipokampus piramidal nöronları üzerindeki olası etkilerine odaklanmak ve bu olumsuz etkilerin azaltılmasında kurkumin (Kur), *Garcinia kola* (GK) ve *Gum arabik* in (GA) rolünü araştırmak üzere tasarlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamızda 12 haftalık 54 adet *Wistar albino* cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele olarak her grup altı sıçandan oluşmak üzere dokuz eşit gruba ayrıldı. Kontrol, Kur, GK ve GA grupları EMA'ya maruz bırakılmadı. Sham grubu EMA'ya maruz bırakılmadan EMA sisteminde tutuldu. EMA+Kur, EMA+GK, EMA+ GA ve EMA grupları, 28 gün boyunca her gününde bir saat 900 MHz EMA'ya maruz bırakıldı. Beyin doku örneklerinde, sıçan cornu ammonis (CA)'daki piramidal nöronların sayısı, optik parçalama tekniği kullanılarak hesaplanmıştır. Histopatolojik değişiklikler ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Ayrıca, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) enzimlerin aktivitesi kan serum örneklerinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Stereolojik veri analizi, EMA grubunun CA'sındaki piramidal nöronların toplam sayısının, kontrol ve Sham gruplarına göre önemli ölçüde azaldığını gösterdi. EMA+Kur ve EMA+GK gruplarında EMA grubuna göre anlamlı nöron koruyucu (nöroprotektif etki) gözlemlendi ( $p<0.01$ ). EMA+GA grubunda EMA grubuna göre anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** 900 MHz EMA, hipokampal piramidal nöronların yapısında ve sayısında ciddi değişikliklere neden olur. Kur ya da GK, bu zararlı etkilere karşı koruyucu etki gösterirken, GA göstermedi.

**Anahtar Kelimeler:** Elektromanyetik alan; Hipokampus; Stereoloji; Kurkumin;  
*Garcinia kola*; *Gum arabik*

**Abdalla Ahmed Eldaw Elamin, Doktora Tezi**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Şubat-2019**

**ABSTRACT**  
**EFFECT OF GUM ARABIC, CURCUMIN AND GARCINIA KOLA ON RAT**  
**HIPPOCAMPUS AFTER ELECTROMAGNETIC FIELD EXPOSURE:**  
**A STEREOLOGICAL AND HISTOLOGICAL STUDY IN A RAT MODEL**

**Aim:** The present study was designed to focus on the possible effects of the electromagnetic field (EMF) emitted by the mobile phones on the hippocampal pyramidal neurons and to investigate the role of Curcumin (Cur), *Garcinia kola* (GK) and *Gum arabic* (GA) in the reduction of these adverse effects.

**Material and Methods:** Fifty-four *Wistar albino* male rats, with 12-week-old were used for the present study. The rats were randomly divided into nine groups each group consisted of six rats. The Control (Cont), Cur, GK and GA groups were not exposed to EMA. Sham group was kept in the EMF exposure system without being exposed to the EMF. EMF+Cur, EMF+GK, EMF+GA and EMF groups were exposed to 900 MHz EMF for 28 days for one hour per day. The number of the pyramidal neurons in the cornu ammonis (CA) of the hippocampus was estimated using the optical fractionator technique. Histopathological changes were evaluated by light microscope. Furthermore, the activities of the superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzymes were evaluated in the blood serum samples.

**Results:** Stereological data analysis has revealed that the total number of the pyramidal neurons in the CA of the EMF group significantly decreased versus the Cont and the Sham groups. Significant protection of Cur and GK was observed in the EMF+Cur and EMF+GK groups in comparison to EMF group ( $p < 0.01$ ). No significant difference was observed between the EMF+GA group and EMF group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** 900 MHz EMF causes serious alterations in the number and structure of hippocampal pyramidal neurons. The Cur and the GK have a protective effect against these hazardous effects, while GA didn't show a protective effect.

**Keywords:** Electromagnetic field; Hippocampus; Stereology; Curcumin; *Garcinia kola*; *Gum arabic*

**Abdalla Ahmed Eldaw Elamin, Ph.D. Thesis**  
**Ondokuz Mayıs University- Samsun, February-2019**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AA:** Askorbik asid  
**AH:** Alzheimer hastalığı  
**AG:** Arabinogalaktan  
**AGP:** Arabinogalaktan-Protein kompleksi  
**asf:** Alan örnekleme oranı  
**BBB:** Kan beyin bariyeri  
**BDNF:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör  
**CA:** Cornu ammonis  
**CE:** Hata katsayısı  
**CBH:** Kronik böbrek hastalığı  
**CREB:** cAMP tepkili protein bağlayıcı element  
**CV:** Değişim katsayısı  
**DPPH:** 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl  
**Da:** Dalton  
**DG:** Dentat girus  
**ELF:** Son derece düşük frekans  
**EMA:** Elektromanyetik alan  
**EMR:** Electromagnetik radyasyon  
**FRAP:** Ferrik demir azaltıcı antioksidan güç  
**GAE:** Galik asit eşdeğeri  
**GA:** *Gum arabik*  
**GK:** *Garcinia kola*  
**GP:** Glikoprotein  
**GPC:** Jel geçirgenlik kromatografisi  
**GSH:** Glutatyon  
**GSM:** Küresel mobil iletişim sistemi  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit  
**HbF:** Fetal Hemoglobin  
**Kont:** Kontrol  
**KAT:** Katalaz  
**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

**Kur:** Kurkumin  
**MHz:** Megahertz  
**MSS:** Merkezi sinir sistemi  
**NMT:** Nordik mobil telefon  
**O2:** Süperoksit  
**O2:** Superoksit anyonu  
**PAM:** Darbe genlik modülasyonu  
**PH:** Parkinson hastalığı  
**RFR:** Radyofrekans radyasyonu  
**RF:** Radyofrekans  
**ROT:** Reaktif oksijen türleri  
**rpm:** Dakikadaki devir sayısı  
**SCA:** Orak hücre anemisi  
**SD:** Standart deviasyon  
**SOD:** Süperoksit dismutaz  
**SRÖ:** Sistematik rastgele örnekleme  
**ssf:** Kesit örnekleme oranı  
**tsf:** Kalınlık örnekleme oranı  
**UV-Vis:** Ultraviyole- görünür spektrofotometre  
**VLF:** Çok düşük frekans  
**Who:** Dünya sağlık organizasyonu  
**µm:** Mikrometre  
**°C:** Santigrat derece  
**1G:** Birinci jenerasyon  
**2G:** İkinci jenerasyon



## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ÖZET.....  | iv   |
| ABSTRACT.....  | v    |
| KISALTMALAR.....   | vi   |
| İÇERİK.....  | viii |
| 1. GİRİŞ.....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....   | 6    |
| 2.1. Elektromanyetik Alan.....                                 | 6    |
| 2.2. Elektromanyetik Alanın Tanımı.....                        | 6    |
| 2.3. Elektromanyetik Alan Kaynakları.....                      | 7    |
| 2.4. Elektromanyetik Radyasyonun Sınıflandırılması.....        | 8    |
| 2.5. Elektromanyetik Alanın İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi.....  | 8    |
| 2.6. Mobil Telefonu Teknolojisi.....                           | 10   |
| 2.7. Beyin Üzerine Mobil Telefonun Etkisi.....                 | 11   |
| 2.8. Hipokampus.....   | 12   |
| 2.8.1. Hipokampus Anatomisi.....                               | 12   |
| 2.8.2. Hipokampus Gelişimi.....                                | 14   |
| 2.8.3. Hipokampus Histolojisi.....                             | 15   |
| 2.8.4. Hipokampustaki Cornu Ammonis Alanları.....              | 17   |
| 2.8.5. Hipokampus ve Nörogenesis.....                          | 18   |
| 2.8.6. Hipokampus Fizyolojisi.....                             | 19   |
| 2.8.6.1. Erişkin Hipokampusunda Nöral Evreler.....             | 19   |
| 2.8.6.2. Papez Evresi.....                                     | 20   |
| 2.8.6.3 Hippocampusun Fonksiyonları.....                       | 22   |
| 2.8.7. Hipokampal Hasar.....                                   | 22   |
| 2.9. Doğal Antioksidan Maddeler.....                           | 23   |
| 2.9.1. Kurkumin.....   | 23   |
| 2.9.2. Kurkuminin Kimyasal Kompozisyonu.....                   | 24   |
| 2.9.3. Geleneksel Tıpta Kurkumin ve Biyolojik Özellikleri..... | 25   |
| 2.10. <i>Garcinia kola</i> .....                               | 25   |
| 2.10.1. <i>Garcinia kola</i> 'nın Kimyasal İçeriği.....        | 25   |
| 2.10.2. <i>Garcinia kola</i> 'nın Biyolojik Aktiviteleri.....  | 25   |
| 2.11. <i>Gum arabik</i> .....                                  | 26   |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.11.1. <i>Gum arabik'in</i> Kimyasal Kompozisyonu.....                  | 26        |
| 2.11.2. Geleneksel Tıpta <i>Gum arabik</i> .....                         | 27        |
| 2.11.3. Antioksidan Olarak <i>Gum arabik</i> .....                       | 27        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....  | <b>29</b> |
| 3.1. Deney Hayvanları.....   | 29        |
| 3.2. Hayvan Gruplarının Oluşturulması .....                              | 30        |
| 3.3. Deney Düzeneği ve Elektromanyetik Alana Maruziyet .....             | 30        |
| 3.4. Elektromanyetik Alan Maruziyet Düzeneği .....                       | 32        |
| 3.5. Doku Örneklerinin Hazırlanması.....                                 | 34        |
| 3.5.1. Perfüzyon .....   | 34        |
| 3.5.2. Rutin Histolojik Doku Takip İşlemleri .....                       | 36        |
| 3.5.3. Kesit Alma.. .....  | 36        |
| 3.5.4. Boyama İşlemi.....  | 37        |
| 3.5.5. Hipokampus Sınırlarının Belirlenmesi.....                         | 38        |
| 3.6. Stereolojik Analiz Sistemi.....                                     | 40        |
| 3.7. Örnekleme Oranı.....  | 41        |
| 3.8. Stereolojik Analizlerin Uygulanması.....                            | 42        |
| 3.9. Tarafsız Sayım Çerçevesi.....                                       | 43        |
| 3.10. Biyokimyasal Analizler.....  | 44        |
| 3.10.1. Serum Örneklerinin Alınması.....                                 | 44        |
| 3.10.2. Katalaz Enzim Aktivitesi Analizi.....                            | 44        |
| 3.10.3. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi Analizi.....                | 45        |
| 3.11. Toplam Fenolik İçerik ve Antioksidan Gücü .....                    | 45        |
| 3.11.1. Örneklerin Hazırlanması .....                                    | 45        |
| 3.11.2. Toplam Fenolik İçeriği Değerlendirme Yöntemi.....                | 45        |
| 3.11.3. Antioksidan Gücü Değerlendirme Yöntemi .....                     | 46        |
| 3.11.3.1. Ferrik Demir İndirgenme Gücü.....                              | 46        |
| 3.11.3.2. DPPH'nin Serbest Radikal Süpürücü Etkisinin Belirlenmesi ..... | 46        |
| 3.12. İstatistiksel Analizler.....                                       | 46        |
| <b>4. SONUÇLAR</b> .....   | <b>47</b> |
| 4.1. Stereolojik Bulgular.....   | 47        |
| 4.1.1. CA1 Bölgesinde Elde Edilen Bulgular.....                          | 47        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.1.2. CA2 Bölgesinde Elde Edilen Bulgular.....                    | 49         |
| 4.1.3. CA3 Bölgesinde Elde Edilen Bulgular.....                    | 51         |
| 4.1.4. Tüm Hipokampusta Elde Edilen Bulgular.....                  | 53         |
| 4.2. Işık Mikroskopik Bulgular .....                               | 55         |
| 4.2.1. CA1 Bölgesinden Elde Edilen Işık Mikroskopik Bulgular.....  | 55         |
| 4.2.2. CA2 Bölgesinden Elde Edilen Işık Mikroskopik Bulgular ..... | 56         |
| 4.2.3. CA3 Bölgesinden Elde Edilen Işık Mikroskopik Bulgular ..... | 58         |
| 4.3. Biyokimyasal Bulgular.....                                    | 60         |
| 4.3.1. Grupların Ortalama Katalaz Enzim Aktivitesi.....            | 60         |
| 4.3.2. Grupların Ortalama SOD Enzim Aktivitesi .....               | 61         |
| 4.4. Toplam Fenolik İçerik ve Antioksidan Güce Ait Bulgular.....   | 63         |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>  | <b>64</b>  |
| 5.1. Elektromanyetik Alan ve Hipokampus.....                       | 65         |
| 5.2. Kurkumin .....  | 69         |
| 5.3. <i>Garcinia kola</i> .....                                    | 70         |
| 5.4. <i>Gum arabik</i> .....                                       | 72         |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                  | <b>75</b>  |
| 6.1. Sonuç .....   | 75         |
| 6.2. Öneriler .....  | 75         |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>   | <b>76</b>  |
| <b>EKLER.....</b>  | <b>100</b> |
| Hayvan Etik Onay Belgesi.....                                      | 100        |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>   | <b>101</b> |

## 1. GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkelerde cep telefonu teknolojisinin ortaya çıkışı ve hızla gelişmesi iletişimi dünya çapında çok hızlı ve kolay hale getirmiştir. Bu bağlamda, yakın zamanlı deneysel ve epidemiyolojik araştırmalar cep telefonlarının yaygın kullanımından dolayı elektromanyetik alanın (EMA) sebep olduğu sağlık problemlerine dikkat çekmiştir (Hao ve ark., 2015). Bu cep telefonlarının hızlı bir şekilde ilerlemesine göre cep telefonlarından yayılan EMA'nın insanların mental bilişleri üzerine zararlı etkilerini anlamak için büyük girişimler yapılmıştır (Freude ve ark., 1998). Manyetik rezonans görüntüleme ve mikrodalga görüntüleme gibi tıbbi tanısal ve radyoterapi aletlerine ek olarak televizyon, bilgisayar, cep telefonu, radyo, baz istasyonu, Wi-fi ve mutfak aletleri gibi birçok elektronik ve teknolojik alet EMA üretebilir (Consales ve ark., 2012). Birçok araştırmada EMA'nın insanlar üzerindeki etkisinin EMA'ya maruziyetin yoğunluk ve süresine bağlı olduğunu ve bu etkilerin morfoloji (Bas ve ark., 2009a; Bas ve ark., 2009b; Baş ve ark., 2013), ve yaşayan organizmaların davranış ya da fonksiyonlarında (Salford ve ark., 2003; Baş ve ark., 2013; İkinci ve ark., 2013; Odacı ve ark., 2013b) görülebileceğini bildirmiştir. Cep telefonunun bu etkilere yol açma potansiyeli vardır çünkü hafıza ve bilişsel fonksiyondan sorumlu olan hipokampusu içeren beyne, özellikle de temporal loba ve duyma organlarına yakın olarak kullanılır (Davis ve ark., 2013a). Beyin radyofrekans radyasyonuna (RFR) daha duyarlı bir organdır. Dahası, ciddi hasar ilk önce mitokondriyada daha sonra da diğer organellerde görülür (Hao ve ark., 2015). Nöral dokunun cep telefonundan emilen radyasyonu absorbe etme potansiyeli diğer organ dokularından daha fazladır (Irmak ve ark., 2002). İlk jenerasyon kablosuz cep telefonu teknolojisi (cep telefonu) 1980'lerin sonunda ortaya çıkmıştır. Son birkaç yılda herkesin bir cep telefonu vardır. Birçok ülkede, %80'den fazla insan cep telefonu kullanır (Feychting ve ark., 2005). Hayvan ve insanlarda yapılan araştırmalar global mobil iletişim tarafından yayılan EMA'nın davranış, sinir taşıyıcıları ve kan beyin bariyeri (BBB) geçirgenliğini etkilediğini göstermiştir (Dubreuil ve ark., 2002; Brillaud ve de Seze, 2006; D'Andrea ve ark., 2003).

Günümüzde, EMA'nın olası riskleri nedeniyle EMA ölçümü gerekliliği ortaya çıkmıştır. EMA'nın olası olumsuz etkileri direkt olarak hissedilmemesine rağmen, bu etkiler uzun bir süre sonra birikebilir. Bu fikre dayanarak, araştırmacılar insan sağlığı

üzerine 900 MHz EMA'nın negatif etkilerine yoğunlaşmıştır (Bas ve ark., 2009a; Duhaini, 2016; Erdem Koc ve ark., 2016). EMA etrafa radyasyon sızıntısına sebep olma olasılığı ile birlikte birçok farklı uygulamada kullanılır. EMA maruziyeti insanlar için bir sağlık tehlikesidir. Birçok araştırma artmış nörodejeneratif hastalıkların EMA'ya mesleki maruziyet ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (Hug ve ark., 2006; Jiang ve ark., 2013). Yapılan bir araştırma uzun süreli EMA maruziyetinin sıçanlarda ciddi bilişsel öğrenme ve hafıza bozukluğuna neden olabileceğini ortaya çıkarmıştır (Jiang ve ark., 2013). Birçok araştırma EMA'nın merkezi sinir sisteminin (MSS) morfolojik ve biyokimyasal yapısını değiştirebileceğini ortaya çıkarmıştır (Sonmez ve ark., 2010). süreli EMA maruziyeti sinaptik plastisite regülasyonu, sinir taşıyıcısı salınımı ve nöronal hayatta kalmayı içeren beyin fonksiyonlarını etkiler (Sakatani ve ark., 2002; Manikonda ve ark., 2007). Aynı zamanda, embriyonik gelişme esnasında yeni nöron meydana getirmek için nöral kök hücrelerin çoğalmasını engeller (Salford ve ark., 2003). Farklı çalışmalar hayvan beyнинin 900 MHz EMA'ya maruz kalmasının beyin dokularını etkileyebileceğini ve beyincik, hipokampus, korteks ve bazal gangliyada nöron sayısını azaltacağını ortaya çıkarmıştır (Mausset ve ark., 2001; Salford ve ark., 2003). Sıçan nöronal hücrelerinde deneysel çalışmalar yapılmış, EMA'nın DNA üzerinde zararlı bir etkisi olduğu ve tek ve çift helislerin bozulduğu gösterilmiştir. Mikrodalga radyasyonuna maruz kalan çalışanlarda lenfositlerde küçük çekirdek sayısında artış olduğu bildirilmiştir (Merola ve ark., 2006). Rutin konuşma esnasında cep telefonunu kulağa bastırma kulak etrafındaki dokunun ısısını artıracaktır. Sonuç olarak, cep telefonundan yayılan EMA kulağın yakınındaki dokuları etkileyebilir, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, karıncalanma, uyuşma, azalmış konsantrasyon ve hafıza kaybına sebep olabilir (Sandstrom ve ark., 2001). EMA tarafından yayılan enerji yan yana atomlar ya da moleküller arasındaki kimyasal bağları bozar ve böylelikle enerjilerini artırır ve farklı mekanizmalı yaşayan hücreleri etkileyen serbest radikaller üretir (Rollwitz ve ark., 2004). Günümüzdeki toplumlarda tüm yaş grupları cep telefonu kullanır; çocuklar, ergenler, yetişkinler. Kadınlar cep telefonu ile erkeklerden daha fazla konuşur. Bu durumda, kadınlar EMA'nın etkilerine erkeklerden daha fazla yatkın olmaları gerekir (Soderqvist ve ark., 2007; Soderqvist ve ark., 2008). Çocukların beyinlerinin radyasyonu absorbe etme kapasitesi yetişkinlerden daha yüksektir ve bunun sebebi olarak beyni dış hasarlardan koruyan kemik ve beyin zarlarının

yetişkinlerde olduğu kadar tam olgunlaşmamış olması düşünülür, dahası, çocukların beyinlerinde yetişkinlerden daha fazla sıvı ve elektrolit vardır. Bu yüzden, çocukların beyinleri EMA maruziyetinin etkilerine yetişkinlerden daha fazla yatkındır (Odaci ve ark., 2008; Bas ve ark., 2009a; Bas ve ark., 2009b; Sonmez ve ark., 2010; Warille ve ark., 2016). Gebe kadınlar cep telefonunu çalışan kadınlardan daha fazla kullandıklarından, bu çeşit koşullarda büyüyen fetusun beyni EMA etkisi altında olabilir (Friedman ve ark., 1996). Hipokampus beynin temporal lobunda olan ve limbik sistemin bölümlerini oluşturan büyüleyici bir beyin bölgesidir. Dentat girus (DG) ve cornu ammonis (CA)'in karmaşık tabakalarını içerir (Williams ve Warwick, 1980). Subikulumun üst yüzeyinde olan hipokampus Papez devresinin başlama ve bitiş bölgesidir (Parent ve Carpenter, 1996).

Nörojenez süreci gebelik esnasında beyinde devam eder ve doğumdan önce tamamlanır (Guidi ve ark., 2005). DG nörojenezin yaşam boyunca devam ettiği beyin bölgelerinden biridir (Eriksson ve ark., 1998). CA'daki piramidal nöronlar ve DG'deki granüler nöronlar hipokampüste nöron popülasyonu oluşturur. Piramidal hücreler hipokampüsteki ana nöron çeşididir (Amaral ve Witter, 1989). DG hipokampüse ana duyuşal girdi alanıdır. Buna ek olarak, DG'deki yeni nöron üretimi hipokampal fonksiyon ve beyin plastisitesinde önemli bir rol oynar (Snyder ve ark., 2001). Buna ek olarak, hipokampus duyuşal bilginin çoğunu entorhinal korteksten alır (Swanson, 1983). CA bölgesi genellikle 4 alt bölgeye ayrılır CA1, CA2, CA3 ve CA4. DG'nin kapladığı CA4 alanı CA1, CA2 ve CA3'ten ayrılır (Tien ve ark., 1992). Hipokampus öğrenme, hafıza ve bilişsel performansı içeren birçok bilişsel fonksiyonda önemli roller oynar (Eichenbaum ve ark., 1992; McEwen, 1994; Lemaire ve ark., 2000; Eyre ve ark., 2003). Bu bağlamda, DG'deki nörojenez öğrenme ve hafıza ile ilişkili hipokampal devrelere entegre olan nöronlar üretir (McHugh ve ark., 2007; Zhao ve ark., 2008; Aimone ve ark., 2011).

Antik çağlardan beri bitkiler ve özleri çeşitli hastalıklara karşı ilaç olarak kullanılmıştır. Antioksidanlar bitkilerde bulunan biyolojik olarak aktif bileşenlerdir ve ürünlerinin birçok biyolojik aktiviteleri olduğu ve başarılı terapötik ajanlar olduğu bildirilmiştir. Birçok kronik insan hastalığına karşı aktivitelerinin ana sebebi oksidatif stresteki azalma ve aynı zamanda farklı selüler metabolik reaksiyonlarda serbest radikalleri baskılamasıdır (Reddle, 2002). Bu yüzden, birçok insan toksik ve karsinojenik sağlık

tehlikeleri nedeniyle sentetik antioksidan yerine doğal antioksidanların kullanımını tercih eder ve tavsiye eder (Zambonin ve ark., 2012; Abdel-Hameed el ve ark., 2014). Birçok epidemiyolojik araştırma özellikle insanların büyük çoğunluğunun modern ilaçlara sınırlı sayıda erişebildiği gelişmemiş ülkelerde yüksek doğal antioksidan içeren besinlerin sürekli tüketiminin belirli kanser türleri, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların insidansını azaltabileceğini göstermiştir (Marles ve Farnsworth, 1995). Kurkumin (Kur) (diferuloilmetan) Güney Asya'nın birçok ülkesinde bolca bulunan doğal bir fenoldur ve bu ülkelerde yaşayanlar tarafından besinlere tat ve renk vermek için kullanılır (Patil ve Srinivasan, 1971). Kanser gelişimini bastırma ya da önlemede ve kanserin gelişimine karşı profilaksi olarak araştırılmıştır. Yakın zamanlı araştırmalar Kur'un oksidatif stresin ve yaşla ilişkili nörolojik bozuklukların sebep olduğu hasarı azaltabileceğini göstermiştir (Chen ve ark., 1999; Rao ve ark., 1995). Hayvan modelleri üzerine yapılan deneysel araştırmalar Kur'un Alzheimer (AH) (Calabrese ve ark., 2003; Yang ve ark., 2005), Parkinson hastalığı (PH) (Mythri ve Bharath, 2012), demans (Vas ve ark., 2001) ve fokal serebral iskemi (Thiyagarajan ve Sharma, 2004) gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini varsaymıştır. Bunun yanı sıra, Kur hipokampal sinir hücrelerini zarar görmüş ve eksitotoksik hasardan koruyabilir ve tedavi edebilir (Wu ve ark., 2006; Sumanont ve ark., 2006). Kur'un BBB'yi geçebildiği (Yang ve ark., 2006) ve beyin üzerinde olumlu bir antioksidan etkisi olduğu bildirilmiştir (Rajakumar ve Rao, 1994; Rajakrishnan ve ark., 1999).

Aynı zamanda acı kola olarak da bilinen *Garcinia kola* (GK) bitkisinin tohumları düz ve eliptik şekillidir, sarı etli kısmı ve kahverengi tohum zarfı vardır. Nijerya gibi Batı Afrika ülkelerinde önemli bir ekonomik etkisi vardır ve genellikle popüler kutlamalarda kullanılır. Tohumlar aynı zamanda geleneksel tıpta ve birçok bitki preparasyonunda kullanılır ve flavonoid ve diğer biyoaktif bileşenlerinin yüksek içerik aktivitesi nedeniyle potansiyel terapötik faydaları vardır (Farombi ve ark., 2000; Farombi, 2003). GK tohumlarında acı tadı nedeniyle yerel toplumda popüler olarak yenilebilir hale getiren karakteristik güçlü bir aroma vardır (Atawodi ve ark., 1995). GK antioksidan özelliklerinin yanı sıra antienflamatuvar, antiviral ve antifungal olarak da kullanılır (Adegboye ve ark., 2008; Mackeen ve ark., 2002; Iwu ve ark., 1999; Cheng ve Kang, 1997). Aynı zamanda nöroprotektif özellikleri de vardır (Nagayach ve ark., 2014; Yang

ve ark., 2014) ve yüksek seviyede askorbik asit içerdiği için çok güçlü antioksidan etkiye sahip olma ile karakterizedir (Okwu, 2005). Buna ek olarak, bitkinin hepatoprotektif (Akintonwa ve Essien, 1990), analjezik ve hipoglisemik aktiviteleri (Olaleye ve ark., 2000; Odeigah ve ark., 1999) vardır. Bitki gastrointestinal ağrıyı, özellikle mide ağrısı ve gastriti tedavi etmede kullanılabilir (Ajebesone ve Aina, 2004). *Gum arabic* (GA) Acacia Senegal ya da Acacia seyal ağaçlarından toplanan kompleks bir glikoprotein ve polisakarid karışımıdır, Sudan ekonomi stratejileri için pamuktan sonra ikinci ürün olabilir (Lelon ve ark., 2010). Deneysel bir araştırmada adenin tarafından tetiklenen kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan sıçanlarda GA tedavisinin bazı biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal etkileri geliştirdiği ortaya çıkarılmıştır (Ali ve ark., 2010; Ali ve ark., 2011b; Ali ve ark., 2011a). GA ilaç endüstrisinde, kozmetik ve yiyecek endüstrilerinde emülgatör ve stabilizatör olarak yaygın bir şekilde kullanılır (Verbeken ve ark., 2003) ve aynı zamanda kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların tedavisi için geleneksel tıpta da kullanılır (Ali ve ark., 2009). GA'nın anti-kanser (Babiker ve ark., 2012), anti-malaryal (Ballal ve ark., 2011) ve immün-modülatör etkileri olduğu iddia edilmektedir (Ballal ve ark., 2011; Ali ve ark., 2013a). Sıçanlarda deneysel çalışmalar GA'nın antioksidan ve sitoprotektif özellikleri nedeniyle hepatik, kardiyak ve renal toksisiteye karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (Al-Yahya ve ark., 2009; Ali ve ark., 2009). Güçlü antioksidan özellikleri nedeniyle GA'nın bu etkileri gösterdiği düşünülmektedir (Ali ve ark., 2014; Ali ve ark., 2011; Ali ve ark., 2013b)

Cep telefonlarından yayılan elektromanyetik radyasyonun (EMR) insan beyni üzerine etkilerini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır, fakat cep telefonundan ve diğer elektronik aletlerden yayılan EMA zararlarına karşı beyin koruması üzerine çok az çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmanın amacı 900 megahertz (MHz) EMA'ya maruz kaldıktan sonra yetişkin erkek sıçanların CA'larındaki hipokampal piramidal hücre sayısında GA, Kur ve GK'nın koruyucu etkilerini araştırmaktır.



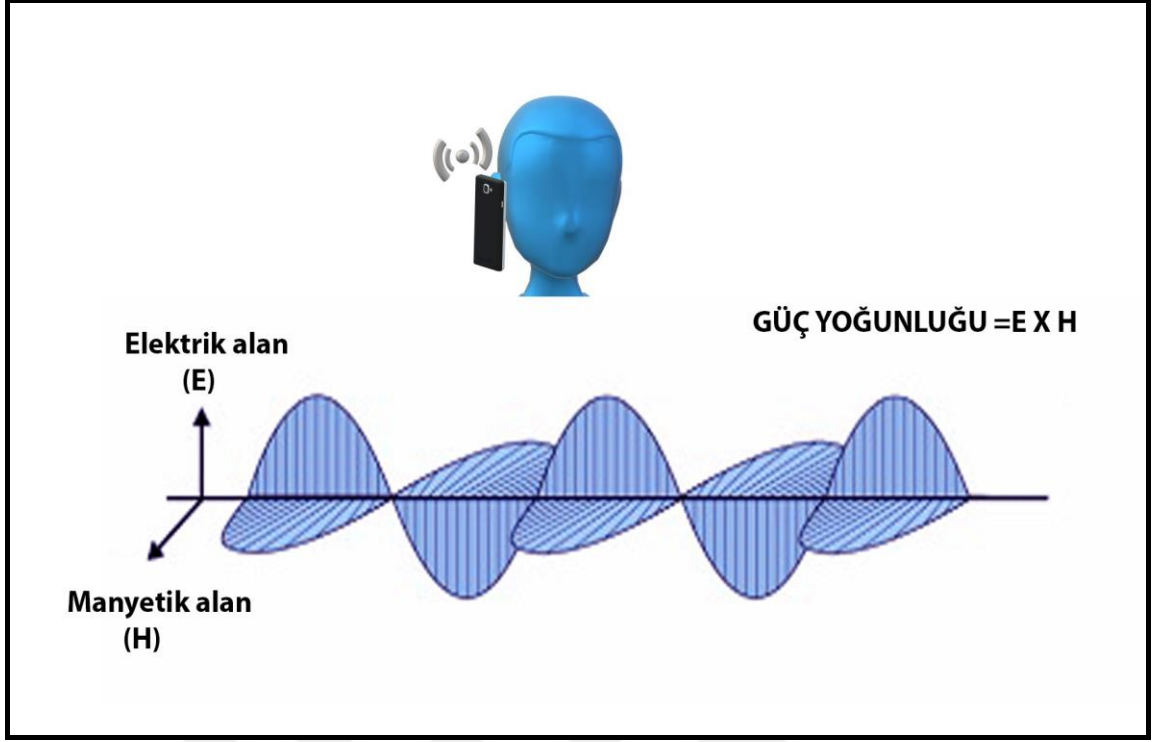
## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Elektromanyetik Alan**

Son yıllarda çevremizdeki elektronik aletlerde hızlı yayılma dramatik olarak artış göstermiştir, ve bu da yüksek derecede EMA maruziyeti ile sonuçlanmıştır. EMA maruziyetinin MSS üzerindeki etkisi EMR'nin insan sağlığına yan etkileri ile ilişkili birçok soru ortaya çıkarmıştır. Son yıllarda bu yan etkileri araştırmak ve değerlendirmek için birçok araştırma yapılmış, fakat sonuç alınamamış ya da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. EMA'nın biyolojik etkilerine dair açık bilimsel kanıtların eksikliği bu radyasyonların zararlı etkilerine daha fazla dikkat çekmiştir. Bu yüzden, EMR'nin insan aktivitelerine etkilerini göstermek için modern araştırmalar gerekli görülmektedir (Kaprana ve ark., 2008).

### **2.2. Elektromanyetik alan tanımı**

EMA elektronların atom ve çekirdek etrafındaki rotasyonu gibi elektrikle yüklü parçacıkların hareketleri ile meydana gelen fiziksel bir alandır. EMA etrafımızda her yerde vardır. Bu alan görünmez, algılanamazdır ve uzayda sınırsız şekilde uzayıp gider. EMF sıklığı aletler yoluyla iyi bir kesinlikle ölçülebilir ve sonuç kaydedilebilir. Günümüzde, modern toplumlarda herkes bir dereceye kadar günlük hayatta çeşitli EMA dalgalarına maruz kalır ve teknolojik ilerlemeler devam ettikçe maruziyet seviyesi artmaya devam edecektir (Behari, 1999). EMA iki bileşenden oluşur: elektrik ve manyetik alan (Şekil 1). Elektriksel yük ana elektrik alan üretme kaynağıdır ve elektrik akımı manyetik alan yaratabilir. EMA'nın ilk keşfi 19. yüzyılda meydana gelmiştir (Berkson, 2000).



Şekil 1. Elektrik ve manyetik alan (Wang ve ark., 2018)

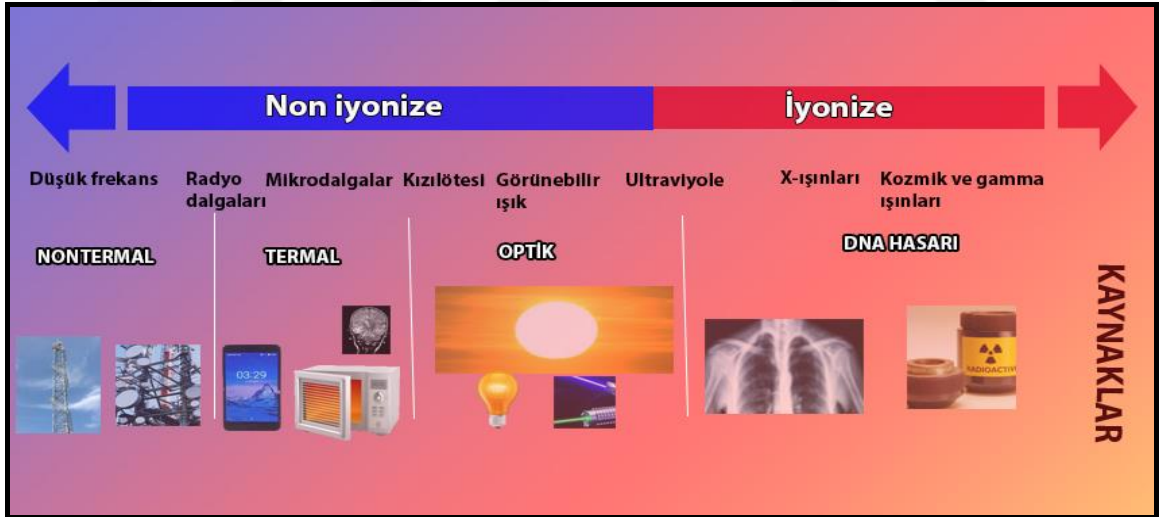
### 2.3. Elektromanyetik Alan Kaynakları

Farklı yoğunlukta EMA yayan birçok elektronik araç birçok vücut sistemine ciddi zararlar verebilir. Doğal kaynakların yanı sıra, EMA aynı zamanda sürekli insanlar tarafından kullanılan elektrik hattı, mikrodalga fırın, cep telefonu, kablosuz telefon baz istasyonları, hücreli anten, kablosuz telefon, radyo istasyonu yayın iletim istasyonları, bilgisayar ekranları ve birçok farklı elektrik alet gibi insan yapımı kaynaklar tarafından da üretilir (Berg, 1992). Sayısı doğal kaynaktan ve insan yapımı kaynaktan yayılan EMA günlük aktivitelerimizde önemli bir rol oynar. Dünya çapında 3 milyardan fazla insan her gün EMF etkilerine maruz kalmaktadır (Fragopoulou ve ark., 2010).

Elektriğin yoğun kullanımı manyetik alan, elektrik alanı ve EMA'ların jenerasyon seviyesini büyük ölçüde artırmıştır. Elektrikle çalışan aletlerin büyüyen kullanımı nedeniyle bu farklı alanların jenerasyonu sürekli ve dramatik olarak artmıştır. Elektrik ve kullanımı artık günümüzde vazgeçilmez hale geldiğinden, insanların bu alanların kullanımının zararlı etkilerine karşı korunmasına, özellikle de cep telefonları ve güç istasyonlarından yüksek voltaj güce maruz kalmaya karşı korunmasına önemli ölçüde dikkat çekilmiştir (Poljak, 2011).

## 2.4. Elektromanyetik Radyasyonun Sınıflandırılması

EMR iki çeşit olarak sınıflandırılır: iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon (Şekil 2). Bu sınıflandırma temelde kimyasal bağları parçalama ve atomları iyonize etme yeteneğine bağlıdır. İyonlaştırıcı radyasyonlar kendilerine ait sağlık riskleri bulunan X-ışınları ve gamma ışınları gibidir. İyonlaştırıcı radyasyonun hücrelerdeki atomları ya da molekülleri bir arada tutan atomlar ya da moleküller arasındaki bağı kırmaya yetecek kadar foton enerjisi vardır. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon elektronları yörüngesinden uzaklaştırılmaz çünkü bağları kırarak ya da atom veya molekülleri iyonize edecek kadar kuantum başına enerji taşımaz. Dahası, çeşitli iyonlaştırıcı olmayan radyasyon şekillerinin yaşayan organizmalar üzerinde önemli bir etkisi vardır. Radyo, görünür ışık, çok düşük frekans (VLF), mikrodalga, son derece düşük frekans (ELF) ve ultraviyole radyasyonlar iyonlaştırıcı olmayan radyasyonlardır. Cep telefonu, Wi-Fi, mikrodalga fırınlar, radar, kablosuz telefonlar ve havaalanı milimetre tarayıcılar modern mikrodalga radyasyon kaynakları olarak sınıflandırılırlar. Radyo-frekans radyasyon kaynakları televizyon ve cep telefonu olarak adlandırılabilir (Ahlbom ve ark., 1998; Moulder, 1998).

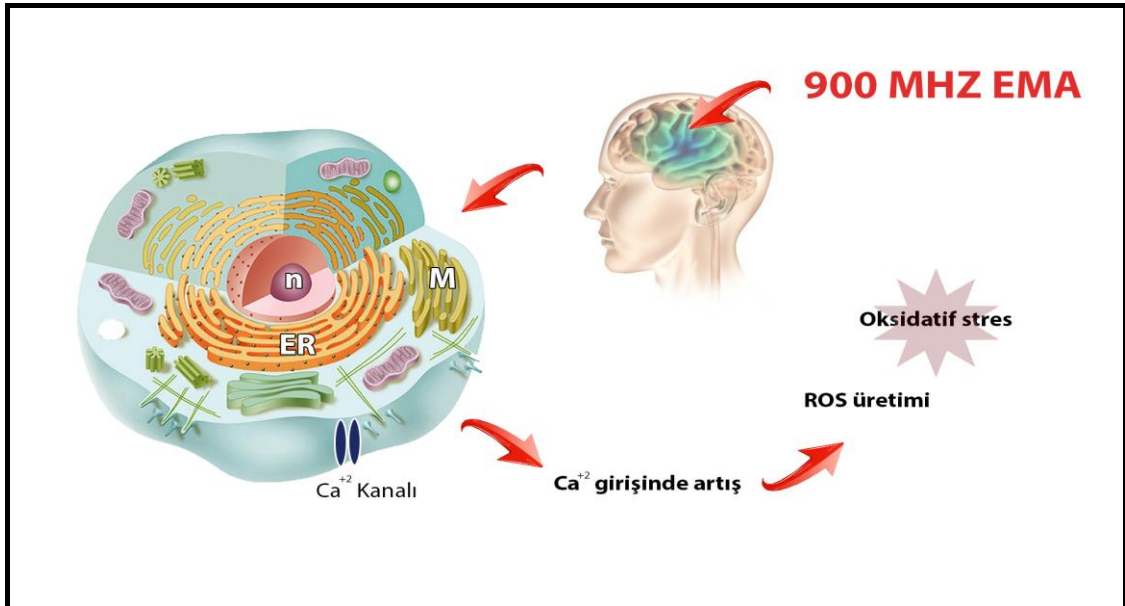


Şekil 2. İyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kaynakları (Genuis ve Lipp, 2012)

## 2.5. Elektromanyetik Alanın İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi

EMR yaşayan organizma dokularını iki farklı şekilde etkileyebilir, termal etki ve kimyasal (termal olmayan) etki (Şekil 3). İlk etkide, salınımlı elektrik alanlardan enerji salınımı radyasyon ve doku arasındaki etkileşim nedeniyle ısıyı artıran termal bir etkiyle

sonuçlanır. Bu maruz kalan vücut bölgelerine zarar verebilir. Dış deri haricinde sıcaklıktaki bu küçük değişikliklerin direkt olarak ölçülebileceği bildirilmemiştir (ICNIRP, 1998). Termal olmayan etkide, hücreler arasındaki elektrik alan varlığı hücreler arasında çekime neden olur. Böylelikle, hücre birbirini polarize eder. Termal olmayan etkiler radyasyon ve hücreler, dokular ve metabolik işlemlerin fonksiyonel ünitesi arasındaki etkileşime bağlıdır (ICNIRP., 1998; Repacholi, 1998). Birçok araştırmanın sonucu doğal ya da doğal olmayan kaynakların insan sağlığına zararlı EMA üretebileceğini ve bunun da farklı doku ve organlara ciddi zarar verebileceğini ve insan ve yaşayan organizmalarda çeşitli fonksiyonları engelleyebileceğini bildirmiştir (Davis ve ark., 2013b; Gultekin ve Moeller, 2013). Başka bir araştırma EMA'nın beyincik üzerine etkilerini araştırmış ve EMA'ya maruziyetin beyincikteki Purkinje hücre sayısını azalttığını bulmuştur (Sonmez ve ark., 2010). EMA'nın aynı zamanda beyindeki piramidal hücre sayısını azalttığı (Odacı ve ark., 2008; Bas ve ark., 2009a; Bas ve ark., 2009b; Baş ve ark., 2013) ve omurilikte birçok histopatolojik değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (Odacı ve ark., 2013a). EMA'nın BBB'deki bileşenleri etkilediği gösterilmiştir. Böylelikle, EMA bariyerden büyük moleküllerin geçişini artırabilir (Nittby ve ark., 2008).



**Figure 3.** Hüresel seviyede EMA'nın beyindeki etkisi N: Nükleus, ER: endoplazmik retikulum, M: mitokondri (Gye ve Park, 2012)

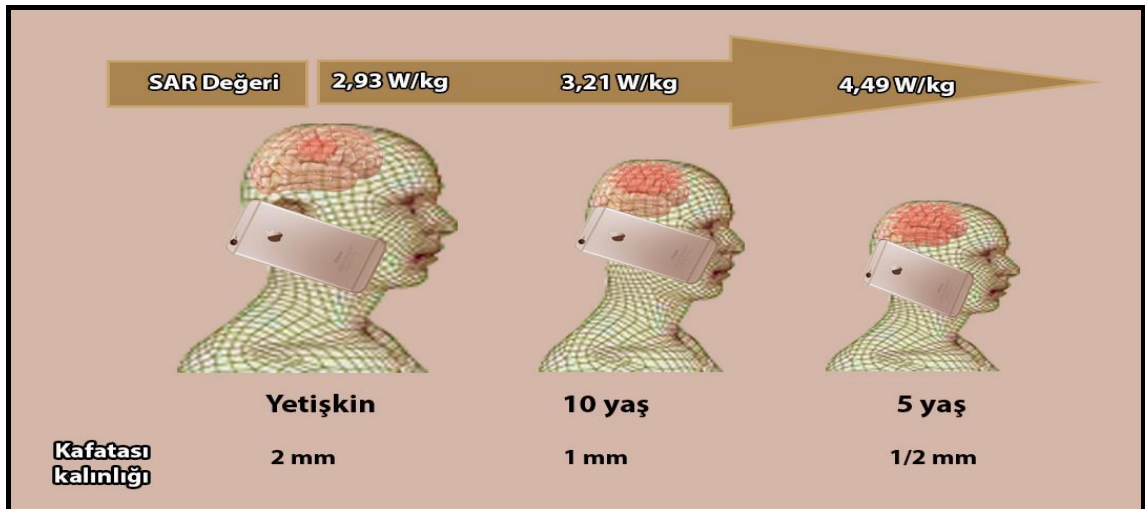
## 2.6. Mobil Telefon Teknolojisi

Cep telefonu gibi radyasyon yayan Wi-fi ve kablosuz cihazlar son yüzyılda yoğun ölçüde kullanılmıştır (Behari, 1999). Nordik Mobil Telefon (NMT) gibi ilk jenerasyon (1G) cep telefonu telekomünikasyon cihazları ilk kez 1980'lerde ortaya çıkmıştır. 1G sürekli olan ve sıklıkla modüle olan analog sinyalleri kullanır. Radyofrekans (RF) EMA radyasyonu elseti ve baz istasyonları arasındaki bilgiyi iletmek için kullanılır. Bu bilgi dijital ya da analog formatta iletilebilir. Mobil telefon cihazı bilgiyi kodlamak için çeşitli frekans bandı sinyali ve güvenli metot kullanır. İlk jenerasyon kablosuz hücreli teknoloji (mobil telekomünikasyon) nin yerini 1990larda Puls Genlik Modülasyonu (PAM) kullanan ikinci jenerasyon (2G) hücreli dijital sistemler almıştır. Mobil iletişim için global sistemler (GSM) ikinci jenerasyon sistemde yoğun olarak kullanılan dijital bir mobil telefon sistemidir (Association, 2009).

Son yıllarda mobil telefonlar iletişimde en etkili ve önemli araç olarak düşünülürler. 2000 yılında, telekomünikasyon endüstrisi 2005 yılında cep telefonu abonesi sayısının dünyada 1.5 milyara yaklaşabileceğini tahmin etmiştir (WHO, 2000). Cep telefonları 100 ila 200 MHz arasında radyo frekans enerjisi (radyo dalgaları) yayar. Bu EMR'nin büyük kısmı kullanıcının beyni tarafından absorbe edilir ve bu da beyin bilisini etkiler (Koivisto ve ark., 2000b). Cep telefonlarının artan kullanımının bir sonucu olarak, 2009'un sonunda abone sayısı yaklaşık olarak 4,6 milyara ulaşmıştır (ITU, 2010). Uluslar arası Telekomünikasyon Birliği (ITU) tarafından bildirildiği üzere, dünya çapındaki cep telefonu abonesi kabaca tüm dünya nüfusu kadardır. 2014 sonunda cep telefonu aboneliği sayısı kabaca 7 milyar idi ve prevalans oranının %96'sını temsil etmekteydi (ITU, 2014). Bu önemli sayıda insanın cep telefonu, hücreli anten, kablosuz telefon, baz istasyonları, yayın iletim istasyonları ve televizyon yayın istasyonları gibi kablosuz cihazlardan farklı yoğunlukta EMA'ya maruz kalacağını göstermektedir (Fragopoulou ve ark., 2010; Hardell ve Sage, 2008). Mobil iletişim global sistemi Avrupa'daki birçok mobil telefonun 900 MHz frekansta çalıştığını bildirmiştir (Koyu ve ark., 2005; Panagopoulos ve ark., 2007).

## 2.7. Mobil Telefonun Beyin Üzerine Etkisi

Cep telefonlarından yayılan EMA'nın zararlı etkileri birçok bilim adamı için gittikçe artan bir ilgi alanı haline gelmiştir (Hanci ve ark., 2013; ikinci ve ark., 2013; Topal ve ark., 2015). Cep telefonlarının yaygın kullanımı EMA'nın sağlık açısından zararlı etkilerini artırmıştır, özellikle de beyne olan etkilerini, çünkü cep telefonları başa yakın olarak kullanılır (Şekil 4), EMA'nın beyin fonksiyonuna etkileri son 20 yılda araştırılmıştır (Vecchio ve ark., 2010). Günde 50 dakika cep telefonu kullanmak radyasyonun büyük kısmını absorbe eden beyin bölgesinde glükoz metabolizmasında önemli değişikliğe sebep olabilir. (Volkow ve ark., 2011). Birçok araştırma hayvan beyininin 900 MHz'e maruz kalmasının serebral korteks, hipokampus, bazal nüklei ve serebellum gibi beyin bölgelerinde zarara sebep olmaya ve nöron sayısını azaltmaya yeteceğini bildirmiştir (Mausset ve ark., 2001; Mausset-Bonnefont ve ark., 2004; Salford ve ark., 2003). Birçok araştırma gebelik esnasında EMA'ya maruz kalmanın yeni doğan farelerde piramidal hücre miktarını azalttığını göstermiştir (Bas ve ark., 2009b). Szmigielski Polonya'daki askeri personel nüfusunda kanser morbiditesi üzerine 15 yıl süren (1971-1985). büyük epidemiyolojik bir çalışma gerçekleştirmiştir. Lösemi ve beyin tümörlerinin radyofrekansa (RF) maruz kalan bireylerde maruz kalmayanlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Szmigielski, 1996). Daha yakın zamanda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) cep telefonlarından yayılan radyasyonun insanlar için büyük olasılıkla karsinojenik olduğunu belirtmiştir (Cardis ve ark., 2011; WHO, 2011).



Şekil 4. Farklı yaşlarda cep telefonu radyasyonunun beyin üzerine etkileri (Gandhi ve ark., 2012)

## **2.8. Hipokampus**

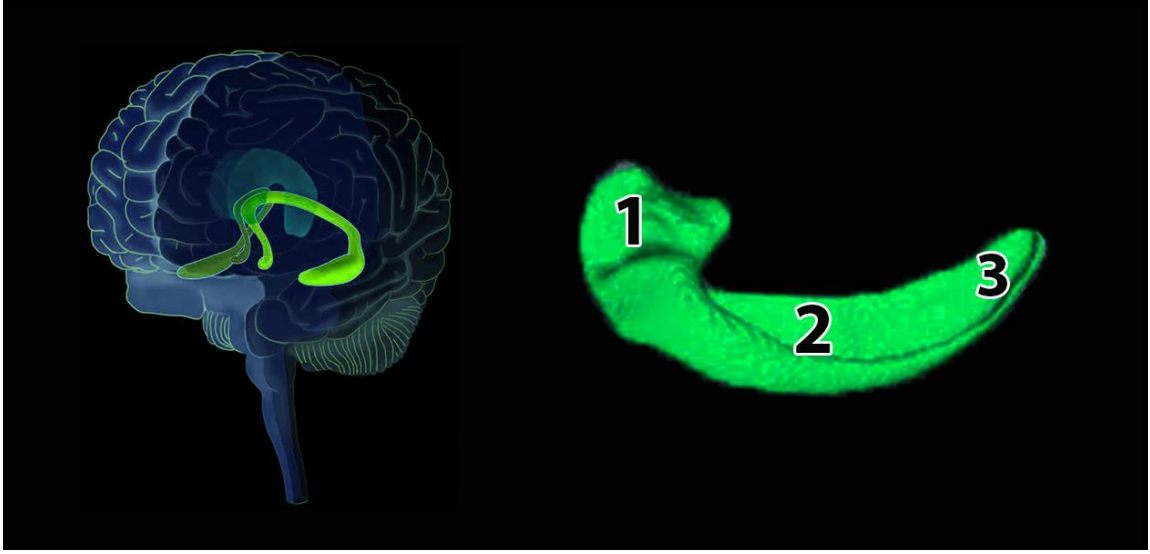
Hipokampus beyinde temporal lob içerisinde yer alan önemli bir bölgedir ve limbik sistemin büyük bir bölümünü oluşturur. İki ana bölümden oluşur: CA ve DG (Williams ve Warwick, 1980). Farklı anatomisi ve öğrenme ve hafıza fonksiyonundaki önemli rolünden dolayı hipokampus bilimsel açıdan ilgi odağıdır (Brown ve Aggleton, 2001; Burwell ve ark., 1995). Hipokampusün fonksiyonu sadece öğrenme ve hafıza ile sınırlı değildir, aynı zamanda navigasyon (Stella ve ark., 2012), duygusal davranış (Toyoda ve ark., 2011) ve hipotalamik fonksiyonların düzenlenmesinde (Koehl ve Abrous, 2011) de önemlidir. Yeni epizodik anıların edinilmesi, konsolidasyonu ve geri çağırılmasında gerekli olduğu bulunmuştur (Andersen, 2007). Hipokampüse zarar gelmesi hafıza kaybına ve yeni anıların meydana getirilmesinde güçlüğü neden olabilir (Scoville ve Milner, 1957).

### **2.8.1. Hipokampus Anatomisi**

Hipokampus belirgin kavisli bilaminar gri madde şeklinde nöral bir yapıdır ve beyin temporal kısmının medyal bölümünde yer alır. Hipokampus lateral ventrikülün alt boynuzunun yüzeyinin iç kısmını kaplar. Hipokampus ön geniş uçla ve arka dar uçla bir yay şekli oluşturur. Hipokampusun şekli koronal düzlemde deniz atı gibi görünür. Anatomik olarak, hipokampus üç bölümden oluşur: ön bölüm (baş), orta bölüm (gövde) ve arka bölüm (kuyruk) (Şekil 5) (Duvernoy, 2005). Hipokampus başı (pes hippocampus) başın anterosüperiyör tarafında bulunan amigdalaya bağlıdır. Başın lateral kısmı temporal lobda olan lateral ventrikülün alt boynuzunun içine uzanırken, medyal kısmı unkusun arka kısmı ile ilişkilidir. Ependim ve alveus ile kaplı olan hipokampusun derin kısmı temporal boynuz çıkıntısı yapar ve alt boynuzun yüzeyi ile birleşir. Fibril yakınında bulunan hipokampus gövdesinin yüzeysel kısmı DG'nin üst kısmına superomediyal şekilde bulunur. Hipokampus kuyruğu spleniumun alt yüzeyinden dönerek atriyumun tabanını oluşturmak için arkaya doğru uzandıkça incilir. Kuyruk korpus kallosumun üst yüzeyine doğru devam eder ve indusium griseum oluşturur. Kuyruk superolateral olarak ependimal hücreler ve alveusun ince lifleri ile kaplıdır ve bunlar da hipokampus fibrilini oluşturur. Daha sonra, fibril forniksın krura'sını oluşturur (Tien ve ark., 1992).

Hipokampal oluşum CA, DG ve subikulumdan oluşur (Nieuwenhuys ve ark., 1981). Hipokampusun iki ana bölümünü (CA ve DG) birbirinden ayıran sulkus piramit Őekilli hücrelerin iki katından oluşan subikulumun üstünde bulunur. İç tabaka orta büyüklükte piramidal Őekilli hücrelerden oluşurken, dış tabaka büyük piramidal Şekilde hücrelerden oluşur (Braak, 1980). CA CA1, CA2, CA3, ve CA4 olmak üzere dört bölümden oluşur ve CA1& CA3 ve subikulum DG'den hipokampus sulkus ile ayrılırken, CA4 bölgesi DG'nin ibkeyliği içerisindedir (Tien ve ark., 1992). DG ve CA iki kat keşişen gri maddeyi oluşturur, hipokampusun iki ana hücre eşiidi vardır, DG'nin bulunduğu granül hücreler ve CA'nın bulunduğu primidal hücreler. Piramidal hücreler hipokampusun temel hücreleri olarak görülür ve hipokampustan çıktı gönderen iki temel yoldan birini temsil eder (Amaral ve Witter, 1989). Hipokampus duyusal girdilerin çoğunu trisinaptil hipokampal nöral devre için başlangıç noktası olarak kabul edilen entorhinal korteksten alır. Hipokampuse bu duyusal girdiler perirhinal ve postrhinal kortekslerden gelir. Perirhinal ve postrhinal korteksler farklı kortikal bölgelerden duyusal bilgi alır ve entorhinal kortekte gönderir (Burwell, 2000). Hipokampus hipotalamus ve hipotalamusun otonomik sinir sistemi ile iletişimi ve endokrin sistem üzerine etkileri yoluyla duygusal davranışların farklı yönlerini etkileyen limbik sistemin önemli bir bileşenidir. Korku ve kızgınlığa verilen tepkileri ve ayı zamanda cinsel davranışlarla ilişkili duyguları etkiler (Salford ve ark., 2003). Hipokampus kompleks bir beyin bölgesidir, subikulumun üst yüzeyinde bulunur ve Papez devresinin başlangıç ve bitiş bölgesini oluşturur. Parahippokampal girus'un üst yüzeyini oluşturan subikulum üzerindedir. Hippokampal sulkus hipokampüsü subikulum ve parahippokampal girustan ayırır (Parent, 1996).





Şekil 5. Hipokampusun baş (1), gövde (2) ve kuyruğu (3) (Duvernoy, 1988)

### 2.8.2. Hipokampus Gelişimi

İnsanlarda fetal gelişimin üçüncü haftasında, notokord nöral plağı oluşturmak için ektodermal tabakanın ters kısmını uyarır. Üçüncü haftanın sonunda, nöral plağın lateral tarafları nöral kıvrımları oluşturmak için yükselir. Böylelikle, kıvrımlar arasında nöral oluk ortaya çıkar. Bu nöral ektodermal kıvrımlar nöral tüpü oluşturmak için ortada birleşir. Nöral tüp sefalik ve kaudal nöropor adı verilen iki kapak yoluyla amniyotik kavite ile bağlantılı kalır. Kranial nöropor oklüzyonu embriyonik gelişimin 25. gününde meydana gelirken, kaudal nöropor 2 gün sonra meydana gelir. Nörolasyon süreci tamamen bittiğinde, nöral tüpün kranial ucu beyin vezikülünü oluşturmak için genişler ve daha sonra beyni oluşturmak için gelişir, tüpün geri kalan kısmı ise omuriliği oluşturmak için gelişir. Kranial nöroprodaki oklüzyonu takiben, prosensefal, mezensefal ve rombensefal adı verilen üç ana beyin vezikülünü oluşturmak için iki temel büzülme meydana gelir. Beşinci haftada ön beyin ve arka beyin bölgelerinde iki tane daha sekonder büzülme meydana gelir. Böylelikle, ön beyin telensefal ve diyensefalı oluşturur. Bu arada, arka beyin de metensefal ve miyensefalı oluşturur. Orta beyin bölünmez, bu embriyonik gelişme esnasında, beyinde beş tane sekonder beyin vezikülü oluşur. Gelişen nöral tüpün nöroektoderm (ya da nöroepitelyum) nöroblast ve gliyoblastlara ayrışır ve bunlar da sırasıyla tüm nöronal hücre ve merkezi sinir sisteminin destekleyici hücrelerine çoğalır.

Beyin veziküllerinin üstünde olan telensefalonda merkezi bölümü, lamina terminalis olan iki tane lateral şişlik vardır. Beşinci haftanın başında, prozensefalunun lateral duvarı erebral yarı küreleri oluşturmak için bilateral olarak ters yüz olur. İkinci ayın ortalarında, serebral yarı kürelerin bazal kısmı gelişmeye ve lateral ventrikülün kavitesine ve Monro'nun interventriküler forameninin tabanına genişlemeye başlar. Serebral yarı kürenin medyal duvarı ve diyensefalunun çatısı arasındaki birleşme yeri incedir, nöroblast yoktur ve ependimal hücreler ve vasküler mezenkimin tek tabakasından oluşan koroid pleksus tarafından işgal edilmiştir. Serebral hemisferin farklı bölgelerinin eşit olmayan gelişimi nedeniyle, korodiyal fissür boyunca lateral ventrikülün lümenine kadar uzanır. Bu fissürün üzerinde, hemisfer duvarı hipokampusü oluşturmak için kalınlaşır (Sadler, 2010). Gestasyonun onuncu haftasında hipokampal sulkus temporal lobun medyal yüzeyinde belirsiz bir sulkus olarak görünmeye başlar (Humphrey, 1967). Gelişim süresi boyunca, hipokampal sulkus CA'yı DG'den ayırır. Bu sulkus temporal loba doğru büzülür ve çok dar hale gelir. Hipokampusun rotasyonu refleksiyon sürecinin bir bölümü olarak başlar, ve insan gelişiminde gestasyonun 21. haftası civarında hipokampuse deniz atı şekli vererek tamamlanır (Kier ve ark., 1995; Kier ve ark., 1997; Humphrey, 1967; Arnold ve Trojanowski, 1996).

### **2.8.3. Hipokampus Histolojisi**

Genel olarak, CA bölgesi alveus, stratum oriens, stratum pyramidal, stratum radiatum, stratum lakonozum ve stratum moleküllere'yi içeren altı tabakadan oluşur. Lokalizasyon ve derinden yüzeye diziliş Şekil 6'da gösterilmiştir. Alveus lateral ventrikülün alt boynuzuna çıkıntı yapan hipokampal kısımdır. Alveusun büyük kısmı hipokampus ve subikulumdan çıkan eferent sinir liflerinden oluşur. Alveusun başka bir önemli bileşeni ise septal alandan çıkan aferent liflerdir. Hipokampusun fibrili alveusun medyal devamıdır (Duvernoy, 1988). Stratum oriens, stratum oriente en bol bulunan nöronlar alveusa giderken primadal akson birikintileri tarafından uzak tutulan file hücrelerdir. Bazal dendritler ve piramidal hücrelerin internöronları bu tabakada bulunur. Stratum oriens'in sınırları özellikle de insanlarda ok iyi belirlenmemiştir, çünkü altta bulunan stratum pyramidal ile karışır (Stephan ve Manolescu, 1980). CA'da en sık karşılaşılan nöronal hücre çeşidi olan primadal nöronlar, stratum pyramidal stratum pyramidalde çok yoğun olarak bulunur. Piramidal nöronların hücre gövdesi üçgendir; hücre gövdesi hipokampal sulkusun kalıntısına karşı yönelirken, baz alveusa doğru

yönlenmiştir. Piramidal nöronlarda ortaya çıkan eferan sinir lifleri stratum oriens geçeri ve alveusta sonlanır. Primadal nöronların ana bağlantısı septal çekirdek ile, diğer projeksiyonlar karşı hipokampüse eferent lifleri içerir. Rotalarındaki bu aksonlardan bazıları Schaffer kollateralleri salar (Schaffer, 1892) ve bu da piramidal nöronlara ve stratum radiatum geri yansıtır. Her bir piramidal nöronun apikal dendritlerinin göze çarpan bir uzunluğu vardır çünkü CA'nın tümünün içinden geçer ve stratum oriens son bulurlar. Hipokampusun piramidal nöronları çift dendritik arborizasyon gösterdikleri için "çift piramidal" ismini alırlar (Isaacson, 1974). Bu tabakanın piramidal nöronları stratum orienslerin file hücrelerinin somalarından ortaya çıkan bir nöron fiber kümesinde bulunur. Stratum piramidale bulunan diğer hücre tipleri, CA'nın diğer tabakalarında olduğu gibi (Braak, 1974) stellat nöronlar ve file hücreleri internöronlarıdır (Olbrich ve Braak, 1985).

Stratum radiatum, bu tabakanın en karakteristik özelliği sinir liflerinin paralel dizilimi nedeniyle çizgili görünüm varlığıdır. Stratum piramidalin piramidal nöronlarından uzanan apikal dendritler bu tabakanın ana bileşenini oluşturur. Bu apikal dendritler Schaffer kolateral, komissural fiberler ve septal nüklei sinir lifleri ile ilişkilidir (Duvernoy, 1988).

Stratum lakunozum, bu tabakanın en yoğun sinir lifleri CA yüzeyine paralel olan Schaffer kolateral ve perforan fiberlerdir (Duvernoy, 1988).

Stratum molekölare, piramidal nöronların apikal dendritik arborizasyonuna ek olarak, stratum molekölare de birkaç adet internöron bulunur. Hipokampal sulkus yavaş yavaş hipokampal gelişime gerilediğinde, DG ve CA'nın stratum molekölare'si arasında ayırım yapmak güçleşir, çünkü birbirleri ile birleşirler (Duvernoy, 1988). 6 tabakası olan nörokortezin aksine, allokortezde 3 tane tabaka vardır. Son 3 tabaka molekölere alan adı altında tek bir tabaka olarak düşünülür. Bu yüzden, CA tabakaları stratum oriens, stratum piramidale ve molekölere alan adı verilen 3 tabaka olarak tanımlanır. Molekölere alan radiatum, lakunozum ve molekölere tabakaların bileşimidir (Lorente de No, 1934). Bazı yazarlar son iki tabakayı "stratum lakunozum-molekölere" olarak tanımlamıştır (Vida ve Frotscher, 2000).

#### 2.8.4. Hipokampustaki Cornu Ammonis Bölgeleri

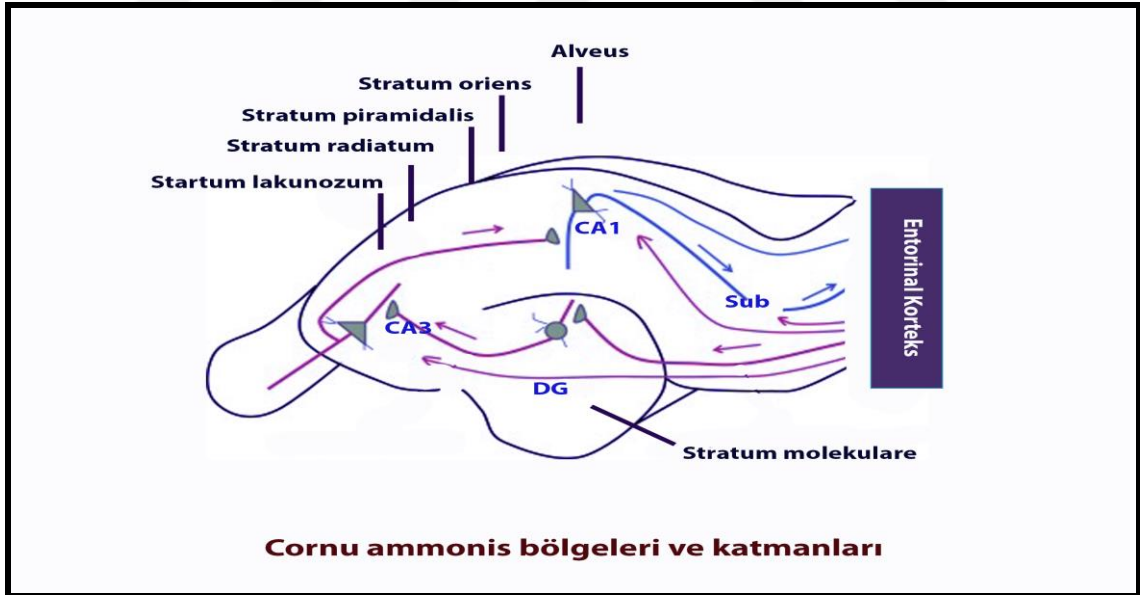
Cornu ammonis'in piramidal nöron heterojen yapısı vardır, bu yüzden de CA1-CA4 olarak adlandırılan 4 bölgesi vardır (Şekil 6) (Duvernoy, 1988).

CA1 bölgesi subikulumun devamıdır, bu bölge küçük dağılmış nöronların varlığı ile karakterizdir. Bu nöronların hücre gövdesinin üçgen şekli vardır (Mouritzen, 1979).

CA2 bölgesinde karakteristik olarak büyük, oval ve yoğun nöronlar vardır CA1'in aksine, CA'ya yakın ya da üst kısmında yer alır (Braak, 1980).

CA3 bölgesi CA'nın DG kıvrıtürü içerisinde uzanmak için kıvrıldığı bölgeyi temsil eder. Bu bölgedeki piramidal nöronların gövdeleri bir dereceye kadar CA2 bölgesindekilerin gövdelerine benzer, ama CA3 bölgesinin nöronları CA2'dekilerden daha az yoğundur. CA3 bölgesi DG'den çıkan miyeline olmamış liflerin varlığı ile karakterizedir (Duvernoy, 1988).

CA4 DG kıvrıtüründeki farklı pozisyonu ile karakterizedir. Bu yüzden, CA4 ve CA3 bölgeleri arasında ayırım yapmak mümkündür. CA4 bölgesindeki nöron hücre gövdesi şekil olarak küre şeklinde, çok büyük, daha az sayıda ve dağılmış haldedir (Duvernoy, 1988).



Şekil 6. Cornu Ammonis bölgeleri ve tabakaları (Gray ve Standring, 2008)

### **2.8.5. Hipokampus ve Nörogenesis**

Nöronlar gebelik boyunca birçok beyin bölgesinde oluşur ve tüm nöronal oluşum süreci prenatal dönemde meydana gelir (Guidi ve ark., 2005). Altman ve ark. sıçan hipokampusunun DG'sine dahil edilen timidin birleşme assay'i 3H-thymidine'i kullanarak yetişkin beyninde yeni nöronların oluşumunu bildirmiştir (Altman ve Das, 1965). İnsan beyninde nöron kaybının geri çevrilemez olduğu düşünülür çünkü ölen nöronların yerine yenisi gelmez. Nörodejeneratif hastalıkların ve bozuklukların en önemli sebebinin yeni hücre üretilmemesi olduğu düşünülür. Beynin birçok bölgesinde, nöron üretimi gelişimsel dönemdeki belirli bölgelerle sınırlıdır (Gould ve ark., 1998). Bununla birlikte, hipokampusteki yenidoğan nöronların uzun yaşam varlığı belirgindir (Kaplan ve Hinds, 1977).

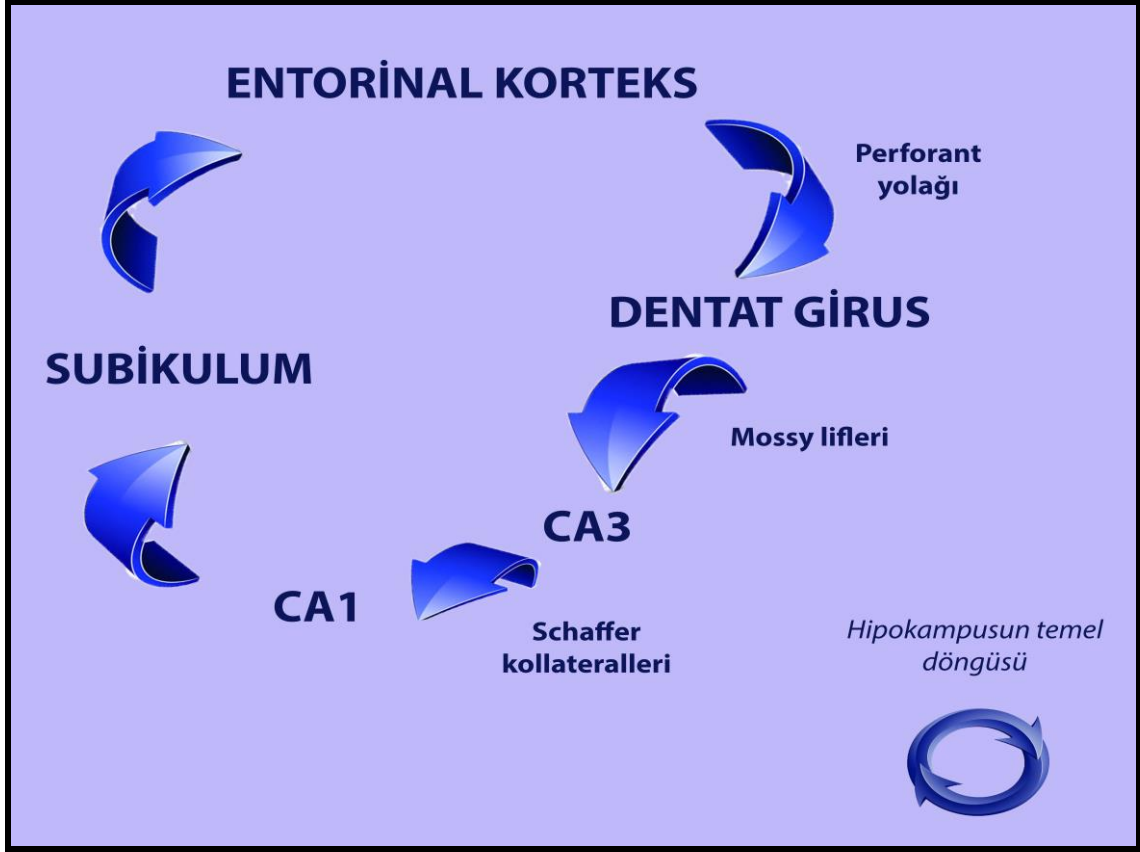
Hipokampusun fonksiyonları DG içerisinde yeni nöronların oluşmasında anlamlı derecede etkilenir. Bu yüzden, DG hipokampüse giren sinir sinyallerinin birçoğunu aldığı için hipokampal plastisite artacaktır (Snyder ve ark., 2001). Granül hücrelerin oluşumu doğumdan önce başlar ve gebelik süresinde devam eder ve doğumdan sonraki ilk 3 hafta yüksek bir üretim oranına ulaşır (Rodier, 1980; Guidi ve ark., 2005). Nörojenez süreci neredeyse yaşam boyu iki önemli beyin bölgesinde, burun soğanı ve hipokampusun DG'si, devam eder (Eriksson ve ark., 1998). Karbon 14 metodu yıl boyunca insan DG'sinde yeni nöronların üretim oranını belirlemek için kullanıldı ve günlük olarak 700 yeni granül hücrenin üretildiği bulundu (Spalding ve ark., 2013). DG'nin subgranüler alanı entorinal korteksten dönüştürülen sinyaller üzerinde model ayırımı yaparak öğrenme ve uzamsal hafıza oluşumu gibi önemli hipokampus fonksiyonlarına etki eden hipokampal devreye entegre edilen yeni granüler nöronlar üretir (McHugh ve ark., 2007; Zhao ve ark., 2008; Aimone ve ark., 2011). Son zamanlarda, insan ve diğer memelilerin ön beyinde yetişkin nörojenez yaygın olarak kabul edilen bir bilgidir (McKay, 1997; Gage, 2000; Alvarez-Buylla ve ark., 2001; Temple, 2001; Doetsch, 2003; Ming ve Song, 2005).

### **2.8.6. Hipokampus Fizyolojisi**

#### **2.8.6.1. Erişkin Hipokampusunda Nöral Evreler**

Hipokampus oluşumunun başlıca bölümleri CA (CA1- CA4), DG ve subikulumdur ve hipokampus oluşumunun bu parçaları yüz yıl önce Romalı Cajal

tarafından tanımlanmıştır. Tekyönlü uyarıcı yol hipokampüsün alt bölgelerini bağlar ve hipokampüsten trisinaptik devre oluşturur, buna trisinaptik devre denir (Şekil 7). Trisinaptik devre hipokampüste sinaptik iletim rölesidir ve üç ana hücre grubundan oluşur: granüler DG hücreleri, CA'nın CA1-CA3 bölgesinin piramidal nöronları (Andersen ve ark., 1966a; Andersen ve ark., 1966b). Birleşme bölgeleri gibi kortikal alanlar ve talamus ve amigdala gibi subkortikal alanlar bu nöronal devrenin başlangıcı olan entorinal kortekse bilgi gönderir (Swanson, 1979). Entorinal korteks tabaka II'deki piramidal hücrelerin aksonları subikulum içinden geçer ve perforan yola yoluyla DG'nin granüler hücre tabakasına uzanır (ilk sinaptik bağlantı). Birkaç akson CA'nın CA3 bölgesine uzanır. Hipokampüse ana veri yolağı perforan yolaktır (Steward, 1976). Entorinal korteks hipokampüse iki yolak yoluyla çıktı gönderir, perforan yolak ve alvear yolak. Entorinal korteksin dış bölümü subikulumu geçerek DG'de sonlanan perforan yolak liflerini verir. Entorinal korteksin iç bölümü ise alveusu geçerek CA'nın CA1 bölgesinde sonlanan alvear yolağın liflerini verir (Parent, 1996). DG'nin granüler nöronlarının aksonları CA'nın CA3 bölgesinde piramidal nöronların dendritlerinde sonlanırlar (ikinci sinaptik bağlantı) (Claiborne ve ark., 1986). CA3 bölgesindeki piramidal nöronların aksonları CA1 bölgesine uzanır ve farklı seviyelerde CA3 bölgesine uzanırlar. CA3'ten CA1'e çıkmaya (üçüncü sinaptik bağlantı) Schaffer kolateral projeksiyon denir (Andersen, 1975). CA1 piramidal hücre aksonları hem subikulumu hem de entorinal korteksin derin katmanlarına çıkarak trisinaptik döngü ya da devreyi tamamlar. Entorinal korteksin derin katmanlarına eferen lifler gönderen kortikal bölgeler entorinal kortekste aynı katmanlardan aferen lifler alırlar (Kohler, 1986).

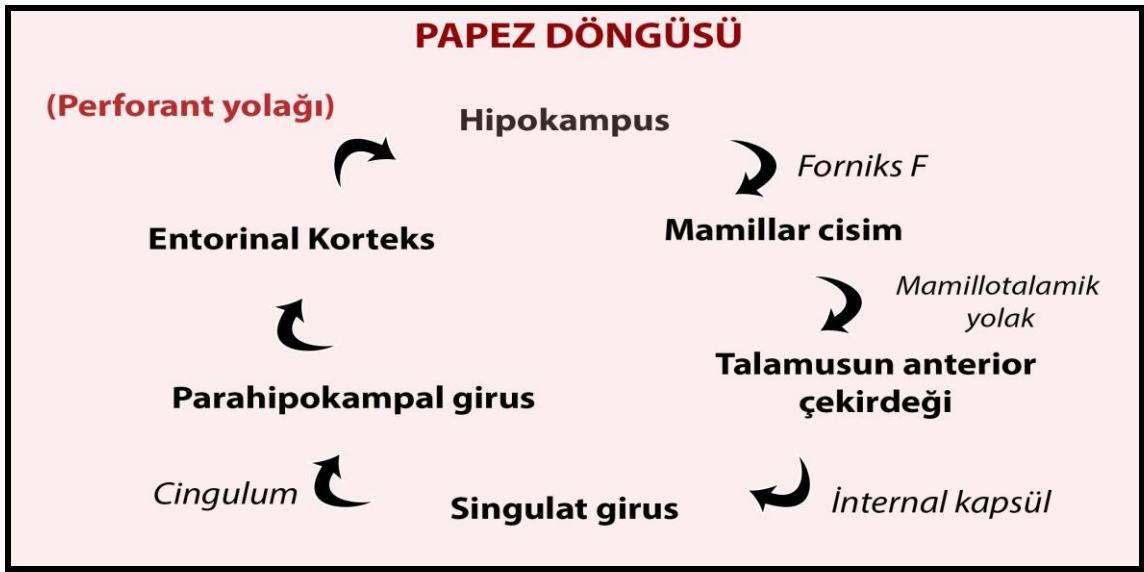


Şekil 7. Hipokampusün temel evresi (Rajmohan ve Mohandas, 2007)

### 2.8.6.2. Papez Evresi

Papez evresi birçok beyin bölgesini içermektedir. Hipokampal oluşum ile başlar ve sona erer. Bu yüzden, hipokampus Papez evresinin temel taşıdır (Papez, 1937; Oikawa ve ark., 2001). Papez evresi yaklaşık 350 mm uzunluğundadır, hipokampal oluşumun subikulumu içerisinde başlar. Subikulumdan aksonlar fornixten hipotalamusun mediyal memesi nükleusuna doğru uzanır. Buradan mammillotalamik yoldan ön talamik nükleusa doğru uzanır. Ön talamik nükleus lifleri singulat girusa doğru yansır. Singulat girus eferent lifleri entorinal kortekse gönderir ve bu lifler beyin sinir demetini oluşturur. Entorinal korteks devreyi tamamlamak için hipokampal oluşumun subikulumuna geri yansır (Şekil 8) (Shah ve ark., 2012). Amerikalı bir nörolog olan James Papez bu nöral devrenin (Papez evresi) temel fonksiyonunun talamusun ön nükleusu, singulat girus, hipokampus, hipotalamus gibi beyin bölümleri ve bunların birbirleri ile ilişkileri ile bütünsel olarak meydana gelen duygusal ifadenin kontrolüdür (Papez, 1937). Bu kortikal ve subkortikal bölgeler ve lif bağlantıları Papez evresi, prefrontal korteks ve amigdalaya ek olarak 1949'da MacLean tarafından limbik

sistem olarak tanımlanmıştır (Mac, 1949). Dahası, Papez evresinin tüm bölümlerinin integral nörolojik bağlantısı yeni anıların üretilmesi, singulat girus, talamus, hipotalamusun mamiler birimleri, forniks, hipokampus ve serberal korteks için gereklidir (Brewer ve ark., 2007). Papez evresinin yapısındaki değişiklikler ile Parkinson, Alzheimer, geçici global amnezi, Korsakoff sendromu, ve semantik demans gibi nörolojik durumlar ilişkilendirilmiştir (Barbizet, 1963; Braak ve Braak, 1991; Braak ve ark., 1994; Saito ve ark., 2003; La Joie ve ark., 2013).



Şekil 8. Papez evresi (Rajmohan ve Mohandas, 2007)

### 2.8.6.3. Hipokampus Fonksiyonları

Hipokampusun uzamsal navigasyon, hafıza ve öğrenmedeki rolü inkar edilemez. Buna ek olarak, hipokampus ve serebral korteks arasındaki ilişkilerin bilginin işlenmesinde kritik bir rolü vardır (Morgado-Bernal, 2011). Öğrenme ve hafıza için iki önemli yol vardır: polisinaptik ve monosinaptik yol (direkt yol). Polisinaptik yolda, temporal, parietal ve oskipital loblardan entorinal korteksten alınan verileri sırasıyla DG, CA3, CA1, subikulum, alveus, fimbria, forniks, mamillotalamik yol, ön talamus, arka singulat, retrosplenial korteks takip eder. Bununla birlikte, intrahipokampal yolda, hipokampus korteks ile ilişkili temporal bölgenin peririnal ve entorinal bölgelerinden CA1 bölgesine aferent veri alır. Sonuç olarak, projeksiyonlar CA1 bölgesinden alt temporal kortekse, prefrontal kortekse ve subikulum ve entorinal korteks yoluyla temporal uca iletilir. Buna ek olarak, intrahipokampal yol epizodik ve uzamsal hafızada



kritik bir role sahipken, polisinyaptik yol da semantik hafıza işlevi için önemlidir (Morgado-Bernal, 2011).

Hipokampusun hafıza ve öğrenmede olduğu kadar uzamsal navigasyonda da önemli bir rolü vardır (Stella ve ark., 2012). Amigdala duygusal davranışların ana düzenleyicisi olmasına rağmen, hipokampusun amigdala ile duygusal davranış açısından karşılıklı etkileri kolaylaştıran karşılıklı bağlantıları vardır. Duygusal davranış üzerine bu etkiye hipokampüsten çok amigdala yön verir (Toyoda ve ark., 2011). Şaşırtıcı şekilde, hipokampusun adrenokortikotropik hormonun salınımı gibi hipotalamik fonksiyonları etkileyebilecek hipotalamus fonksiyonları vardır. Atropik hipotalamusu olan hastalarda artmış serum kortizol seviyeleri kanıt olarak görülebilir (Koehl ve Abrous, 2011). Hipokampus aynı zamanda motor fonksiyonlarda rol oynar çünkü ventral striatal döngünün önemli bir parçasıdır (Molnar, 2011).

### **2.8.7. Hipokampal Hasar**

Hipokampal hasardan sonra meydana gelen yoğun amnezi hipokampal oluşumun hafıza üzerine rolünü anlamak için önemli bir kanıttır. Mediyal temporal hasarı olan hastalarda günlük yaşamlarında unutkanlık önemli bir semptomdur. Bu hastalarda kısa süreli hafıza etkisinin artmış dikkat dağınıklığı ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Hipokampal oluşum hasarı sonucunda, olaylar hakkında yeni anılar meydana getirebilme yeteneği ve gerçekleri ayırt edebilme yeteneği (anterograde amnezi) ortaya çıkar. Buna ek olarak, hipokampal hasardan sonra erken çocuklukta meydana gelen olayların hasardan üç yıl önce meydana gelen olaylardan daha iyi hatırlandığı ve retrograde amnezinin görüldüğü belirtilmiştir (Scoville ve Milner, 1957).

### **2.9. Doğal Antioksidan Maddeler**

Antioksidanlar radikalleri süpürme ya da metal iyonların peroksidasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla serbest radikallerin oluşumunu engeller. Bu bağlamda, O<sub>2</sub> yok edilmesi ve O<sub>2</sub> konsantrasyonlarının azaltılması ile peroksit oluşumunun önlenmesi bu mekanizmaların önemli örneklerindedir (Nawar, 1996).

#### **2.9.1. Kurkumin**

Kur, *Curcuma Longa* Linn (turmeric or curcuma) olarak bilinen rhizomes bitkisinden elde edilen sarı bir pigmenttir (şekil 9), turmerik baharatın ana bileşenini

oluşturur. Turmerik zencefil ailesindedir (Zingiberaceae) eski zamanlarda Çin ve Hindistanlıların birçok hastalığının tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanılmıştır (Kuttan ve ark., 1985). Tumerik geleneksel olarak Hindistanda yara ve inflamasyonlarla ilişkili hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır (Lodha ve Bagga, 2000). Kur'un beyin mikrozomlarında sodyum ve potasyum ATPase aktivitesi üzerinde etkileri vardır (Kaul ve Krishnakanth, 1994). Hipokampuste antioksidan, antiapoptotik, antienflamatuvar, immunomodülatör ve nöroportektif etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Cole ve ark., 2007; Sumanont ve ark., 2006). Yüksek doz Kur konsantrasyonları direkt olarak serbest radikallerin süpürülmesini uyarırken, daha az konsantrasyonlar hücreler içerisinde bir ya da daha fazla sinyal transfer yolağını aktive edebilir ya da bloke edebilir. Kur'un ekstraselüler regüle kinazlar (Duvoix ve ark., 2005; Suh ve ark., 2007) ve protein kinaz C dahil olmak üzere tümör hücrelerinde büyüme faktörü aracılı sinyal yollarını engellediği gösterilmiştir (Lin, 2007). Kur'un nöronlar üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar heme oksijenaz-1 gibi sitoportektif proteinlerin ekspresyonunu uyarabileceğini bildirmektedir (Scapagnini ve ark., 2006).



Şekil 9. Kurkumin

### 2.9.2. Kurkuminin Kimyasal İçeriği

Kur ilk kez 1815'de Vogel tarafından rhizomes bitkisinden izole edildi ve 1870'de kristal şeklinde kullanılabilir hale geldi (Esatbeyoglu ve ark., 2012). Kur iyi bilinen

bir flavonoiddir ve 1,6-heptadiene-3,5-dione-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(1E,6E) ya da diferuloil-metan kimyasal formülü ile tanımlanmıştır (Sahu, 2016). Daha sonra 1910'da Kur'un ana yapısı turmerikten alınan özlerle daha karmaşık hale getirilmiştir. Bu öncü çalışma Lampe tarafından yapılmıştı (Lampe, 1913). Moleküler formülü "C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>" olan Kur dimetilsülfoksit, etanol, ve asetonda çözünür olan ve moleküler ağırlığı 368,37 g/mol olan sarı-turuncu bir tozdur. Aynı zamanda, erime noktası da 183°C dir (Iqbal ve ark., 2003). Kur farklı miktarda karbonhidrat, protein, yağ, lif, kurkuminoid (kurkumin), esansiyel yağ ve rezin içerir. Coğrafi bölgeye bağlı olmak üzere Kur'un turmerikteki içeriği %2 ila 9 arasında değişebilir (Esatbeyoglu ve ark., 2012). Kurkuminoidlerin bileşenleri yaklaşık %70 Kur (kurkumin I), %17 demetoikskurkumin (kurkumin II), %3 bisdemetoikskurkumin (kurkumin III), ve geri kalan da (%10) siklokurkumin (kurkumin IV) dür (Aggarwal ve ark., 2007; Anand ve ark., 2008). Son bileşen (kurkumin IV) zayıf ya da mevcut olmayan biyolojik fonksiyonla ilişkilendirilmiştir (Rahman ve ark., 2006). Serbest radikalleri ortadan kaldırma ve enflamasyonu önleme yeteneğinden dolayı en aktif bileşeni turmerik (Sandur ve ark., 2007) tir (Huang ve ark., 1991; Shishodia ve ark., 2005).

### **2.9.3. Geleneksel Tıpta Kurkumin ve Biyolojik Özellikleri**

Kur dünyada terapötik bir takviye olarak kullanılmaktadır. Eski Hindistan tıbbında (Ayurveda) burun akıntısı, alerji, karaciğer bozuklukları, anoreksiya, diyabetik hasar, astım, öksürük, bronşiyal hiperaktivite, sinüzit ve romatizma gibi çeşitli hastalıklar için kullanılan güvenilir bir tedavidir (Araujo ve Leon, 2001). Geleneksel Hindistan tıbbında aynı zamanda eklem burkulması ve diğer romatizmal bozuklukların tedavisinde de kullanılmıştır (Araujo ve Leon, 2001). Kur aynı zamanda geleneksel Çin tıbbında karın ağrısı ile ilişkili tedavi seçeneği olarak da kullanılmıştır (Goel ve ark., 2008). Kur'un etkili bir antioksidan olduğu bilimsel olarak onaylanmıştır. Bu yüzden, doğu Asya kültürlerinde anti-enflamatuvar (Aggarwal ve Harikumar, 2009; Ueki ve ark., 2013; Wang ve ark., 2012), ve antibakteriyel (Mun ve ark., 2013) özelliklerine ek olarak antikarsinojenik, antioksidan, anti-enflamatuvar ve antimikrobiyal ajan (Augustyniak ve ark., 2010; Fujisawa ve ark., 2004; Dinkova-Kostova ve Talalay, 2008; Calabrese ve ark., 2008) olarak öne çıkan özellikleri nedeniyle geleneksel tedavi olarak kullanılmaktadır. Kur aynı zamanda hepatoprotektif (Osawa, 2007; Garcia-Nino ve ark.,

2013; Wang ve ark., 2012), trombo supresif, nöroprotektif (Wang ve ark., 2010; Carmona-Ramirez ve ark., 2013; Reyes-Fermin ve ark., 2012), kardiyoprotektif (Gonzalez-Salazar ve ark., 2011; Correa ve ark., 2013; Soetikno ve ark., 2012), antineoplastik (Aggarwal ve ark., 2003; Calabrese ve ark., 2008; Shankar ve Srivastava, 2007), antiproliferatif (Bachmeier ve ark., 2010), hipoglisemik ve antiartritik etkisi (Goel ve ark., 2008) vardır. Kur aynı zamanda bağırsak parazitlerini, yılan sokmasından zehirlenmeleri ve mide şikayetlerini tedavi etmekte kullanılır (Maheshwari ve ark., 2006).

### **2.10. *Garcinia kola***

GK aynı zamanda acı kola olarak bilinir. GK Guttiferae (tropikal ağaç ailesi) ailesindedir. Son yıllarda Nijerya'nın doğal ormanlarında tıbbi kabuklu yemişlerindeki terapötik değer için kullanılan geniş alana yayılmış her zaman yeşil olan bir ağaçtır (Farombi ve ark., 2005). Bu ağaçlar Afrika'da Nijerya'nın güney bölgesinde çok fazla sayıda bulunur. 12-14 metre yüksekliğe kadar büyürler ve kırmızı, sarı ya da turuncu meyve üretirler (Okwu, 2005; Adesanya ve ark., 2007) (Şekil 10).

#### **2.10.1. *Garcinia kola* Kimyasal İçeriği**

GK içeriği ksantan, biflavonoid, benzofenon, garsini flavanon ve kolaflavanon gibi fenol kompleksten oluşur (Etkin, 1981; Iwu ve Igboko, 1982). Kolavironun nefroprotektif (Farombi ve ark., 2002), kardiyoprotektif (Adaramoye ve Lawal, 2015) ve gonadoprotektif (Farombi ve ark., 2007; Adedara ve ark., 2013) gibi farmakolojik özellikleri vardır. Dahası, kolavironun güçlü antioksidan aktivitesi ve antigenotoksik rolü vardır (Nwankwo ve ark., 2000).

#### **2.10.2. *Garcinia kola* Biyolojik Aktivitesi**

Flavonoid'in biyolojik aktiviteleri inflamasyon, alerji, hepatoksin ve serbest radikallere karşı etkiyi içerir (Terashima ve ark., 2002). GK tohumları öksürük ve astım gibi birçok solunum hastalıklarının tedavisi için Afrika'da geleneksel tıp uygulamasında kullanılan bitkinin en önemli kısımlarındandır (Ebomoyi ve ark., 2004). GK'nin Afrika bitkisel ilaçları arasında önemli bir yeri vardır. Laranjit, öksürük, ses kısıklığı, diyabet, karaciğer hastalıkları ve ilişkili komplikasyonlar gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılır (Iwu, 1982; Adedara, 2015). Aynı zamanda besinden kaynaklanan hastalıklara

karşı antidot etkisi vardır. Buna ek olarak, düşük sperm sayısını artırır ve seksüel isteği ve yeteneği artırmak için kullanılır (Ralebona ve ark., 2012). Buna ek olarak, soğuk algınlığı ve dizanteri tedavisinde önemli bir rol oynar. GK aynı zamanda diş eti hastalıkları gibi oral sağlık sorunlarında da kullanılır (Hollist, 2004).



Şekil 10. *Garcinia kola* tohumları

### 2.11. *Gum arabik*

GA Senegal akasyası ağacının kök ve dallarından sızan yapışkan bir eksudasyondur. Besin ve ilaç endüstrisindeki en yaygın kabul edilmiş içeriklerden biridir. Antioksidan aktivitesi olduğu ileri sürülen doğal bir bileşendir (Williams ve Phillips, 2000) (Şekil 11).

#### 2.11.1. *Gum Arabik Kimyasal Kompozisyonu*

GA kalsiyum, magnezyum ve potasyum tuzları içerir. Yapısal olarak 1.3-bağlantılı  $\beta$ -D-galaktopiranosil birimlerden oluşur. Yan zincirler ana ve yan zincirleri oluşturmak için ana zincire 1.6-bağlantılı glukurono-piranosil üniteler ile bağlanan 2 ila 5 arasında 1.3-bağlantılı  $\beta$ -D-galaktopiranosil birim içerir (Anderson ve Stoddart, 1996; Islam ve ark., 1997; Verbeken ve ark., 2003). GA farklı miktarda galaktoz, arabinoz, ramnoz, glukuronik asit, protein, nitrojen ve nemden oluşur (Idris ve ark., 1998). GA son derece heterojen bir bileşiktir; bileşenleri hidrofobik etkileşim kromatografisi ile üç ana bölüme ayrılmıştır. İlk bölüm yapının toplam ağırlığının %88,4'ünü oluşturan arabinogalakattan (AG) oluşur. %0,35 protein içeriği vardır. İkinci bölüm arabinogalakattan-protein kompleksidir (AGP) toplam ağırlığının %10,4'ünü oluşturur, %11,8 protein içerir ve moleküler ağırlığı  $1.45 \times 10^6$  Dalton'dur. Son olarak, üçüncü bölüm glikoprotein (GP) total gam'ın %1,2'sini oluşturur, düşük moleküler ağırlığı ve %47,3 yüksek protein içeriği vardır ve moleküler ağırlığı 2,5 10<sup>5</sup> Da'dır (GPC data)

(Randall ve ark., 1989). AG ve AGP protein'deki ana amino asitler hidrokisprolin, serin ve prolin iken, GP'de en fazla bulunan aspartik asittir (Islam ve ark., 1997).

### **2.11.2. Geleneksel Tıpta *Gum arabik***

Suliman ve ark. (2000) kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda düzenli GA tüketiminin etkilerini araştırmıştır. Bu hastalarda kan üresinde ve serum kreatin seviyelerinde genel bir azalma olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı zamanda haftada 3 seans düzenli diyaliz ihtiyacından haftada 2 seansa azalma bildirmişlerdir (Suliman ve ark., 2000). Bununla birlikte, bu bulguların hala güvenilirlik, geçerlik ve etkinlik seviyelerinin evrensel olarak onaylanması ve kabul edilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. GA'nın anti-inflamatuvar özellikleri aynı zamanda gastrointestinal mukoza ve dışarıdan dermatiti tedavi etmek için kullanıldığı geleneksel tıpta da kullanılmıştır (Gamal el-din ve ark., 2003). GA birçok farmakolojik ve fizyolojik deneyde taşıyıcı ve inert materyal olarak kullanılmaktadır. Yeni araştırmalardan bazıları GA'nın diğer terapötik etkilerinin yanı sıra antioksidan ve neforprotektan da içerdiğini ileri sürmektedir (Rehman ve ark., 2001; Gamal el-din ve ark., 2003; Ali ve ark., 2008).

### **2.11.3. Antioksidan Olarak *Gum arabik***

GA'nın kimyasal içeriğini potansiyel olarak etkileyen bazı faktörler vardır, bunlar GA üreten ağaçların yaş ve tipi ve GA ağaçlarının büyüdüğu iklim çeşidi ve toprak çevresidir (Al-Assaf ve ark., 2005; Anderson ve ark., 1968; Karamalla ve ark., 1998). GA'nın antioksidan özelliği olduğu ileri sürülmüştür ve birçok makale GA'nın farelerde doksorubukin kardiyotoksisiteye (Abd-Allah ve ark., 2002), deneysel gnetamisine ve sisplatin nefortoksisitesine (Al-Majed ve ark., 2002; Al-Majed ve ark., 2003) ve asetaminofen hepatoksisitesine (Gamal el-din ve ark., 2003) karşı koruyucu etkisi olduğunu ileri sürmektedir. Tüm araştırmalar GA'nın antioksidan özelliklerini ortaya çıkarmayı amaçlar. Serbest radikallerin oluşumu toksisitenin indüksiyonunda temel rol oynar (Ali ve Al Moundhri, 2006; Hinson ve ark., 2004).

(Ali, 2004) 8 gün boyunca sıçanlara içme suyu ile birlikte GA vermiş, fakat sıçanların kanındaki glutatyon (GSH), askorbik asit (AA) ya da superoksit dismutaz (SOD) anlamlı şekilde değişmemiştir Bu araştırmada, diğer araştırmaların aksine GA'nın antioksidan aktivitesi gözlenmemiştir. GA'nın antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda, GA'nın nefrotoksisite, hepatoksisite ve kardiyotoksisiteyi koruyabildiğine dair kesin bir yargıya varmak çok zordur (Al-Majed

ve ark., 2002; Al-Majed ve ark., 2003), (Gamal el-din ve ark., 2003) Abd-Allah (Abd-Allah ve ark., 2002).



Şekil 11. *Gum arabik*

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Deney Hayvanları

42 adet 12 haftalık ve  $280\pm 30$ g ağırlıklı erkek *Wistar albino* sıçan bu deney için kullanıldı. Deney hayvanları Samsun, Türkiye Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırma ve cerrahi uygulama Merkezi'nden temin edildi. Samsun, Türkiye Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Komitesinin onayından sonra araştırma başlatıldı (tarih 26.02.2016 ve sayı 2016/17). Tüm deneysel prosedürler Protokol rehberine göre yapıldı. Histolojik ve sterolojik analiz içeren araştırmanın deneysel bölümleri Samsun, Türkiye Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bölümünde yapıldı. Sıçanlar paslanmaz çelik kafeslerde tutuldu. Araştırma boyunca, sıçanlar bölüm laboratuvarında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde oda sıcaklığında ( $22\pm 2$  °C), %40-50 arası nemde tutuldu. Sıçanların besin ve suya erişimi serbestti (Şekil 12).



Şekil 12. Çalışmaya ait *Wistar albino* sıçanlar



### 3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Mevcut çalışmada, sıçanlar aşağıdaki gibi her biri altı erkek sıçandan oluşan 9 gruba rastgeler olarak ayrıldı:

**Grup 1:** Saf kontrol grubu (Kont) (n= 6)

**Grup 2:** Sham grubu (n=6)

**Grup 3:** EMA grubu (n=6)

**Grup 4:** EMA+GA grubu (n=6)

**Grup 5:** EMA+Kur grubu (n=6)

**Grup 6:** EMA+GK grubu (n=6)

**Grup 7:** GA grubu (n=6)

**Grup 8:** Kur grubu (n=6)

**Grup 9:** GK grubu (n=6)

### 3.3. Deney Hayvanları ve Elektromanyetik Alan Maruziyeti

Deneye başlamadan önce, sıçanlar tüm gruplarda  $280\pm 30$  g olarak tartıldı ve farklı kafeslerde tutuldu ve Kont, Sham, GA, Kur ve GK grupları haricinde tüm EMA grupları 900 MHz EMA'ya maruz bırakıldı. Maruziyet süresi 28 gün boyunca her gün 60 dakika boyunca sabah 10:00 glen 13:00 arasıdır. 28 gün sonra tüm hayvanlar anestezi altında kardiyak perfüzyona uğradı ve beyinleri kraniyumdan çıkarıldı. Süreç ile ilişkili detaylı bilgi Tablo 1de verilmiştir.

#### **Grup 1: Saf Kontrol Grubu**

Bu hayvan grubu EMA maruziyet sisteminden uzakta tutulmuştur, bu yüzden, EMA'ya maruz kalmamıştır. Bu sıçan grubunda besin kısıtlamasına gidilmemiştir ve deney esnasında 28 gün boyunca kafeslerinde yaşamışlardır.

#### **Grup 2: Sham Grubu**

Bu hayvan grubu EMA maruziyeti için kullanılan yuvarlak plastik kafese konmuştur. Bu gruptaki hayvanlar EMA'ya maruz kalmamıştır. EMA'ya maruz kalmadan 28 gün boyunca günde bir saat sabah 10:00-11:00 arası yuvarlak plastik kafese konmuşlardır.

### **Grop 3: EMA grubu**

EMA maruziyeti için Şekil 13'te gösterilen 25 cm çaplı ve 0 cm uzunlukta maksimum 16 sıçanı alabilecek yuvarlak plastik bir kafes dizayn edilmiştir. Sıçanlar 28 gün boyunca günde bir saat (her gün sabah 11:00-12:00 AM arası) monopol antenden eşit mesafelerde 900 MHz frekans EMA'ya maruz kalmışlardır.



Şekil 13. EMA'ya maruz kalan sıçanları içeren yuvarlak plastik kafes

### **Grup 4: EMA+GA grubu**

Bu gruptaki her sıçana 28 gün boyunca her gün oral gavaj yoluyla 7.5 g/kg/gün (Gado ve Aldahmash, 2013) GA verildi. Bundan sonra, sıçanlara 28 gün boyunca günde bir saat monopol antenden eşit mesafelerde 900 MHz frekans EMA verildi. Buna ek olarak, bu grubun sıçanlarını her gün sabah 11:00-12:00 AM arası EMA'ya maruz bırakmak için dikkat edildi. Yuvarlak plastik kafes 16 bölümden oluşuyordu, çapı 25 cm idi ve yükseklik 20 cm idi. Sıçanlara oral gavaj yoluyla verilmeden önce GA saf suda çözüldü. GA Khartoum- Sudan GA şirketinden satın alındı.

### **Grup 5: EMA+Kur Grubu**

Bu gruba 28 gün boyunca her gün oral gavaj yoluyla 30 mg/kg/gün (Sharma ve ark., 2014) Kur verildi. Bundan sonra, sıçanlar 28 gün boyunca her gün yuvarlak plastik bir kafesin içerisinde 900 MHz EMA frekansına maruz bırakıldı. Sıçanlar monopol antenden eşit mesafelerde idiler. Her sıçan her gün aynı saatte öğleden sonra 12:00-1:00 arası EMA'ya maruz bırakıldı. Yuvarlak plastik kafes 16 bölümden oluşuyordu, çapı 25

cm idi ve yükseklik 20 cm idi. Sıçanlara oral gavaj yoluyla verilmeden önce Kur zeytin yağında çözüldü. Kur Sigma-Aldrich (St Louis, MO, ABD)'den satın alındı.

#### **Grup 6: EMA+GK Grubu**

Bu gruba 28 gün boyunca her gün oral gavaj yoluyla 200 mg/kg/gün GK verildi (Akpantah ve ark., 2005). Daha sonra, sıçanlar 28 gün boyunca her gün yuvarlak plastik bir kafesin içerisinde 900 MHz EMA frekansına maruz bırakıldı. Sıçanlar monopoll antenden eşit mesafelerde idiler. Tüm sıçanlar her gün aynı saatte öğleden sonra 12:00-1:00 arası EMA'ya maruz bırakıldı. Yuvarlak plastik kafes 16 bölümden oluşuyordu, çapı 25 cm idi ve yükseklik 20 cm idi. GK tohumlarının dış kabukları atıldı ve tohumlar küçük parçalara kesildi ve açık havada kurutuldu. Kurutulan tohumlar ince toz haline getirildi ve sıçanlara oral gavaj yoluyla verilmeden önce saf suda çözüldü. GK Lagos, Nijerya'da yerel pazardan alındı.

#### **Grup 7: GA Grubu**

Bu gruptaki hayvanlara 28 gün boyunca her gün sabah 10:00-11:00 arasında oral gavaj yoluyla 7.5 g/kg/gün GA (Gado ve Aldahmash, 2013) verildi.

#### **Grup 8: Kur Grubu**

Bu gruptaki hayvanlara 28 gün boyunca her gün sabah 10:00-11:00 arasında oral gavaj yoluyla Kur 30 mg/kg/gün (Sharma ve ark., 2014) verildi.

#### **Grup 9: GK Grubu**

Bu gruptaki hayvanlara 28 gün boyunca her gün sabah 10:00-11:00 arasında oral gavaj yoluyla GK 30 mg/kg/gün Kur (Akpantah ve ark., 2005) verildi.

### **3.4. EMA Maruziyet Sistemi**

EMAkaynağı olarak 900-1800 MHz'de çalışan 1 ila 2 Watt çıktısı olan bir EMA jeneratör (Microwave Test Transmitter, Set Electronics Ltd, Türkiye) kullanıldı. Sıçanlar 900-MHz yarım dalga monopoll anten ile EMA'ya maruz bırakıldı. Anten dairesel polarizasyonu ve yönü olan cep telefonu antenine eşitti. Maruziyet sistemi 16 bölümden oluşan, çapı 25 cm ve yüksekliği 20 cm olan yuvarlak plastik kafes, monopoll anten ve EMA metreden oluşmaktaydı (Şekil 14). Yuvarlak plastik kafesteki sıçanlar monopoll antene eşit mesafede idi. Sıçanların kafaları maruziyet esnasında stresi azaltmak için EMA'nın eşit dağılımını sağlamak adına anten yönünde konuldu;

yuvarlak plastik kafesin plastik örtüsünde hava delikleri açıldı. Maruziyet esnasında sinyal jeneratörün gücü iki watta sabitlendi.

**Tablo 1.** Deney grupları ile ilgili bilgiler

|                |                                   |   |
|----------------|-----------------------------------|---|
| <b>Grup 1:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | Yalnız <b>kontrol grubu</b> EMA'ya maruz bırakılmadı  |
| <b>Grup 2:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | <b>Sham grubu</b> 900 MHz EMA'ya maruz bırakılmadan yuvarlak plastik kafese konuldu           |
| <b>Grup 3:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | <b>EMA grubu</b> 900 MHz EMA'ya maruz bırakıldı   |
| <b>Grup 4:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | <b>EMA+GA grubuna</b> (7.5 g/kg/gün) GA gavaj ile verildi ve 900 MHz EMA'ya maruz bırakıldı   |
| <b>Grup 5:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | <b>EMA+Kur grubuna</b> (30 mg/kg/gün) Kur gavaj ile verildi ve 900 MHz EMA'ya maruz bırakıldı |
| <b>Grup 6:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | <b>EMA+GK grubuna</b> (200 mg/kg/gün) GK gavaj ile verildi ve 900 MHz EMA'ya maruz bırakıldı  |
| <b>Grup 7:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | <b>GA grubuna</b> (7.5 g/kg/gün) gavaj ile GA verildi ve EMA'ya maruz bırakılmadı             |
| <b>Grup 8:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | <b>Kur grubuna</b> (30 mg/kg/gün) Kur gavaj ile verildi ve EMA'ya maruz bırakılmadı           |
| <b>Grup 9:</b> | <i>Wistar albino</i> sıçanlar (6) | GK grubuna (200 mg/kg/gün) GK gavaj ile verildi ve EMA'ya maruz bırakılmadı                   |



**Şekil 14.** EMA maruziyet sistemi (Sinyal jeneratörü ve yuvarlak plastic kafes)

### 3.5. Doku Örneklerinin Hazırlanması

#### 3.5.1. Perfüzyon

Hayvanlar perfüzyondan önce tartıldı. Sıçanların ortalama ağırlığı  $280\pm 30$  g idi. Deney periyodunun sonunda tüm sıçanlara genel anestezi için intraperitoneal 5 mg/kg ketamine (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 2 mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer, İstanbul, Türkiye) verildi. Genel anesteziden sonra hayvanlar ilk olarak salin solüsyonla daha sonra %10 formalin solüsyonla perfüze edildi. Karniyotomi gerçekleştirildi ve beyin tümü çıkarıldı. Perfüzyon için gerekli kullanılan tüm solüsyonlar operasyondan bir gün önce hazırlandı ve oda sıcaklığında saklandı (Şekil 15).



Şekil 15. . Perfüzyon öncesi anestezi için enjeksiyon ve anestetik solüsyonlar

Derin anestezi alan sıçanlar sırtüstü masaya yatırıldı, sonra göğüsleri makas ve bistüri yardımıyla kalbi çıkarmak için diyaframın alt kısmından göğsün üstüne kadar açıldı. Kalp opere edilirken, doku perfüzyonu sol ventrikülün apeksine plastik kanül yerleştirilerek gerçekleştirildi. Bu prosedürle aynı anda, solüsyonun serbest bir şekilde akması için bistüri ile sağ atriya küçük bir insizyon açıldı. Perfüzyon süreci boyunca, sıçan ekstremitelerinde formalin fiksasyon işareti olan tetanik konsantrasyonlar görüldü. Perfüzyon esnasında spontan hareket görüldüğünde perfüzyon neredeyse tamamlanmıştır. Çalışmamızdaki tüm sıçanlar perfüzyon süreci esnasında düzensiz kasılmalar (formalin dans) göstermiştir. Beyni çıkarmak için kafatası kemikleri makasla dikkatli bir şekilde kırılmıştır.

Beyin tamamen çıkarıldığında (serebellum ve diğer beyin bölgeleri ile birlikte), %10 formalin içeren plastik bir kaba yerleştirildi ve iki hafta boyunca fiksasyon solüsyonunda bırakıldı (Şekil 16). Fiksasyon süreci boyunca fiksatif solüsyon her 3 günde bir değiştirildi. İki hafta boyunca aynı fiksatifte bekletilen beyin sağ ve sol yarı küreleri birbirinden ayrıldı ve sağ hemisferler histolojik takip için alındı (Tablo 2). Bu çalışmada, sadece sağ hemisferler kullanıldı. Perfüzyon tekniğinin amacı fiksasyon esnasında artefaktları minimize etmektir.



Şekil 16. %10 formalinli sıçan beyni ve plastik doku kabı

Tablo 2. Kimyasal solüsyonlar ve beyin dokularının takip süresi

| Kimyasal solüsyon                                   | Süre               |
|---|--------------------|
| %70 Alkol (Etil Alkol-Tekkim Kimyasallar - Türkiye) | 1 saat             |
| 80% Alkol   | 1 gece             |
| 96% Alkol   | 1 saat             |
| 100% Alkol  | 2 saat             |
| 100% Alkol  | 2 saat             |
| 100% Alkol  | 2 saat             |
| Ksilen (Sigma-Aldrich)                              | 1 saat             |
| Ksilen  | 1 saat             |
| Ksilen  | 1 saat             |
| Paraplast (Tekkim Kimyasallar -Türkiye)             | 1saat ve 30 dakika |
| Paraplast   | 1saat ve 30 dakika |

### 3.5.2. Rutin Histolojik Doku Takip İşlemi

Hayvanların beyinleri %10 formalin fiksatif solüsyondan alındı ve bir gece boyunca akan suda yıkandı. Yıkama sürecini takiben, Tablo 2’de gösterilen doku takip süreçleri uygulandı. Doku takipleri Thermo Scientific TM Citadel 2000 Tissue Processor (Fisher Scientific UK Ltd Bishop Meadow Road Loughborough LE11 5RG) marka doku takip cihazı kullanılarak yapıldı. Sıçanların sağ hemisferleri 60° C’de paraplast’a gömüldü. Rutin histolojik takipten sonra, gömme işlemi doku bloklarını kesme işlemine hazırlamak için sağ hemisferleri gömme parafin vaksı içeren “L” şeklinde paslanmaz metal kalıba koyarak tamamlandı (Şekil 17).



Şekil 17. Doku takip cihazı ve sağ hemisfer doku blokları

### 3.5.3. Kesit Alma

Beyin dokusu kesit alma stratejisi bu çalışma için beyin dokularının koronal kesitlerini almadan önce tek bir beyin doku bloğu ile pilot çalışma gerçekleştirerek belirlendi. İlk kesitin random olarak seçiminden sonra, stereolojik analiz için sonraki kesitlere sistematik random örnekleme (SRF) uygulandı. Tek kullanımlık metal mikrotom bıçaklarla (Tip N35, Feather company, Osaka, Japonya) beyin doku bloklarından parafin kesitleri alındı ve 1/6 kesit aralığı ile beyin doku bloklarından koronal düzlemde 20 µm-kalınlığında seri kestiler elde etmek için döner mikrotom (Leica RM2125RT) (Şekil 18) kullanıldı. 1/36 kesit aralığında 5 µm inceliğinde kesitler alındı. Kesti alma başlamadan önce flotasyon banyosunda (MH8517 Paraffin kesit alma flotasyon banyosu) (Şekil 19) 42°C’ye ısıtılmış saf suya toz jelatinin (5 g jelatini 100 ml saf suda eritme şeklinde) %5’i eklendi. Sonuç olarak, kesitler sıkı bir şekilde slayta yapışır ve boyama işlemi esnasında slayttan kaymaz. Boyama işlemi başlamadan önce kesitli slaytlar bir gece boyunca 58° C’de laboratuvar kurutma fırınında bekletildi (Şekil

19). Bu örnekleme sonucunda, her bir hayvandan ortalama 50 kesit elde edildi ve seçilen kesitler ışık mikroskop ve stereolojik analiz için krezil viyolet ile boyandı.



Şekil 18. Mikrotom (Leica RM2125RT)



Şekil 19. Parafin kesit alma su banyosu ve etüv

#### 3.5.4. Boyama İşlemi

Doku kesitleri krezil viyolet ile boyandı (Şekil 20). Krezil viyolet boyama solüsyonu 0.1g krezil viyoleti 100 ml saf su içinde eriterek hazırlandı. Beyin kesitlerinin boyanması esnasında kullanılan boya ve solüsyonlar Tablo 3'te gösterildi. Boyanın beyin kesitine penetre etme süresi tek bir kesite uygulanan pilot çalışma ile belirlendi.



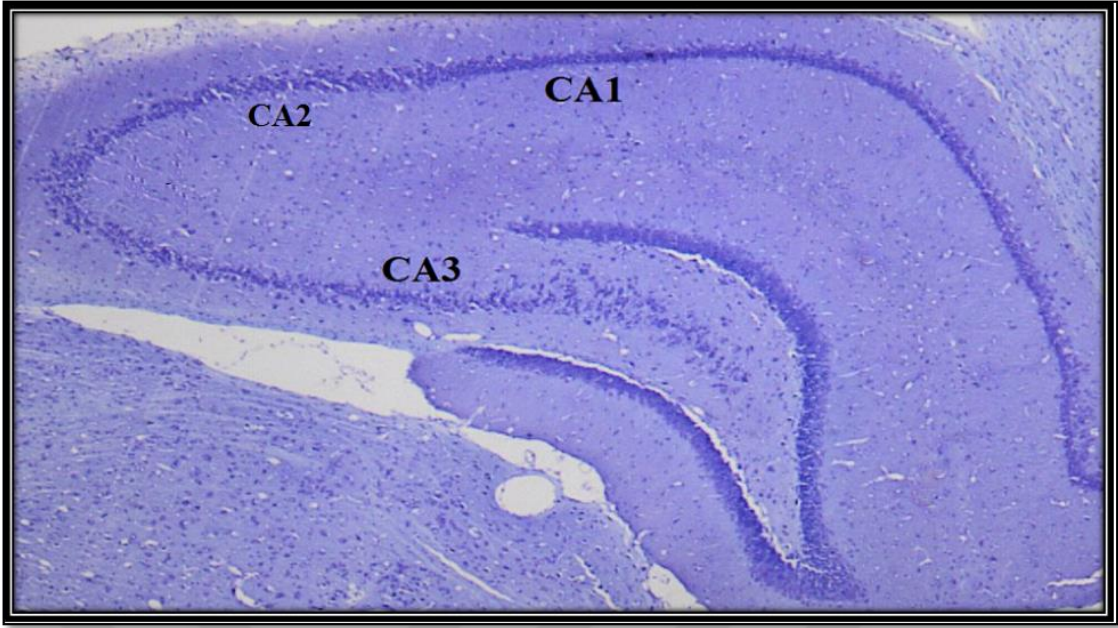
Daha sonra, aynı işlem pilot çalışmaya dayanarak tüm beyin kesitlerine uygulandı. Boyama sürecinden önce, krezil viyolete solüsyon boyanın dokulara daha iyi penetre etmesi ve boyanın daha iyi olması için yaklaşık 55°C’de fırında ısıtıldı. Isıtma işlemi özellikle kalın doku (20-50 µm) kesitlerinde etkilidir. Kesitlerin boyanması için Tablo 3’teki prosedürler yapılmıştır. Krezil viyolete kesitlerinin incelenmesi için ışık mikroskobu (Olympus, BX51, Japonya) kullanılmıştır.

**Tablo 3.** Beyin kesitlerinin boyanması için kullanılan kimyasallar ve süreler

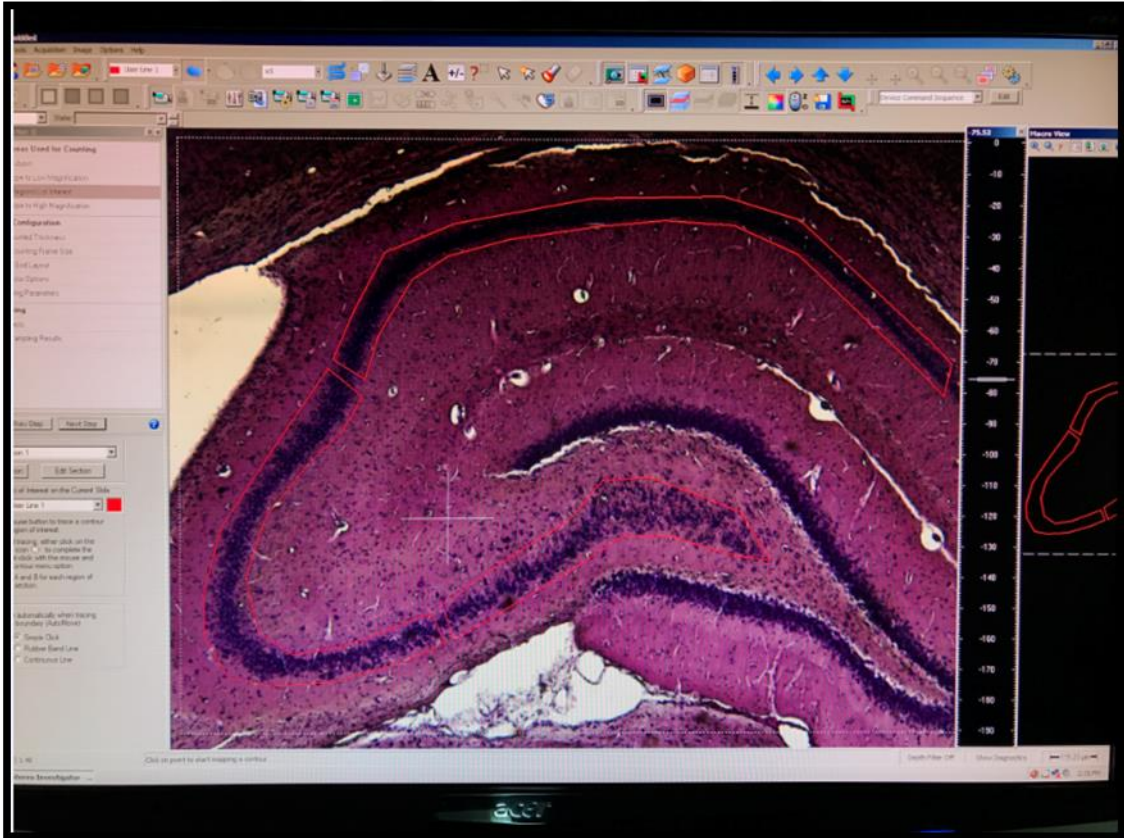
| Kimyasallar                                    | Süre      |
|--|-----------|
| <b>Ksilen (x4) (Sigma-Aldrich)</b>             | 30 dakika |
| <b>100% Alkol (x2)</b>                         | 10 dakika |
| <b>96% Alkol</b>                               | 10 dakika |
| <b>80% Alkol</b>                               | 10 dakika |
| <b>70% Alkol</b>                               | 10 dakika |
| <b>Distile su</b>                              | 5 dakika  |
| <b>Krezil viyolete (Sigma C5042-10G)</b>       | 4 dakika  |
| <b>Distile su</b>                              | 5 dakika  |
| <b>70% Alkol</b>                               | 5 dakika  |
| <b>80% Alkol</b>                               | 5 dakika  |
| <b>96% Alkol</b>                               | 5 dakika  |
| <b>Krezil viyolete solüsyonu</b>               | 4 dakika  |
| <b>%96 Alkol</b>                               | 5 dakika  |
| <b>%100 Alkol</b>                              | 5 dakika  |
| <b>Ksilen (x2)</b>                             | 40 dakika |
| <b>Entellan (Merck KGaA Darmstadt Almanya)</b> | Kapama    |

### 3.5.5. Hipokampus Sınırlarının Belirlenmesi

Hipokampusun CA bölgelerinin sınırları George Paxinos Sıçan Beyni Atlası tarafından belirlenmiştir (Paxinos ve Watson, 2007). Hipokampus CA1, CA2 ve CA3 bölgelerindeki piramidal nöronların toplam sayısı (Şekil 21) optik parçalama tekniği kullanılarak hesaplanmıştır (Gokcimen ve ark., 2007, Bas ve ark., 2009b). Hipokampusun CA1, CA2 ve CA3 bölgelerindeki piramidal nöronlar sistematik random örnekleme kullanılarak sayılmıştır (Şekil 22)



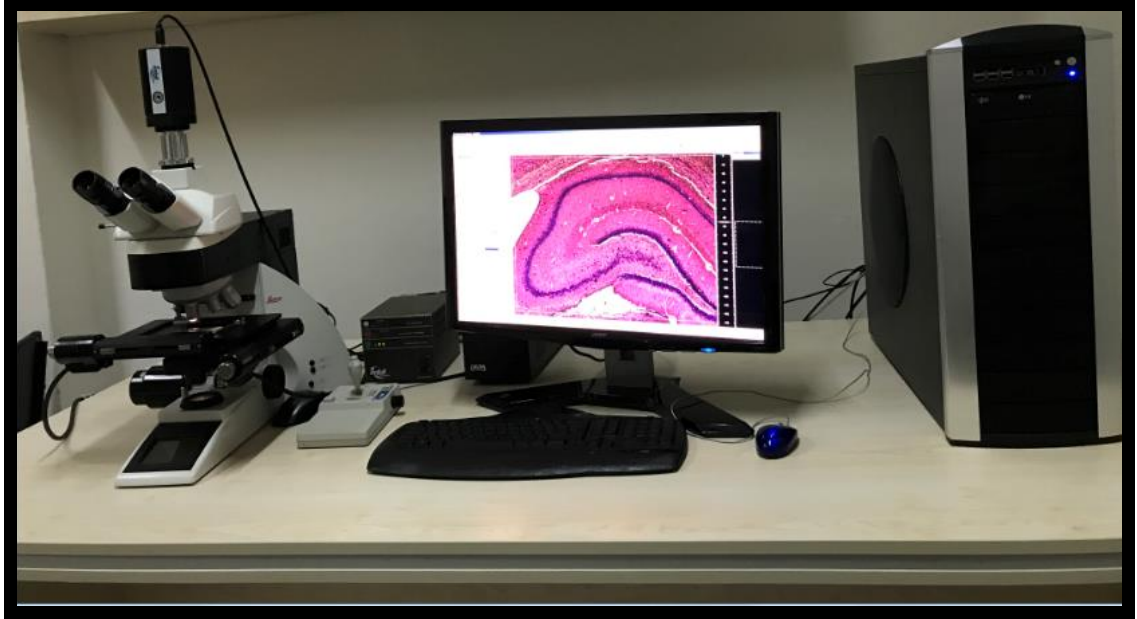
Şekil 21. Sağ hipokampüsün CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri



Şekil 22. Optik parçalama tekniği için hipokampus bölgesinin çizimi

### 3.6. Stereoloji Analiz Sistemi

Sıçan hipokampusundeki piramidal nöronların sayısı en yansız sterolojik hücre sayma metotlarından biri olan optik parçalama tekniği kullanılarak hesaplanmıştır. Sterolojik analize başlamadan önce hesaplama stratejisini belirlemek için pilot çalışma yapılmıştır. Böylelikle, etkili ve yansız hesaplama yapılmıştır. Örneklemedeki hata katsayısı (CE) ( $\leq 0,05$ ) kabul edilebilir bir değer olarak görülmüştür. Bu çalışma için örnekleme metodu ve yeterli analiz stratejisi belirlenmiştir. Güvenilir hesaplama için hata oranı hem hata katsayısı (CE) hem de varyasyon katsayısı (CV) için göz önünde bulundurulacaktır. Sterolojik çalışma esnasında meydana gelebilecek hata minimum seviyeye indirgenmiştir. Çalışmada hipokampüsteki piramidal nöronların sayısını hesaplamak için bilgisayar destekli sterolojik analiz sistemi (Stereo Investigator 9.0, MicroBrightField; Colchester, ABD) ve dijital renkli kameralı (MicroBrightField, Williston, VT, ABD) ışık mikroskobu (Leica M4000 B; Almanya) kullanılmıştır (şekil 23).



Şekil 23. Stereoloji analiz sistemi

### 3.7. Örnekleme Oranı

Optik parçalama örnekleme ve 3 boyutlu bir optik disektör prob'dan oluşur. Sıklıkla hipokampal nöronlar gibi partikül sayısı hesaplaması için kullanılır. Optik parçalama tekniği uygulaması esnasında üç adet örnekleme fraksiyonu kullanıldı. Hipokampüsteki (N) toplam piramidal hücre sayısı aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$N = \sum Q^- \cdot \frac{1}{ssf} \cdot \frac{1}{asf} \cdot \frac{1}{tsf}$$

$\Sigma Q^-$  hipokampus kesitlerinden alınan örneklerde sayılan piramidal hücre sayısını temsil eder. *ssf* kesit-örnekleme fraksiyonudur, sağ hemisferden sterolojik analiz için alınan mikroskopik kesitlerin oranını temsil eder. *asf* alan örnekleme fraksiyonudur, örneklenen kesitlerde kullanılan kesitsel alanın oranını temsil eder. *tsf* kalınlık örnekleme fraksiyonudur, z eksenindeki incelenen kesit parçasını simgeler. Çalışmaya başlamadan önce, hesaplama stratejisini ve *ssf*, *asf* ve *tsf* örnekleme fraksiyonlarını belirlemek için dikkatli bir pilot çalışma yapılmıştır.

#### - Kesit Örnekleme Oranı (*ssf*)

Pilot çalışmaya dayanarak, analiz edilecek birbirini takip eden kesitlerden ilk kesit ilk 6 kesitten rastgele seçilmiştir ve sonra hipokampus takip eden kesitlerden her kesit metodolojik bir şekilde toplanmıştır. Bu nedenle, *ssf* 1/6 olarak belirlenmiştir. Örneklenen kesitlerdeki toplam nöron sayısı hesaplama için kullanılmıştır. Optik parçalama tekniğinin uygulanmasında hipokampüsün CA'sındaki toplam piramidal hücre sayısını hesaplamak için her bir beyin yarı küresinden yaklaşık 20-25 sistematik olarak rastgele örneklenmiş kesitin yeterli olduğu gösterilmiştir.

#### - Alan Örnekleme Oranı (*asf*)

Örneklenen kesitler için sistematik random örnekleme (SRÖ) göre sterolojik analiz yapıldığında, ilgili alan x ve y eksenleri boyunca taranmıştır. Böylelikle, "x, y örnekleme alanı" belirlenmiştir. Pilot çalışmaya göre basamak boyutu  $150 \times 150 = 22500 \mu\text{m}^2$  olarak, hesaplama çerçeve alanı  $25 \times 25 = 625 \mu\text{m}^2$  'ye ayarlandı ve *asf*  $625/22500 \mu\text{m}^2$  olarak belirlendi.

### - Kalınlık Örnekleme Oranı (*tsf*)

Bu çalışma için uygulanan disektör probunun disektör yüksekliği 14 µm idi. Her bir kesitin üst kısmındaki 3 µm'lik üst koruma alanı her basamakta analizden çıkarıldı. Ortalama kesit kalınlığı 23µm civarındaydı, bu yüzden, 23 µm tsf kullanıldı, t her bir kesit için ortalama kesit kalınlığını simgelemektedir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Sterolojik analizde kullanılan değerler

|                                |                       |
|--------------------------------|-----------------------|
| <b>Kesit kalınlığı</b>         | 20 µm                 |
| <b>Kesit örnekleme aralığı</b> | 6                     |
| <b>Sayım çerçevesi alanı</b>   | 625 µm <sup>2</sup>   |
| <b>Adım aralığı</b>            | 150 µm                |
| <b>Adım alanı</b>              | 22500 µm <sup>2</sup> |
| <b>Disektör yüksekliği</b>     | 14 µm                 |
| <b>Üst koruma alanı</b>        | 3 µm                  |
| <b>Mikroskop büyütmesi</b>     | X 100                 |

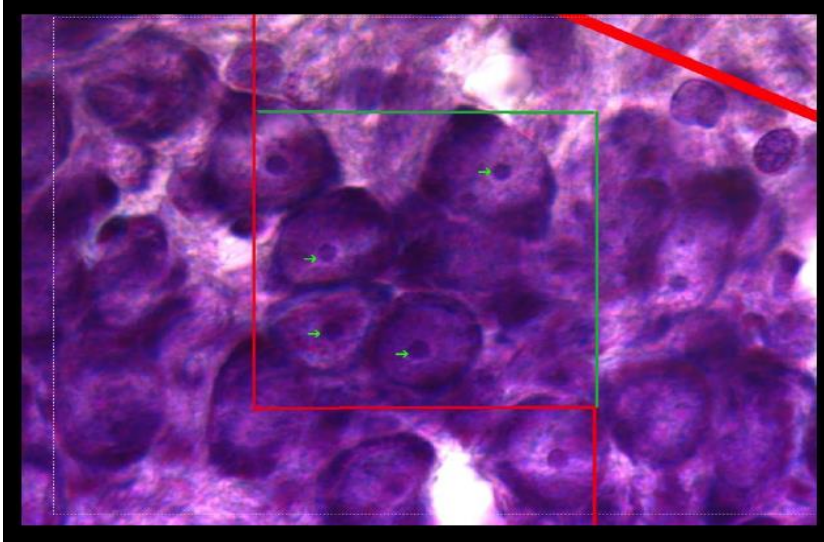
### 3.8. Stereolojik Analizlerin Uygulanması

Her bir sıçan beyнинin sağ serebral hemisferinden 20 µm'lik koronal kesitler alındı. Sistematik random modeline göre kesit aralığı 6 olarak seçildi ve bu işlem çalışmada tesadüfi olarak ilk seçilen kesiti simgeleyen üçüncü kesiti olarak yapıldı. İlk kesit seçimi her bir hayvan üzerinde uygulandı. Sonra her bir takip eden 6. kesit seriden alındı. Beyin dokusu blokta tamamlanana kadar kesitlemeye devam edildi ve her bir sıçandan 0-30 kesit alındı. Böylelikle, kesitsel örnekleme oranı 1/6 oldu, ve bu oran optik parçalama tekniğine göre hücrelerin toplam sayısını hesaplamak için gerekli olan parametrelerden biridir. Hipokampusu içeren boyanmış kesitler toplandı ve optik parçalayıcı tekniğinin uygulanması için kullanıldı ve steroloji iş istasyonunda çalışmaya başlamadan önce, hipokampusün tüm kesitlerde olmasını sağladık. Bu kesitlerde, hipokampusün CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri atlas (Paxinos ve Watson, 2007) kullanarak belirlendi çünkü bazı bölgeler arasında net sınırlar yoktu. Kesitler mikroskoba kondu ve hipokampal alanlar x4 büyütme ile çizildi. Kesitler mikroskop x100 büyütme ayarlandıktan sonra analiz edildi (Tablo 4). Görüntü kalibrasyonu yapıldıktan sonra, mikroskop üzerindeki kesitsel görüntü x-ekseninde 150 µm aralığı ve y- ekseninde 150 µm aralığı göstermiştir. Böylelikle, bu iki eksenin basamak alanı (x, y basamak) = 150

$\mu\text{m} \times 150 \mu\text{m} = 22500 \mu\text{m}^2$  (Tablo 4) olarak hesaplanmıştır. Her bir basamakta sayma çerçevesinin içerisindeki nöronlar  $14 \mu\text{m}$  derinlikte sayılmıştır. Üst koruma alanı  $3 \mu\text{m}$ 'e ayarlanmıştır. Hipokampus bölgedeki nöronlar sayıldıktan sonra optik parçalama tekniği kullanılarak tüm hipokampüsteki toplam piramidal nöron sayısı hesaplanmıştır.

### 3.9. Tarafsız Sayım Çerçevesi

Stereolojik analiz esnasında son derece doğru veri elde etmek için hesaplamadan önce her partikül örneklenmelidir. Önceleri farklı hesaplama çerçeveleri kullanılmaktaydı (Mayhew ve Gundersen, 1996). Tarafsız hesaplama çerçevesi 1977'de Gundersen tarafından ortaya atılmıştır. Tarafsız hesaplama çerçevesi bir kalın sürekli çizgi (hariç tutulma çizgisi) ve bir ince kesikli çizgi (dahil edilme çizgisi) olmak üzere iki çeşit çizgiden oluşan dört sınırlı olan basit bir dikdörtgendir. Tarafsız hesaplama çerçevesi hesaplama kuralları diğer hesaplama çerçevelerinden farklıdır, tamamen tarafsız hesaplama çerçevesinin içerisinde olan ya da dahil edilme çizgilerine çarpan partiküller sayılırken, tarafsız hesaplama çerçevesinin tamamen dışında olan partiküller, hariç tutulma çizgisine gelen partiküller ya da eklentileri de sayılmaz. Tarafsız hesaplama çerçevesi partikül hesaplama için en etkili ve güvenilir hesaplama çerçevesidir (Gundersen, 1977).



Şekil 24. Tarafsız sayım çerçevesi

### 3.10. Biyokimyasal Analizler

#### 3.10.1. Serum Örneklerinin Alınması

Perfüzyon süreci esnasında ve kalbe ulaşıldıktan sonra, kalpten 3 ml intrakadriyak kan kan toplama tüplerine toplandı, kan perfüzyon solüsyonları sıçanların dolaşım sisteminden geçmeden önce alındı ve (HettichEB 20 centrifuge, Hettich, Tuttlingen, Almanya)'da 4 ° C'de 15 dakika boyunca 2000 rpm'de sentrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri biyokimyasal analiz yapılana kadar -80 ° C'de tutuldu. Serum örneklerindeki katalaz (KAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri abzorban değerleri ölçülerek analiz edildi (Şekil 25).



Şekil 25. Santrifüj cihazı

#### 3.10.2. Katalaz Enzim Aktivitesi Tayini

KAT normal aerobik metabolizmanın toksik bir ürünü olan hidrojen peroksidin ( $H_2O_2$ ) detoksifiasyonunda yer alan antioksidan bir enzimdir. Düşük seviye  $H_2O_2$  stresle ilişkili proteinlerin ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu uyarır ve böylelikle oksidallara karşı yanıt sağlar.  $H_2O_2$  molekülünün oksijen ve suya dönüşmesi KAT enzimi ile olur. KAT peroksidatik aktivite gösterir, bu aktivitede düşük moleküler ağırlıklı alkoller elektron donörü olarak görev alabilir (Madeo ve ark., 1999, Martins ve English, 2014). Oksidatif etkiyi belirlemek için Cayman's Katalaz Analiz Kiti (Cayman Chemical Company, ABD) kullanılmıştır. Metottaki temel ilke  $H_2O_2$  varlığında metanol ile KAT enzim reaksiyonuna dayanır. Bu reaksiyonda, formaldehid reaksiyonda pembe renge neden olarak kromojen görevi görür. İlişkili reaksiyonlardan sonra, örneklerin

abzorbansı UV-Vis spektrofotometre (Shimadzu UV-M 1240; Shimadzu Istanbul, Türkiye) kullanarak 540 nm'de ölçüldü.

### **3.10.3. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi Analizi**

Ksantin oksidaz ve mitokondriyal elektron zincir gibi enzimler tarafından üretilen son derece reaktif radikaller hücre ve dokularda süperoksit anyonların (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) birikmesi ile farklı patolojilerde görünür (Viggiano ve ark., 2003). Aerobik organizmalarda oksijenin toksik etkilerine karşı koymak için bu moleküllerin ve diğer oksidan radikallerin birikmesi engellenmelidir. Oksijen toksisitesi yaşayan dokularda meydana geldiğinde, SOD tarafından başlatılan bir enzimatik savunma mekanizması oksijen ve metalloenzimlerin dismutasyonunu katalize eder (Peltola ve ark., 1992, Assady ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda, oksidatif stresi değerlendirmek için SOD analiz kiti kullanarak SOD enzim aktivitesi ölçüldü (Cayman Chemical company, ABD). SOD analiz kitinin temel ilkesi ksantin-ksantin oksidaz reaksiyonunun süperoksit radikallerin ortadan kaldırılarak tetrazolyum bileşen ve mor reaksiyon ile sonuçlanmasına dayanır. Örnekteki SOD ortamdan süperoksit radikalleri ortadan kaldırır ve oksijen ile tetrazolyum bileşeninin reaksiyonunu engeller. Deney sonrasında elde edilen mor renkli solüsyonların abzorbans değerleri 450 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometre (Shimadzu UV-M 1240; Shimadzu Istanbul, Türkiye) kullanılarak ölçüldü (Ukeda ve ark., 1999).

## **3.11. Toplam Fenolik İçerik ve Antioksidan Gücün Belirlenmesi**

### **3.11.1. Örnek Ekstraktlarının Hazırlanması**

Bu çalışmada, ekstraksiyon %80 metil alkol ile ultrason destekli ekstraksiyon ile yapılmıştır. Bunun için, örnekten 2,5 g 50 mL %80 metil alkole ultrasonik su banyosunda 20 °C'de 30 dakika, daha sonra 2 saat boyunca oda sıcaklığında boyunca eklenmiştir. Türbiditeyi gidermek için 3000 rpm'de 15 dakika boyunca sentrifüje edilmiştir. Analiz öncesi örnekler 0,45 Teflon filtreden filtrelenmiştir.

### **3.11.2. Total Fenolik İçeriği Değerlendirmek İçin Metot**

Singleton ve Rossi (1965) 'nin total fenolik içerik belirleme metodu modifiye edilmiştir. 2,5 ml Folin-Ciocalteu uygun miktarda metil alkol ile seyreltilmiş 0.5 ml örneğe eklenip %7,5 sodyum karbonat eklenmek üzere 5 saat karanlık bir yerde



bırakılmıştır. Süre sonrasında, total fenolik içerik 760 nm dalgaboyunda okunan ve saf gallik asit ile tasarlanan standart kalibrasyon eğrisi yoluyla hesaplanmıştır.

### **3.11.3. Antioksidan gücü değerlendirmek için parametreler**

#### **3.11.3.1. Ferrik demir indirgemesi gücü (FRAP)**

Metil alkol ile ekstrakte edilen örnekler uygun bir oran ile seyreltilirler; 10: 1: 1 (v: v: v) 300 mM asetat tampon 20 mM FeCl<sub>3</sub>: 10 mM 2,4,6-tripiridil-s-triazin (TPTZ) solüsyon (40 mM HCl'de eriyen) ile karıştırılır, 593 nm'de abzorban spektrofotometrede belirlenir. Trolox hazırlanmış solüsyonlar kullanarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve sonuç hesaplanmıştır (Gao ve ark., 2000).

#### **3.11.3.2. DPPH serbest radikal süpürücü etkinin belirlenmesi**

DPPH radikalini (2,2-difenil-1- pikrilhidrazil) redüksiyon etkisini belirlemek için Tural ve Koca (2008) tarafından tanımlanan metot kullanılmıştır. 50 L metil alkol içeren ekstrakt 1 mL DPPH solüsyonu ile karıştırılmış ve reaksiyon tamamlanana ve 517 nm'de abzorban belirlenene kadar karanlıkta oda ısısında bekletilmiştir. Buna ek olarak, aynı prosedür kontrol örneği metil alkol ile hazırlanarak yapılmış ve DPPH radikali'ni çıkarmanın etkisi aşağıdaki formül kullanarak hesaplanmıştır. Kalibrasyon eğrisi Trolox hazırlanmış solüsyonlar ile çizilmiş ve sonuç hesaplanmıştır.

Kontrol örneğin abzorpsiyonu- örneğin abzorban % DPPH inhibisyonu= ..... x100  
kontrol örneğin abzorbanı

### **3.12. İstatistiksel Analizler**

Bu çalışmadan elde edilen sayısal veri SPSS programı (21.0 versiyon) kullanarak değerlendirilmiştir. Analizden önce normallik testi yapılmış ve normallik testinin verilerin normal dağılımın gösterdiği belirlenmiştir, ilk olarak gruplar arasındaki farkları belirlemek için tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır. Daha sonra, gruplar arasında karşılaştırma yapmak için Bonferroni ve Tukey test uygulanmıştır. 0.05'ten düşük p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. RESULTS

Bu çalışma optik parçalama tekniği ile 900 MHz EMA'ya maruz kalan sıçan hipokampusu üzerinde GA, Kur ve GK etkilerini araştırmak için yapılmıştır. Doku kesitleri aynı zamanda ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak analiz edilmiş ve spektrofotometre biyokimyasal analiz için kullanılmıştır.

### 4.1. Stereolojik Bulgular

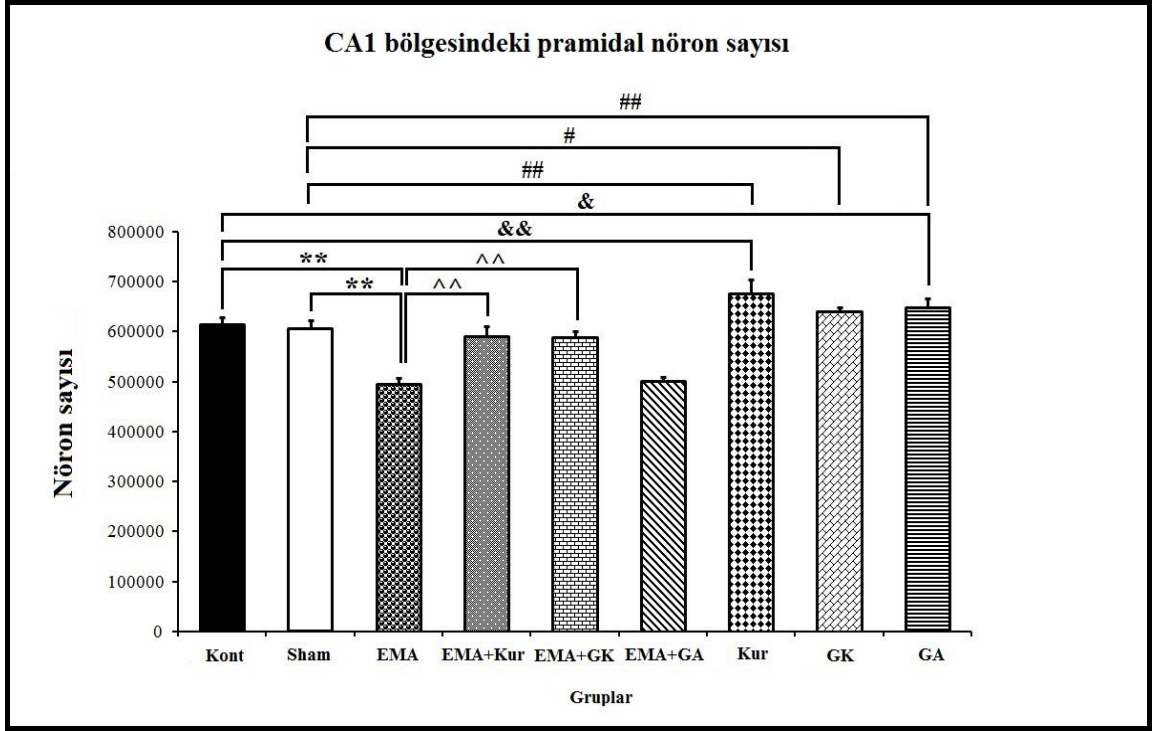
Optik parçalama tekniği kullanılarak tüm hipokampal bölgelerde (CA1, CA2 ve CA3) piramidal nöronların toplam sayısı hesaplandı. Hipokampusun CA bölgesindeki piramidal nöron sayılarının hesaplanması 900 MHz EMA'ya maruz kalan Kont grubunda, sistem kapalı iken EMA sistemine konulan Sham grupta, 900 MHz EMA'ya maruz kalan EMA grubunda, Kur verilen ve 900 MHz EMA'ya maruz kalan EMA+Kur grubunda, GK verilen ve 900 MHz EMA'ya maruz kalan EMA+GK grubunda, GA verilen ve 900 MHz EMA'ya maruz kalan EMA+GA grubunda, Kur verilen Kur grubunda, GK verilen GK grubunda ve GA verilen GA grubunda gerçekleştirildi.

#### 4.1.1. CA1 Bölgesindeki Bulgular

Hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal nöronların ortalama sayısı, hata katsayısı (CE) ve değişim katsayısı (CV) aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmektedir (Tablo 5; Şekil 26).

**Tablo 5.** CA1 bölgesindeki piramidal nöronların ortalama sayısı (Ortalama± SS), CE ve CV değerleri

| Gruplar        | Nöron sayısı        | CE    | CV    |
|----------------|---------------------|-------|-------|
| <b>Kont</b>    | 614091,67± 15287,15 | 0,033 | 0,023 |
| <b>Sham</b>    | 605509,52±17277,74  | 0,030 | 0,026 |
| <b>EMA</b>     | 495467,60± 11713,51 | 0,030 | 0,022 |
| <b>EMA+Kur</b> | 590431,03± 20888,69 | 0,030 | 0,032 |
| <b>EMA+GK</b>  | 588333,19±13464,17  | 0,030 | 0,020 |
| <b>EMA+GA</b>  | 501211,52±8998,89   | 0,030 | 0,016 |
| <b>Kur</b>     | 675773,24±29369,80  | 0,040 | 0,038 |
| <b>GK</b>      | 640569,53±8775,49   | 0,040 | 0,012 |
| <b>GA</b>      | 647923,10±18829,07  | 0,040 | 0,025 |



**Şekil 26.** Grafik, 1 saat boyunca EMA'ya maruz kaldıktan sonra hipokampusun CA1 bölgesinde piramidal nöronların sayısındaki farklılıkları göstermektedir.  $p<0,05$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar & ve # ile gösterilmiş ve  $p<0,01$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar \*\*, ^, ## ve && ile gösterilmiştir.

Hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal nöronların sayılmasından elde edilen stereolojik verilere uygulanan istatistiksel analiz sonucunda, şu sonuçlar elde edildi. EMA gruplarındaki ortalama nöron sayısının Kont ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düştüğü görülmüştür ( $p<0,01$ ). Kont grubundaki ortalama nöron sayısı GK grubundakinden anlamlı derecede farklı değildi ( $p>0,05$ ). Diğer yandan, Kont grubundaki ortalama nöron sayısı Kur ve GA gruplarındakinden anlamlı derecede farklı idi ( $p<0,01$ ). Dahası, EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+Kur grubundaki ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı bir koruma görüldü ( $p<0,01$ ). Benzer şekilde, EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+GK grubundaki ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı bir koruma görüldü ( $p<0,01$ ).

Diğer yandan, ortalama piramidal nöron sayısı açısından, EMA grubu EMA+GA grubu ile karşılaştırıldığında ve Kont grubu Sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** CA1 bölgesinde gruplar arasındaki anlamlı farklılıklar

| Gruplar arası karşılaştırma | P value |
|-----------------------------|---------|
| EMA ile Kont grubu          | ,000    |
| EMA ile Sham grubu          | ,000    |
| Kont ile Sham grubu         | ,993    |
| EMA+Kur ile EMA grubu       | ,000    |
| EMA+GK ile EMA grubu        | ,000    |
| EMA+GA ile EMA grubu        | 1,000   |
| Kont ile Kur grubu          | ,000    |
| Kont ile GK grubu           | ,223    |
| Kont ile GA grubu           | ,002    |

#### 4.1.2. CA2 Bölgesindeki Bulgular

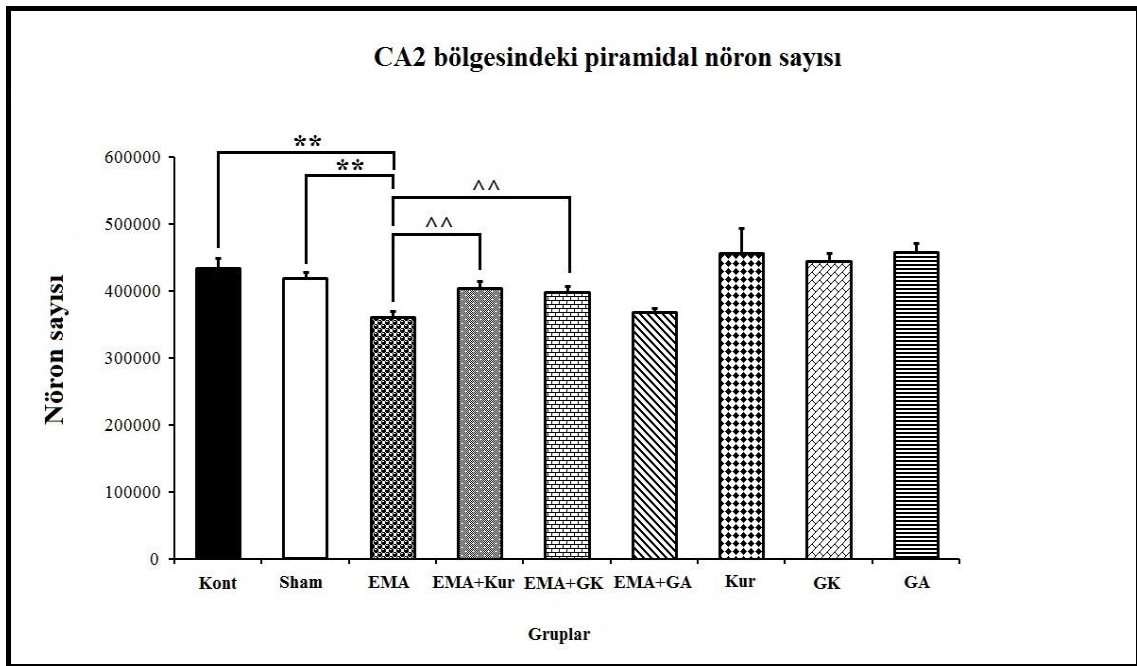
Hipokampusun CA2 bölgesindeki piramidal nöronların ortalama sayısı, hata katsayısı (CE) ve değişim katsayısı (CV) aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmektedir (Tablo 7; Şekil 27).

**Tablo7.** CA2 bölgesindeki piramidal nöronların ortalama sayısı (Ortalama± SS), CE ve CV değerleri

| Gruplar | Nöron sayısı       | CE    | CV    |
|---------|--------------------|-------|-------|
| Kont    | 433901,27±15877.94 | 0,046 | 0,033 |
| Sham    | 419349,52±9200.09  | 0,036 | 0,020 |
| EMA     | 360867,56±8864.44  | 0,036 | 0,022 |
| EMA+Kur | 405197,49±9097.85  | 0,035 | 0,020 |
| EMA+GK  | 398987,35±8974.71  | 0,040 | 0,020 |
| EMA+GA  | 369217,74±5203.84  | 0,040 | 0,013 |
| Kur     | 456548,71±37730.17 | 0,050 | 0,073 |
| GK      | 445496,07±10722.26 | 0,050 | 0,021 |
| GA      | 457692,63±14477.33 | 0,050 | 0,028 |

Hipokampusun CA2 bölgesindeki piramidal nöronların stereolojik analizinin istatistiksel değerlendirmesi sonucunda, EMA grubundaki ortalama piramidal nöron sayısının Kont ve Sham gruplarından anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ( $p<0,01$ ).

Kur, GK ve GA grupları ile karşılaştırıldığında, Kont grubunda CA2'nin ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Buna ek olarak, EMA+Kur ya da EMA+GK gruplarındaki ortalama piramidal nöron sayı EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+Kur ya da EMA+GK gruplarında anlamlı bir koruma görülmüştür ( $p<0,01$ ). Bununla birlikte, EMA ve EMA+GA gruplarında ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde, ortalama piramidal nöron sayısı açısından Kont ve Sham grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).



**Şekil 27.** Grafik, 1 saat boyunca EMA'ya maruz kaldıktan sonra hipokampusun CA2 bölgesinde piramidal nöronların sayısındaki farklılıkları göstermektedir.  $p<0,01$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar ^^ ve \*\* ile gösterilmiştir.

**Tablo 8.** CA2 bölgesinde gruplar arasındaki anlamlı farklılıklar

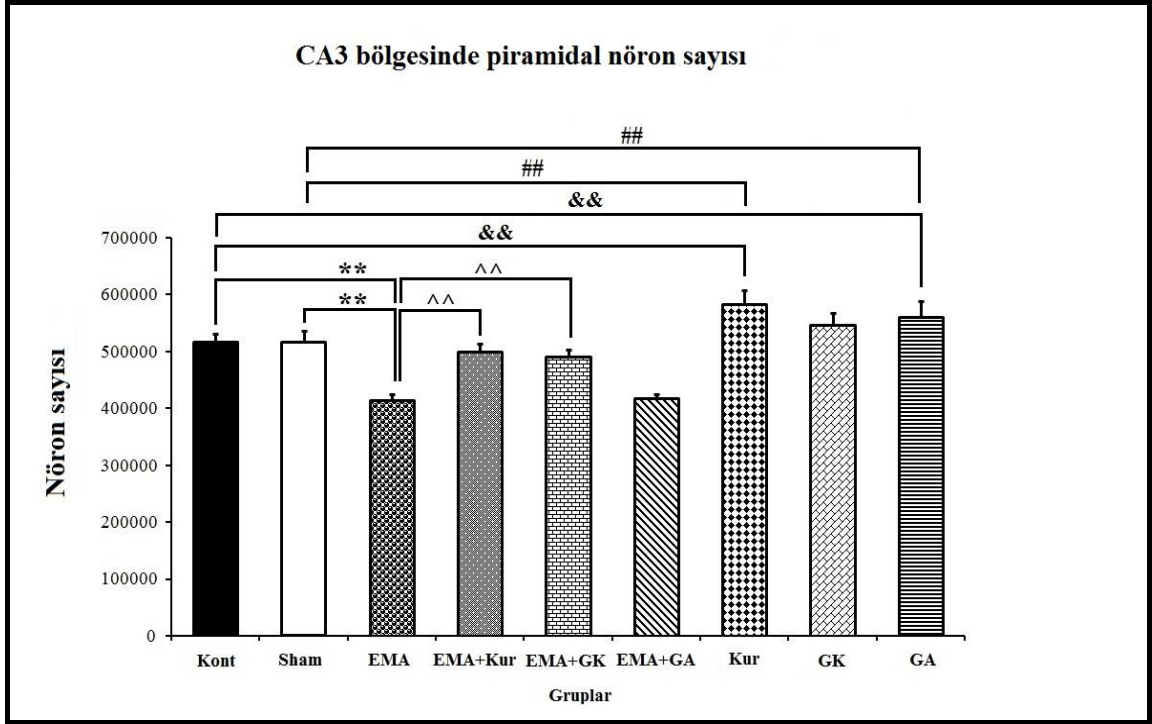
| Gruplar arası karşılaştırma | P value |
|-----------------------------|---------|
| EMA ile Kont grubu          | ,000    |
| EMA ile Sham grubu          | ,000    |
| Kont ile Sham grubu         | ,964    |
| EMA+Kur ile EMA grubu       | ,000    |
| EMA+GK ile EMA grubu        | ,001    |
| EMA+GA ile EMA grubu        | ,953    |
| Kont ile Kur grubu          | 1,000   |
| Kont ile GK grubu           | ,999    |
| Kont ile GA grubu           | ,655    |

#### 4.1.3. CA3 Bölgesindeki Bulgular

Hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal nöronların ortalama sayısı, hata katsayısı (CE) ve değişim katsayısı (CV) aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmektedir (Tablo 9; Şekil 28).

**Table 9.** CA3 bölgesindeki piramidal nöronların ortalama sayısı (Ortalama± SS), CE ve CV değerleri

| Gruplar | Nöron sayısı       | CE    | CV    |
|---------|--------------------|-------|-------|
| Kont    | 517004,20±14315.60 | 0,042 | 0,025 |
| Sham    | 516959,73±19815.77 | 0,030 | 0,035 |
| EMA     | 414358,31±10611.35 | 0,036 | 0,023 |
| EMA+Kur | 500390,67±12692.16 | 0,030 | 0,023 |
| EMA+GK  | 491830,84±11479.49 | 0,030 | 0,021 |
| EMA+GA  | 417606,74±7642.39  | 0,031 | 0,017 |
| Kur     | 583004,82±23924.05 | 0,040 | 0,036 |
| GK      | 546199,78±21904.89 | 0,040 | 0,035 |
| GA      | 561535,08±27573.76 | 0,040 | 0,043 |



**Şekil 28.** Grafik, 1 saat boyunca EMA'ya maruz kaldıktan sonra hipokampusun CA3 bölgesinde piramidal nöronların sayısındaki farklılıkları göstermektedir.  $p < 0,01$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar \*\*, ^^, ## ve ile gösterilmiştir

Hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal nöronların stereolojik analizinin istatistiksel değerlendirmesi sonucunda, EMA grubundaki ortalama piramidal nöron sayısında Kont ve Sham grupları ile kıyaslandığında anlamlı derecede azalma bulundu ( $p < 0,01$ ). Kont grubunun CA3'ünde ortalama nöron sayısı Kur ve GA gruplarından anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0,01$ ). Diğer yandan, Kont ve GK grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Dahası, EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+Kur grubunda ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı artış görülmüştür ( $p < 0,01$ ). Benzer şekilde, EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+GK grubunda ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı koruma gözlemlenmiştir ( $p < 0,01$ ). Diğer yandan, EMA grubu EMA+GA grubu ile ya da Kont grubu Sham grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama piramidal nöron sayısı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** CA3 bölgesinde gruplar arasındaki anlamlı farklılıklar

| Gruplar arası karşılaştırma | P value |
|-----------------------------|---------|
| EMA ile Kont grubu          | ,000    |
| EMA ile Sham grubu          | ,000    |
| Kont ile Sham grubu         | 1,000   |
| EMA+Kur ile EMA grubu       | ,000    |
| EMA+GK ile EMA grubu        | ,000    |
| EMA+GA ile EMA grubu        | 1,000   |
| Kont ile Kur grubu          | ,000    |
| Kont ile GK grubu           | ,149    |
| Kont ile GA grubu           | ,003    |

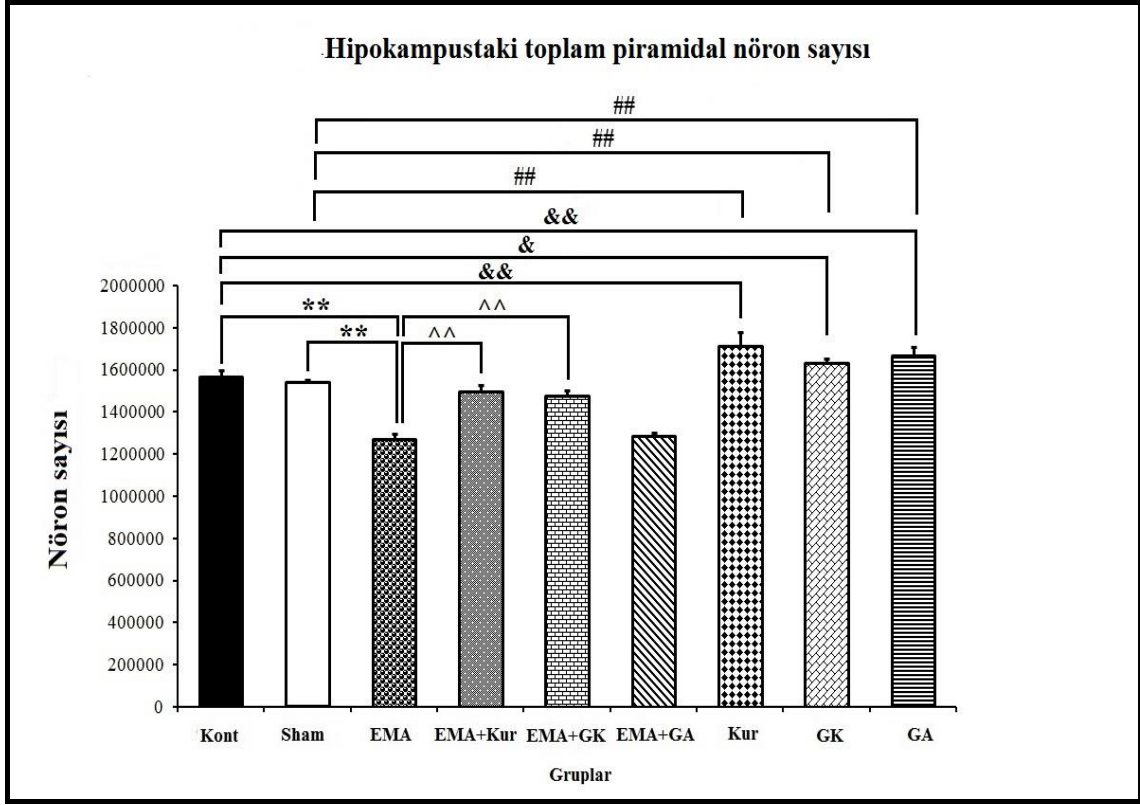
#### 4.1.4. Tüm CA bölgesindeki Bulgular

Hipokampusun tüm bölgelerindeki (CA1, CA2 ve CA3) ortalama piramidal nöron sayısının hesaplanması tüm hipokampüsteki ortalama piramidal nöron sayısını vermiştir. Hata katsayısı (CE) ve değişim katsayısı (CV) aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmektedir (Tablo 11; Şekil 29).

**Tablo 11.** Tüm hipokampusta piramidal nöronların ortalama sayısı (Ortalama± SS), CE ve CV değerleri

| Gruplar | Toplam nöron sayısı | CE    | CV    |
|---------|---------------------|-------|-------|
| Kont    | 1564997,1±31184.90  | 0,028 | 0,018 |
| Sham    | 1541818,8±13072.61  | 0,020 | 0,007 |
| EMA     | 1270693,5±23872.43  | 0,021 | 0,017 |
| EMA+Kur | 1496019,2±31324.04  | 0,020 | 0,019 |
| EMA+GK  | 1479151,4±24716.37  | 0,020 | 0,015 |
| EMA+GA  | 1288036,0±11853.28  | 0,020 | 0,008 |
| Kur     | 1715705,3±62789.35  | 0,020 | 0,025 |
| GK      | 1632265,4±23372.59  | 0,020 | 0,022 |
| GA      | 1667150,8±42865.43  | 0,030 | 0,029 |





**Şekil 29.** Grafik, 1 saat boyunca EMA'ya maruz kaldıktan sonra hipokampusun tümünde piramidal nöronların sayısındaki farklılıkları göstermektedir.  $p<0,05$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar & ile gösterilirken,  $p<0,01$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar \*\*, ^^, ## ve && ile gösterilmiştir

Hipokampusun CA bölgesindeki piramidal nöronların stereolojik analizinin istatistiksel değerlendirmesi sonucunda, EMA grubundaki ortalama piramidal nöron sayısında Kont ve Sham grupları ile kıyaslandığında anlamlı derecede azalma bulundu ( $p<0,01$ ). Kur, GK ve GA grupları ile karşılaştırıldığında, Kont ve Sham gruplarının toplam piramidal nöronları açısından anlamlı farklılık vardı ( $p<0,01$ ). Dahası, EMA+Kur'daki ortalama toplam piramidal nöron sayısı EMA grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı koruma bulundu ( $p<0,01$ ). Benzer şekilde, EMA+GK grubundaki ortalama toplam piramidal nöron sayısı EMA grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı nörokoruma bulundu ( $p<0,01$ ). Ortalama toplam piramidal nöron sayısı açısından EMA grubu ve EMA+GA grubu ( $p>0,05$ ) ya da Kont grubu ve Sham grubu ( $p>0,05$ ) arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 12).

**Tablo 12.** Tüm CA bölgesinde gruplar arasındaki anlamlı farklılıklar

| Gruplar arası karşılaştırma | P value |
|-----------------------------|---------|
| EMA ile Kont grubu          | ,000    |
| EMA ile Sham grubu          | ,000    |
| Kont ile Sham grubu         | ,937    |
| EMA+Kur ile EMA grubu       | ,000    |
| EMA+GK ile EMA grubu        | ,000    |
| EMA+GA ile EMA grubu        | ,989    |
| Kont ile Kur grubu          | ,000    |
| Kont ile GK grubu           | ,003    |
| Kont ile GA grubu           | ,002    |

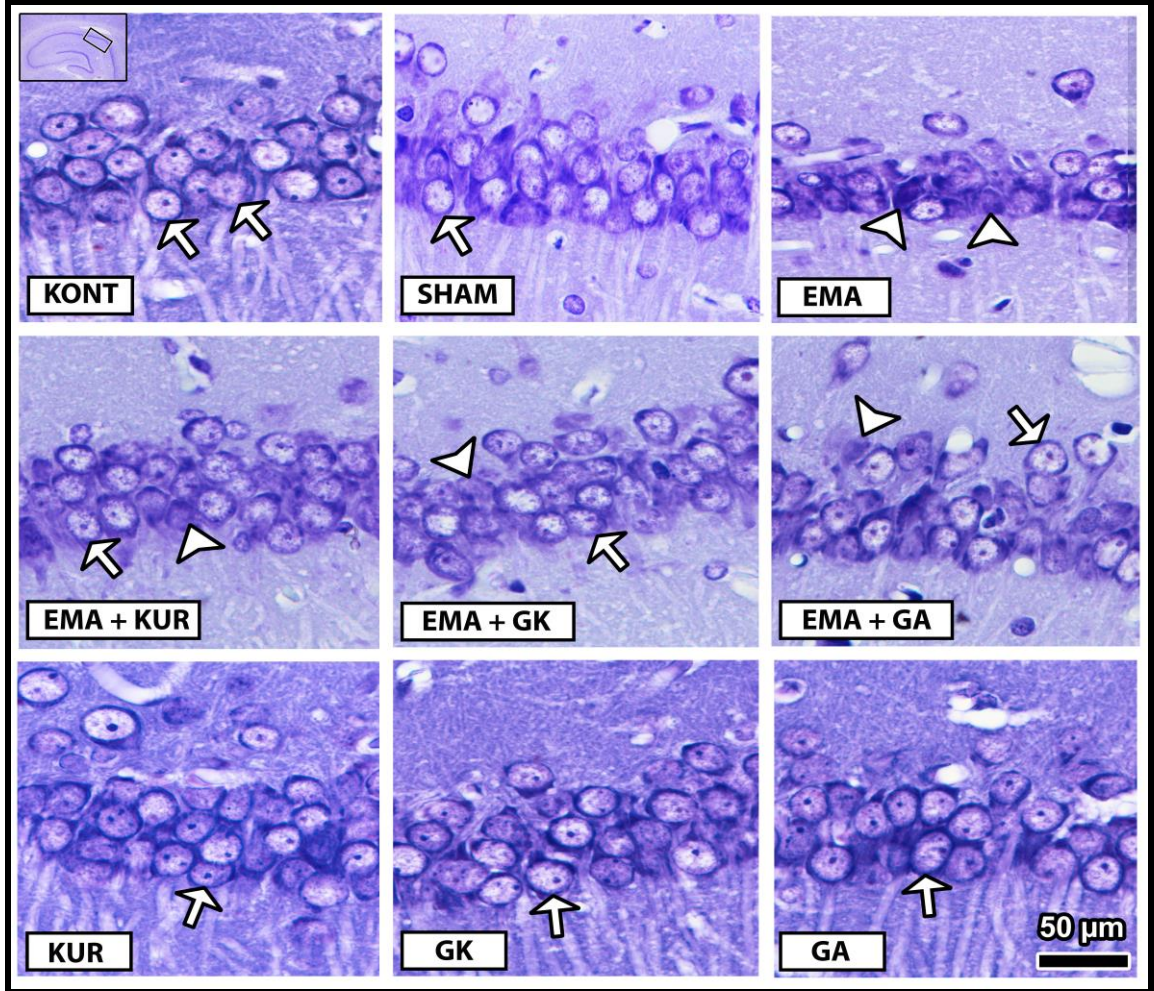
## 4.2. Işık Mikroskopik Bulgular

Hipokampus kesitlerine krezil viyolete boyama uygulandı. Bu kesitler tüm deney gruplarından alındı, kesitlerdeki CA bölgeleri ışık ile incelendi. Bulgular aşağıda verildi.

### 4.2.1. CA1 Bölgesinde Işık Mikroskopik Bulgular

CA1 bölgesindeki ışık mikroskopik görüntüler çok sayıda net sınırı ve çekirdeği olan normal piramidal nöronun EMA grubundan çok Kont ve Sham gruplarında ve aynı zamanda Kur, GK ve GA gruplarında görüldüğünü göstermiştir. EMA+Kur ve EMA+GK gruplarının morfolojik incelenmesi bu gruplarla ilişkilendirilen nöron sınırları ve çekirdeklerinin net olduğunu ve nöronların yapısının genel olarak iyi korunduğunu göstermiştir. Bu gruplardaki korunan nöronların sayısı EMA grubundan daha yüksektir. Buna ek olarak, EMA+Kur ve EMA+GK gruplarındaki dejenere nöronların (koyu boyanmış) EMA grubundan daha az olduğu görülmüştür (Şekil 30). Diğer yandan, EMA grubunda çok fazla sayıda koyu boyanmış çekirdek ve iyi tanımlanmış sınırları olan çok sayıda nöron görülmüştür. EMA ve EMA+GA gruplarındaki normal piramidal nöronların sayısal yoğunluğu Kont ve Sham gruplarından daha düşük idi. Kont grubu ile karşılaştırıldığında, EMA ve EMA+GA gruplarında hipokampusün CA1 bölgesinde yüksek sayıda dejenere nöron bulunmuştur.

Bununla birlikte, EMA grubundaki dejenere nöron sayısı EMA+GA gruplarından daha yüksek idi (Şekil 30).

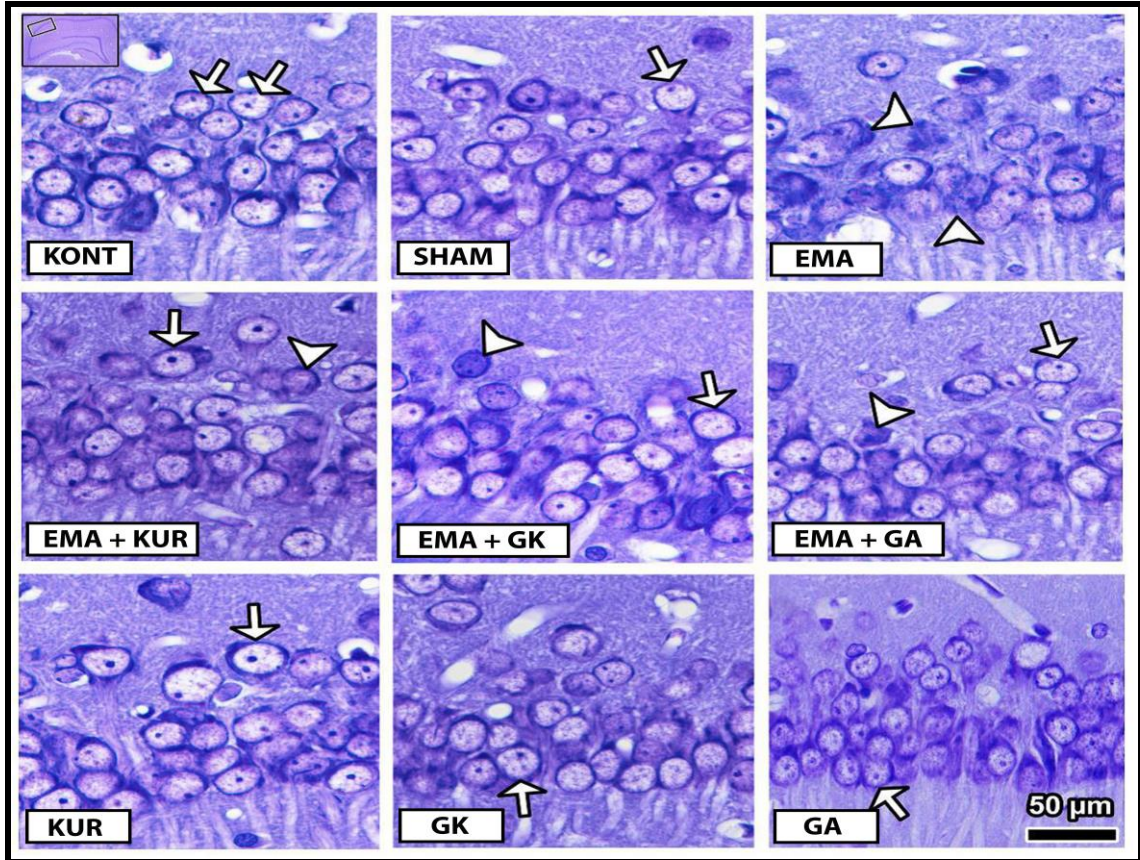


Şekil 30. Hipokampusun CA1 bölgesinde krezil viyolet ile boyanmış piramidal nöronların histolojik görüntüleri. Oklar sağlıklı piramidal nöronları gösterirken, ok başları dejenere piramidal nöronları göstermektedir

#### 4.2.2. CA2 Bölgesinde Işık Mikroskopik Bulgular

CA2 bölgesindeki ışık mikroskopik görüntüler daha belirgin çekirdekli sağlıklı nöronların Kont ve Sham gruplarında ve aynı zamanda Kur, GK ve GA gruplarında EMA grubundan daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Kont, Sham, Kur, GK ve GA gruplarının morfolojik incelemesinde, hücreler piramidal şekilde görünürken, hücre sınırları düzgün ve ayırt edilebilirdi.

Histolojik bulgular nöron ana hatlarının ve çekirdek sınırlarının EMA+Kur ve EMA+GK gruplarında daha belirgin olduğunu gösterdi. Bu gruplardaki sağlıklı nöronların yoğunluğu EMA grubundan daha yüksek idi. Aynı zamanda, EMA grubu ile karşılaştırıldığında EMA+Kur ve EMA+GK gruplarında çok az sayıda hasar görmüş (koyu boyalı) nöronun olduğu gözlemlendi (Şekil 31). EMA grubunun hipokampusunda CA2 bölgesinin genel yapısı mikroskopik olarak incelendi ve çekirdekleri koyu boyalı olduğu için EMA grubunda nöronlarda heterokromatinin belirgin olduğu gözlemlendi. Piramidal hücre tabakası alanının büyük kısmında, nöron içerikleri görünür değildi ve Kont grubu ile karşılaştırıldığında EMA grubunda anlamlı hücre kaybı görüldü. Bu zarar görmüş nöronların sınırları açık bir şekilde görülemez. Buna ek olarak, Kont grubu ile karşılaştırıldığında EMA+GA grubunun birçok nöronunda hücre sınırları ve nükleus net değildi. EMA grubu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında, koyu boyanmış nöronların sayısal yoğunluğu EMA grubunda daha sık görünür (Şekil 31).

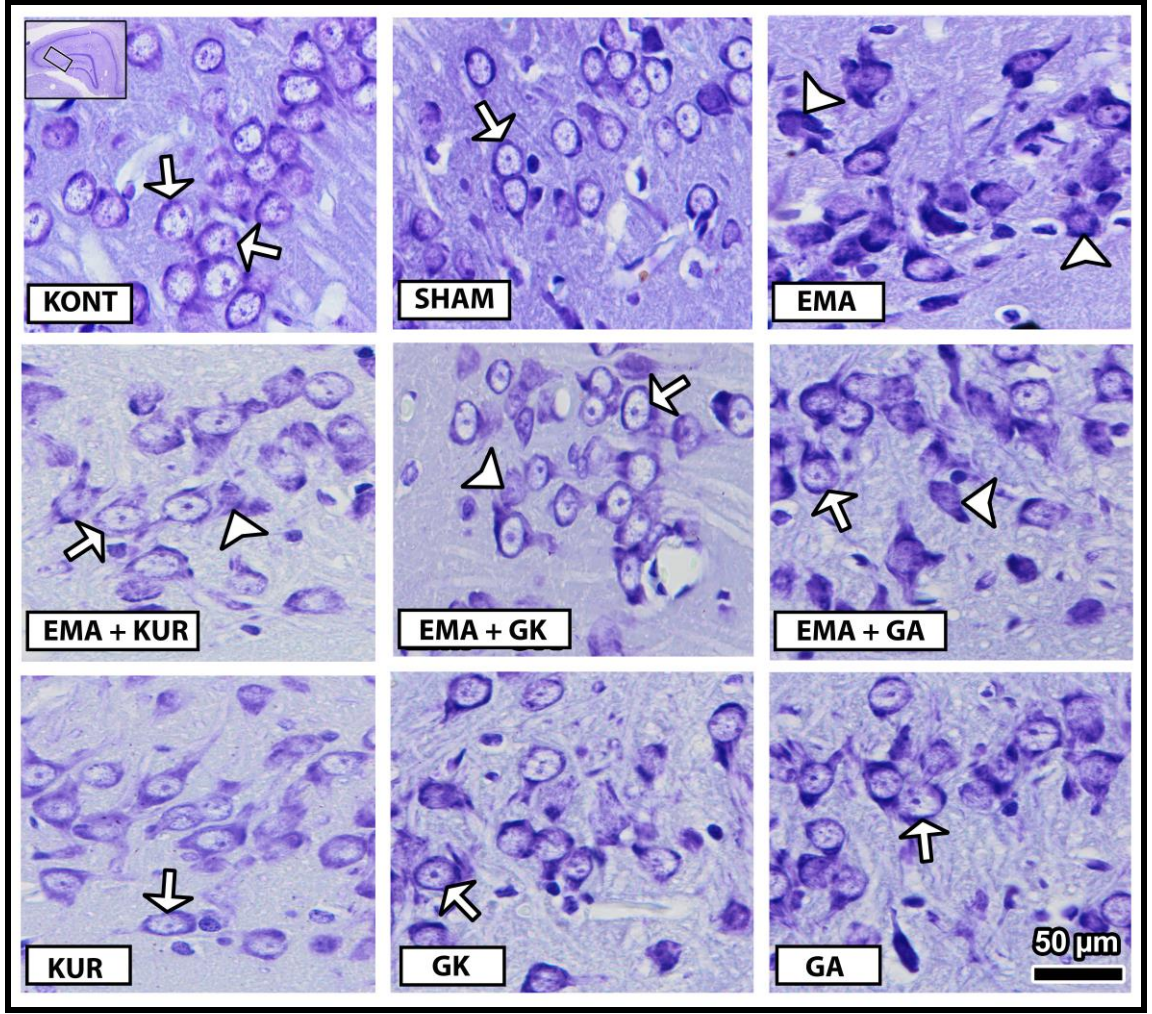


**Şekil 31.** Hipokampusun CA2 bölgesinde krezil viyolet ile boyanmış piramidal nöronların histolojik görüntüleri. Oklar sağlıklı piramidal nöronları gösterirken, ok başları dejenere piramidal nöronları göstermektedir

### 4.2.3. CA3 Bölgesinde Işık Mikroskopik Bulgular

Hipokampusteki CA3 bölgesinin genel yapısı ve normal nöronların morfolojisi Kont, Kur, GK, GA ve Sham gruplarında gözlemlendi. Bu gruplardaki nöronların yapısının EMA grubundan daha açık olduğu gözlemlendi. EMA+Kur ve EMA+GK grupları için bu gruplardaki birçok nöron çok az koyu boyanmış nörona sahip sağlıklı nöronlardı. Bu gruplardaki nöronlar ve çekirdek sınırları EMA grubu ile karşılaştırıldığında oldukça netti. EMA+GA grubunda koyu boyalı dejenerasyon nöron sayısı Kont gruptan daha fazla idi. EMA grubundaki koyu boyalı çekirdekler Kont grubu ile karşılaştırıldığında belirgindi. EMA grubundaki dejenerasyon ve hücre depleksyonu EMA+GA grubundan daha fazla idi. EMA'ya maruz kalan gruplarda hücre sınırları açık bir şekilde belirgin değildi ve koyu boyalı sitoplazma diğer gruplarla karşılaştırıldığında EMA grubunda daha sık görülmekteydi. EMA'ya maruziyetin nöron kaybı ve büyüklüğünde azalmaya yol açtığı gösterildi (Şekil 32). Buna ek olarak, EMA grubunun kesitlerinde heterokromatik boyanmış nöronların çekirdeklerine CA1 ve CA2 bölgelerinde CA3 bölgesinden daha sık rastlandı.

Genel olarak, ışık mikroskopu bulguları hasar görmüş nöronların EMA ve EMA+GA gruplarında daha fazla görüldüğünü ve bu gruplarda sağlıklı nöron yoğunluğunun daha düşük olduğunu gösterdi. Normal nöron yoğunluğu Kont, Kur, GK, GA Sham, EMA+Kur ve EMA+GK gruplarında daha fazla iken, bu gruplarda koyu boyalı nöron sayısı daha azdı.



**Şekil 32.** Hipokampusun CA3 bölgesinde krezil vyolet ile boyanmış piramidal nöronların histolojik görüntüleri. Oklar sağlıklı piramidal nöronları gösterirken, ok başları dejenere piramidal nöronları göstermektedir

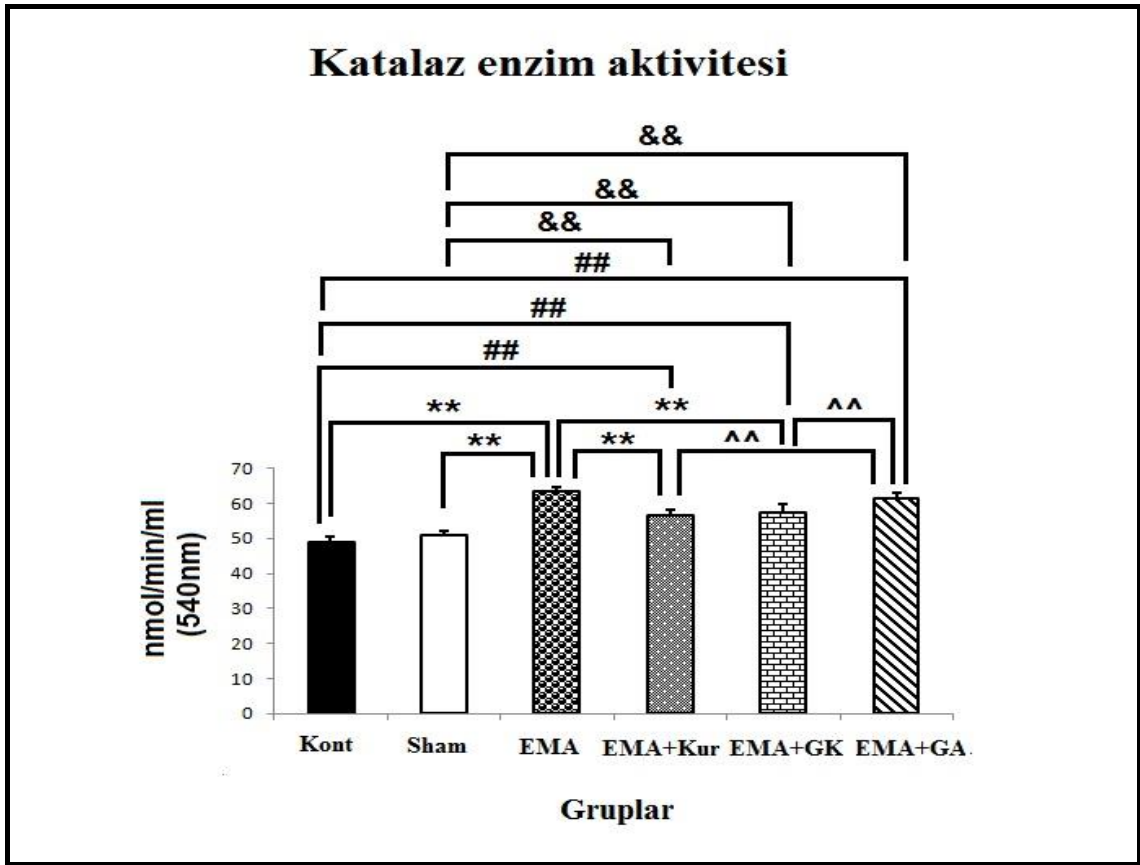
### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

#### 4.3.1. Katalaz Enzim Aktivitesi Analizi

KAT enzim aktivitesi tüm grupların sıçanlarından alınan kan serum örneklerinde ölçüldü. Bulgular aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmektedir (Tablo 13; Şekil 33).

**Tablo 13.** Katalaz enzim aktivitesi (nmol/min/ml (540 nm) (Ortalama  $\pm$  SS)

| Gruplar | Katalaz enzim aktivitesi |
|---------|--------------------------|
| Kont    | 48,9283 $\pm$ 1.44       |
| Sham    | 50,9533 $\pm$ 1.22       |
| EMA     | 63,3350 $\pm$ 1.30       |
| EMA+Kur | 56,6917 $\pm$ 1.57       |
| EMA+GK  | 57,2450 $\pm$ 2.32       |
| EMA+GA  | 61,4300 $\pm$ 1.71       |



**Şekil 33.** Tüm gruplar için KAT enzim aktivite değerleri.  $p<0,05$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar ## ve && ile gösterilirken,  $p<0,01$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar \*\* ve ^^ ile gösterilmiştir

Tüm grupların CAT enzim aktiviteleri analiz edilmiş ve EMA grubunun aktivite seviyesinde anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur. Kont grubu ile karşılaştırıldığında EMA grubunda anlamlı bir aktivite seviyesi görülmüştür ( $p<0,01$ ). Aynı zamanda, Kont grubu ile karşılaştırıldığında EMA+GA grubunda da artmış aktivite seviyesi

gözlemlenmiştir ( $p<0,01$ ). Diğer yandan, EMA ve EMA+GA grupları arasında KAT enzim aktivitesinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kont ve Sham gruplarında düşük seviyede enzim aktivitesi bulunmuştur. Sonuç olarak, Kont ve Sham grupları arasında aktivite seviyesinde anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+Kur ve EMA+GK gruplarında anlamlı düşük seviyede aktivite görülmüştür ( $p<0,01$ ). EMA grubundaki KAT enzim aktivitesinin EMA+Kur ve EMA+GK gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,01$ ).

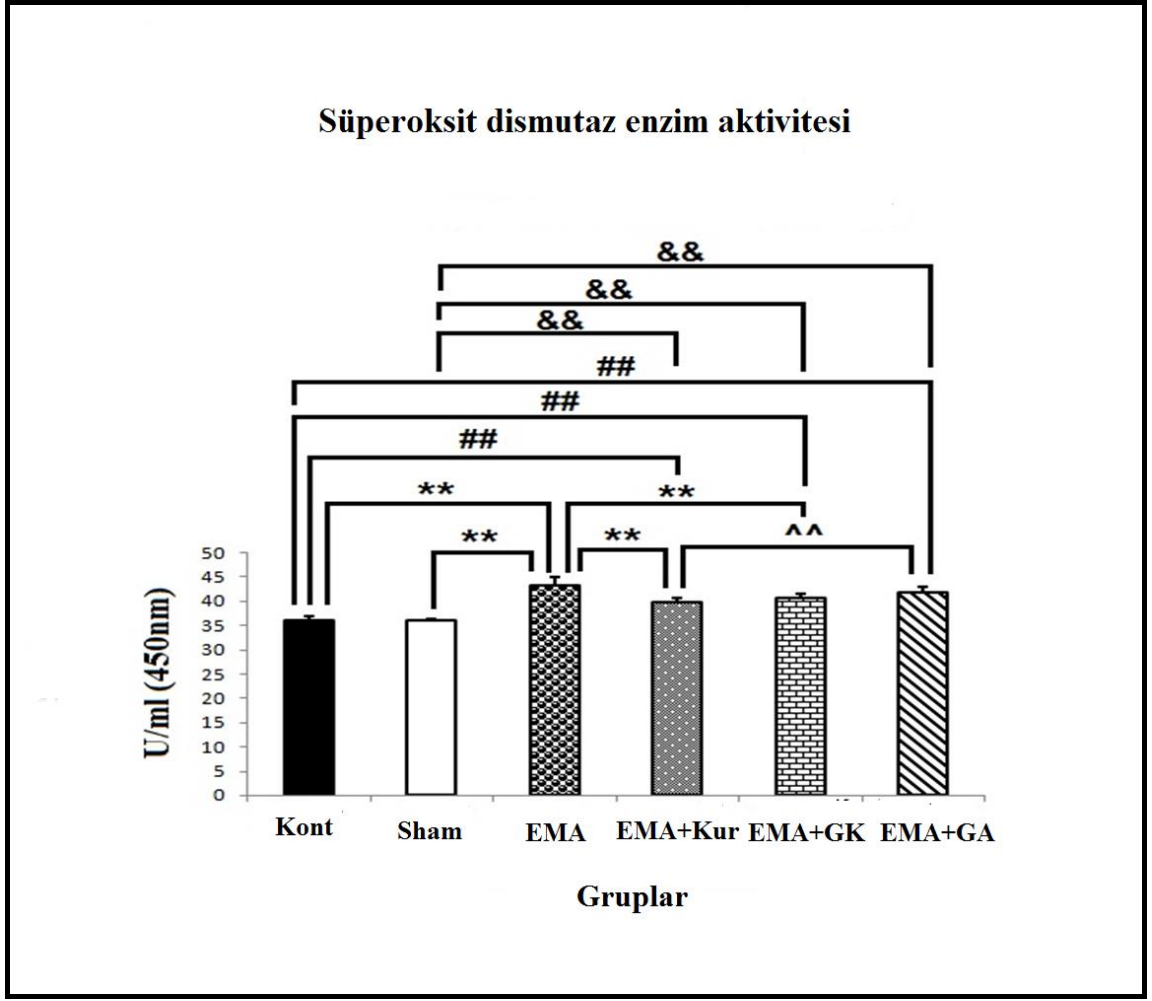
#### 4.3.2. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi Analizi

Tüm grupların sıçanlarından alınan kan serum örneklerinde SOD enzim aktivitesi ölçülmüştür. Bulgular aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmektedir (Tablo 14; Şekil 34).

**Tablo 14.** SOD enzim aktivitesi (U/ml (450 nm) (mean  $\pm$  SD)

| Gruplar | SOD enzim aktivitesi |
|---------|----------------------|
| Kont    | 36,0833 $\pm$ .89    |
| Sham    | 35,9183 $\pm$ .52    |
| EMA     | 43,3850 $\pm$ 1.59   |
| EMA+Kur | 39,9000 $\pm$ .89    |
| EMA+GK  | 40,5833 $\pm$ 1.09   |
| EMA+GA  | 41,9350 $\pm$ .91    |





**Şekil 34.** Tüm grupların ortalama SOD enzim aktivite değerleri.  $p<0,05$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar ## ve && ile gösterilirken,  $p<0,01$  seviyesindeki anlamlı farklılıklar \*\* ve ^^ ile gösterilmiştir

Tüm grupların SOD enzim aktivite seviyeleri analiz edilmiştir. Kont ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında, EMA grubunda anlamlı derecede yüksek enzim aktivitesi gözlenmiştir ( $p<0,01$ ). Diğer yandan, EMA+Kur ve EMA+GK gruplarının enzim aktivitesi EMA gruplarından anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0,01$ ). EMA ve EMA+GA arasında SOD aktivite seviyesinde anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda, SOD aktivite seviyesi açısından EMA+GA ve EMA+GK arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Genel olarak, enzim aktivitesi miktarı Kont ve Sham gruplarında EMA grubu ile karşılaştırıldığında düşük seviyede görülmüştü. Bununla birlikte, EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+Kur ve EMA+GK gruplarında düşük enzim aktivite seviyesi görülmüştür.

#### 4.4. Total Fenolik İçerik ve Antioksidan Güç Bulguları

Bu araştırmada Kur, GK, ve GA'dan çeşitli çözücü ekstraktın total fenolik içeriği, antioksidan kapasitesi ve serbest radikal süpürücü etkisi değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 15'tedir.

**Tablo 15.** Kur, GK, ve GA'nın total fenolik içeriği, antioksidan kapasitesi ve serbest radikal süpürücü etkisi

| Antioksidan | Total fenolik içerik, mg / kg, gallik asit eşdeğerinde | FRAP, mmol/g Troloks eşdeğerinde | DPPH serbest radikal süpürücüsü mmol/g, Troloks eşdeğerinde |
|-------------|--|----------------------------------|---|
| <b>Kur</b>  | 81,818.18  | 71,10                            | 2780,07   |
| <b>GK</b>   | 44,500.00  | 27,09                            | 655,10  |
| <b>GA</b>   | 362,50   | 5,64                             | 1,36  |

En yüksek total fenolik içerik Kur 81818.18 mg/kg, gallik asit eşdeğerinde (GAE) bulunmuş, bunu GK 44500.00 mg/kg, gallik asit eşdeğerinde (GAE) takip etmiştir; en düşük TP içeriği ise GA 362.50 mg/kg, gallik asit eşdeğerinde (GAE) belirlenmiştir.

En yüksek FRAP antioksidan kapasitesi Kur 71.10 mmol/g Troloks eşdeğerinde bulunmuş, bunu GK 27.09 mmol/g Trolox eşdeğeri takip etmiştir; en düşük antioksidan kapasite ise GA 5.64 mmol/g Troloks eş değerde görülmüştür.

En yüksek DPPH serbest radikal süpürücü etkisi Kur 2780.07 mmol/g, Troloks eşdeğerinde görülmüş, bunu GK 655.10 mmol/g, Troloks eşdeğer takip etmiş ve en düşük serbest radikal süpürücü etkisi GA 1.36 mmol/g, Troloks eşdeğerde görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Stereolojik teknikler doğru ve yansız rakamsal veriler sağlamıştır. Bu çalışmada stereolojik ve biyokimyasal teknikler ve ışık mikroskopik inceleme kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı Hindistan, Nijerya ve Sudan gibi Asya ve Afrika ülkelerinde yaygın olarak kullanılan bazı bitkilerin EMA'ya maruz kaldıktan sonra ya da maruz kalmadan etkilerini görmektir. Kont grubu ile karşılaştırıldığında EMA grubu hipokampüsünün CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı düşüş bulduk. Bununla birlikte, kont grubu ile karşılaştırıldığında Sham grubunun ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı değişiklik yoktu. Kur, GK ve GA grubunun CA'sındaki ortalama toplam piramidal nöron sayısı Kont ve Sham gruplarının ortalama toplam piramidal nöron sayısından anlamlı şekilde daha yüksekti.

EMA maruziyetinin sonucu olarak stereolojik, biyokimyasal ve ışık mikroskopik analizimiz hipokampüsün piramidal nöronlarında hücresel seviyede morfolojik değişikliklerin meydana gelebileceğini gösterdi. Bu yüzden, hipokampal bölgelerdeki piramidal nöronlarının morfolojik değişikliklerin EMA maruziyetinin nöron şekli, bileşeni ve fonksiyonu üzerine etkisini değerlendirmek için önemli bölgelerden biridir. Bu noktada, görünür morfolojik değişikliği olan hücrelerin EMA maruziyetine yüksek derecede tepki ve etkileşim gösterebileceği ileri sürülebilir.

Çalışma gruplarından elde edilen histolojik bulgular stereolojik analiz sonuçlarımızı desteklemekte. Buna ek olarak, Kont, Sham, Kur, GK ve GA gruplarıyla karşılaştırıldığında EMA grubunda anlamlı hücre yoğunluğu kaybı gözlenmiştir. Hipokampüsteki bu hücre kaybının sebebi sıçanlarda EMA maruziyetinin nöral apoptoza neden olması olabilir (Zuo ve ark., 2014). EMA gibi dış faktörler nükleus, sitoplazm ve hücre zarı gibi nöron bileşenleri ile etkileşimde bulunabilecek serbest radikallerin üretimini tetikleyerek nöronların yok olmasına neden olabilir. EMA maruziyeti sonucunda, oksidatif stres seviyesi artar.

Bu çalışmada EMA maruziyetinin hipokampüsüm piramidal nöronları üzerine olumsuz etkilerini azaltmak için doğal antioksidanlar olan Kur, GK ve GA ile deney hayvanlarının endojen antioksidan savunma sistemini destekleyen bazı bitkiler kullandık. EMA'nın yan etkileri ve bu bitkilerin nöroprotektif etkileri de SOD ve KAT enzimleri kullanılarak biyokimyasal olarak değerlendirildi. Biyokimyasal sonuçlar Kont

ve Sham gruplarıyla karşılaştırıldığında EMA grubunda yüksek seviyede enzim aktivitesi gösterdi.

### **5.1. . Elektromanyetik Alan ve Hipokampus**

Mevcut araştırmanın temel konsepti hipokampal piramidal nöronlarda EMA maruziyetinin etkisini azaltmaktır, özellikle de günlük aktivitelerimizin vazgeçilmez bir aracı haline gelen cep telefonlarının. Rutin konuşma sırasında cep telefonları açıldığında kullanıcının başına çok yakın olarak tutulurlar ve bazı durumlarda bu kullanımın sonucu olarak cep telefonu tarafından yayılan yüksek enerji yoğunluğu nedeniyle kullanıcılar EMA'nın etkilerine zararlı seviyede maruz kalırlar. Bu durum birçok araştırmacının bu konuda çalışmasına neden olmuştur (Sonmez ve ark., 2010). Son yıllarda, cep telefonlarının hipokampal piramidal nöronlar üzerinde etkilerini açıklamak için yoğun araştırmalar yapılmıştır ve bu araştırmaların sonuçlarına göre 28 günlük süre boyunca 1 saat 900 MHz EMA frekansının hipokampusün CA'sındaki piramidal nöronlara zarar verebileceği ortaya çıkmıştır (Bas ve ark., 2009b; Sahin ve ark., 2015). Hipokampus limbik sistemin bir parçasıdır, temporal lobda bulunur ve sadece öğrenme ve hafızadan sorumlu değildir, aynı zamanda uzamsal navigasyonda (Stella ve ark., 2012), duygusal davranışlarda (Toyoda ve ark., 2011) ve hipotalamik fonksiyonların regülasyonunda (Koehl ve Abrous, 2011) da önemlidir. Global Mobil İletişim (GSM) sistemine göre dünyadaki cep telefonlarının çoğu 900 MHz frekansında çalışır. Bu yüzden, cep telefonları için en popüler standart 900 MHz dir (Koyu ve ark., 2005; Panagopoulos ve ark., 2007), bu sebepten bu çalışmada 900 MHz frekansı seçilmiştir. Nöron sayılarını kesin ve yansız bir şekilde tahmin etmek için stereolojik teknikler kullanarak sayısız araştırma yapılmıştır ve 900 MHz EMA'ya maruziyet sonrası morfolojik değişiklikler değerlendirilmiştir (Odaci ve ark., 2008; Erdem Koc ve ark., 2016; Altun ve ark., 2017). Bu çalışmada CA bölgelerindeki piramidal nöron sayısının hesaplanması için optik parçalama tekniği kullanılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sayısal veriler analiz edilmiştir; bu veriler CA1, CA2 ve CA3'ün hipokampal bölgelerindeki piramidal nöron sayısını temsil eder. Hipokampal bölgelerdeki ortalama piramidal nöron sayısı ve tüm hipokampüsteki ortalama piramidal nöron sayısı belirlenmiştir. Odaci ve ark. (2008) Kont grup ile karşılaştırıldığında, EMA'ya maruz kalan grupta 900 MHz EMA'ya maruz kalan sıçan hipokampusünün DG'sindeki granüler nöron sayısının prenatal

dönemde anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir. Benzer bir yan etki Kont grup ile karşılaştırıldığında, EMA'ya maruz kalan grupta prenatal olarak 900 MHz EMA'ya maruz kalan sıçan hipokampüsünün CA'sında toplam piramidal nöron sayısının anlamlı şekilde azaldığını bildiren Bas ve ark. (2009b)'nın araştırmasında görülmüştür. Başka bir çalışma Kont grup ile karşılaştırıldığında, EMA'ya maruz kalan grupta prenatal dönemde 3 hafta boyunca günde 1 saat 900 MHz EMA'ya maruz kalan sıçanların piramidal nöron sayısında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (Erdem Koc ve ark., 2016). Bas ve ark. (2009a) optik fraksiyon tekniğini kullanarak hipokampüsün Ammon's horn'unda piramidal nöron sayısını hesaplamıştır ve bulguları 28 gün boyunca günde 1 saat 900 MHz EMA'ya maruz kalmanın yetişkin sıçan beyinde piramidal nöron sayısını Kont grup ile karşılaştırıldığında, EMA'ya maruz kalan grupta anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Sahin ve ark (2015) 900 MHz EMA'ya maruz kalan 8 haftalık erkek sıçanların CA'sında piramidal nöron sayısının, EMA'ya maruz kalan grupta Kont ve Sham gruplarına kıyasla daha az nöron olduğunu ve nöronlarda çok fazla morfolojik değişiklikler gözlemlendiğini bildirmiştir. Kivrak ve ark. (2017) 3 hafta boyunca günde 1 saat 900 MHz EMA'ya maruz kalmanın yetişkin sıçan beyni ve serebellumunda Kont grup ile karşılaştırıldığında EMA'ya maruz kalan grupta hipokampüsdeki piramidal ve granüler nöron sayısını ve aynı zamanda serebellumdaki Purkinje hücre sayısını anlamlı derecede azalttığını bildirmiştir. Kerimoglu ve ark.(2016) Kont, Sham ve EMA gruplarının tüm hipokampüs bölgelerinde toplam piramidal hücre sayısını incelemiştir. Sonuçları Kont ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında EMA grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Kont ve Sham grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Buna ek olarak, Altun ve ark. (2017) Cont grup ile karşılaştırıldığında 900 MHz EMA'ya maruz kalmanın EMA grubunda hipokampüs ve serebellum üzerinde CA'nın piramidal hücre tabakasında, DG'nin granül hücrelerinde ve serebellumun Purkinje hücrelerinde hücre kaybına yol açtığını bildirmiştir. Bu araştırmalardan elde edilen stereolojik sonuçlar bizim araştırmamızdaki stereolojik sonuçlarla büyük ölçüde uyumludur, bizim araştırmamızda da EMA maruziyetinin Kont ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında EMA grubunun CA'sında piramidal nöron sayısında anlamlı azalmaya yol açtığı görülmüştür. Diğer yandan, araştırma sonuçlarımız Kont grubu ve EMA'ya maruz kalan gruptaki fare beyinde piramidal nöron sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını

bildiren ve aynı zamanda Kont ve Sham grupları arasında piramidal nöron sayısında anlamlı fark bulmayan Ragbetli ve ark. (2009)'nın sonuçları ile uyumlu değildir. Bu çelişkili sonuçlar deney hayvanlarının, EMA maruziyeti sistemlerinin ve değerlendirme metotlarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Mevcut çalışmanın stereolojik bulguları EMA kaynaklarına maruz kalmanın hipokampüsteki piramidal hücreleri ortadan kaldırdığını göstermektedir. Buna göre, bu deneklerde zayıf hafıza fonksiyonu ve bilişsel performans beklenebilir (Koivisto ve ark., 2000a). EMA grubundaki nöronların sayısında azalmanın sebebi 900 MHz EMA'nın etkisi olabilir. Mevcut çalışmanın sonuçları EMA grubu ile karşılaştırıldığında Sham grubunda stresin etkisi olmadığını göstermektedir. Bu durumla ilgili olarak, sıçanlar maruziyet sistemine adapte olmuş olabilecekleri için günde 1 saatlik kafes stresinin bu deneklerin hipokampüsünde nöronal dejenerasyona neden olmak için yeterli olmadığı ileri sürülebilir.

Histopatolojik gözlemlerle ilişkili olarak, Salford ve ark. (2003) görünmeyen iç hücre bileşenleri olan dar ve koyu boyalı nöron varlığı bildirmiş ve bu bulgular maruz kalmış sıçanların beyinlerinde korteks, hipokampus, ve bazal gangliyada nöronal hasar varlığını doğrulamıştır. Kerimoglu ve ark. (2016) EMA değişikliklerinin ışık mikroskop grup ile değerlendirildiğinde hipokampus morfolojisini değiştirebileceğini bildirmişlerdir. Histolojik bulguları Kont ve Sham grubu ile karşılaştırıldığında EMA grubunda çok miktarda koyu mavi boyalı sitoplazmalı piknotik nöron ortaya çıkarmıştır. Hussein ve ark. (2016) sıçanların hipokampusu 3 ay boyunca günde 2 saat 1800 MHz EMA'ya maruz bırakıldığında Kont grup ile karşılaştırıldığında EMA grubunda çok fazla sayıda koyu boyalı ve boşluklu hücrenin görüldüğünü bildirmiştir. Diğer yandan, ışık mikroskobu seviyesinde histopatolojik değerlendirme zarar görmüş piramidal nöronların koyu boyalı görüldüğünü göstermiştir. Saikhedkar ve ark. (2014) 15 gün boyunca günde 4 saat EMA 900 MHz'e maruz bırakılan sıçan beyin dokusunun histopatolojik değerlendirmesinin CA3 hipokampal bölge, DG ve serebral kortekste dar ve koyu boyalı hücre yapısına sahip çok fazla sayıda dejeneratif hücrenin varlığını göstermiştir. Bu çalışmaların histopatolojik sonuçları bizim çalışmamızın mikroskopik sonuçları ile paraleldi, Kont ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında EMA grubunun piramidal nöronları üzerinde hücresel seviyede belirgin morfolojik değişiklik gözlemledik. Koyu mavi sitoplazmalı koyu boyalı nöronlar hipokampüsün CA

bölgelerindeki normal piramidal nöronlardan anlamlı şekilde ayırt ediliyordu. Bu bulgular koyu ya da koyu mavi renkteki nöronların zarar görmüş nöronlar olduğunu ve Kont ve Sham gruplarında EMA gruplarından daha belirgin olduğunu göstermiştir. Histolojik sonuçlarımız EMA grubundaki yüksek sayıda koyu boyalı nöron varlığının sebebinin dejenere nöronlarda heterokromatinin yoğunlaşması olduğunu ileri sürmüştür. Nittby ve ark. (2009) EMA'nın kan beyin bariyeri geçirgenliğini artırdığını bildirmiştir. Sonuç olarak, albümün gibi kan proteinleri beyin hücre hasarı üzerine EMA'nın dolaylı etkisi olarak yorumlanabilecek beyin dokularını istila etmek için bariyerden kolaylıkla geçebilir.

Bu çalışmada, deney sıçanlarının kan serum örneklerinin biyokimyasal analizi yapılmıştır. EMA gruplarındaki KAT ve SOD enzim aktiviteleri Kont ve Sham gruplarından anlamlı ölçüde daha yüksekti. Bu yüksek seviyede antioksidan aktivitesi ile birlikte yüksek seviyede serbest radikal oluşumu meydana geldiğini göstermektedir. Sonuç olarak, EMA serbest radikal üretimini artırarak oksidatif stres seviyesini artırır. Bu çalışmanın sonuçları Kont ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında EMA grubunun kan serum örneklerinde yüksek SOD ve KAT enzim aktivite seviyesi bulan Altun ve ark. (2017)'nin sonuçları ile paraleldir. Bahreyni Toossi ve ark. (2018) prenatal dönemde günde 2 saat EMA'ya maruz kalan farelerin hipokampal dokusunda SOD ve KAT enzim aktivitelerini analiz etmiştir. SOD enzim aktivitesinin EMA ve Kont gruplarında anlamlı farklılık göstermezken, EMA grubunda KAT aktivitesinin Kont grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir. Kivrak ve ark (2017) 3 hafta boyunca günde 1 saat 900 MHz EMA'ya maruz kalan sıçanların kan serum örneklerini incelemiş ve Kont grubu ile karşılaştırıldığında EMA grubunda KAT enzim aktivitesinde anlamlı artış bulmuştur. Bu sebepten metabolizması esnasında yüksek miktarda oksijen tüketen beyin oksidatif hasara daha yatkın bir dokudur (Ozmen ve ark., 2007). EMA'nın yan etkilerinin endojen antioksidan aktivitesinin baskıladığı ve hücrelere zarar verebilen reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimini harekete geçirdiği ileri sürülmektedir. Bu EMA maruziyeti ve oksidatif stres sonucu yüksek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimi nedeniyle serbest radikallerde artış olarak yorumlanabilir. Bu çalışmada düşük KAT aktivitesi seviyesi serbest radikallerde azalma anlamına gelir.

## 5.2. Kurkumin

Bu çalışmada 900 MHz EMA'ya maruz kalma nedeniyle hipokampüste meydana gelen nöronal zarara karşı Kur'un nöroprotektif etkisi bildirilmiştir. Literatürde Kur'un hipokampüste nöroprotektif aktivitesini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu bağlamda, Canales-Aguirre ve ark. (2012) Kur uygulamasının parathion pestisidine maruz kan sıçanların hipokampusunda oksidatif hasarı anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, Motaghinejad ve ark. (2017) Kur'un hipokampüste alkolün neden olduğu nöron dejenerasyonuna karşı nöroprotektif bir etkisi olduğunu ve bunun da muhtemelen CREB-BDNF sinyal yolağının aktive olması ile gerçekleştiğini bildirmiştir. Bu çalışmaların sonuçları Kur'un hipokampüsün CA'sındaki hipokampal piramidal nöronları EMA maruziyetinin sebep olduğu nöron hasarından koruyabileceğini gösteren stereolojik sonuçlarla uyumludur. Stereolojik sonuçlarımıza göre, EMA+Kur grubu EMA grubu ile karşılaştırıldığında, nöron sayısında anlamlı protektif etkiler vardı. Bu bulgu antioksidan olarak Kur'un EMA maruziyetinin sebep olduğu nöral hasara karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda Kur'un serbest radikalleri ortadan kaldırma ve inflammasyonu önleme yeteneği olduğu bildirilmiştir (Shishodia ve ark., 2005). Bu çalışmada yüksek flavonoide sahip olması nedeniyle Kur güçlü nöroprotektif aktivite göstermiştir. Bu sonuçlara göre Kur'un içsel antioksidan enzimleri destekleyerek ve oksidatif stresi önleyerek EMA maruziyetine karşı nöron fonksiyonunu iyileştirebileceği ileri sürülebilir. Mevcut çalışma Kur'un GK ve GA ile karşılaştırıldığında hipokampal piramidal nöronlarda EMA maruziyetinin zararlı etkilerine karşı daha etkili olduğunu göstermektedir. 900 MHz EMA'ya maruz kalan piramidal hücrelerin etkilerine ilişkin çalışmaya rastlanmamıştır. Bu anlamda, serbest radikal süpürücü olarak Kur'un hipokampal piramidal nöronları ciddi hücre hasarına yol açabilecek nöral hücrelerde reaktif oksijen türlerinin birikmesinden koruyacağı ileri sürülebilir. Bu yüzden, mevcut çalışma Kur ve EMA arasındaki ilişkiyi gösteren bir referans olabilir.

Hipokampusun histopatolojik değişiklikleri ışık mikroskobu ile incelendiğinde EMA grubu ile kıyaslandığında EMA+Kur grubunda daha fazla normal nöron görüldüğü ortaya çıkmıştır. Açık sınırlar ve nukleus normal yapılı nöronlarda görülebilir. Birkaç tane de koyu boyalı nöron gözlemlendi. EMA+Kur grubunda birkaç



koyu boyalı hücre ile birlikte çok sayıda sağlıklı nöronun varlığı Kur'un piramidal hücreleri EMA maruziyetinin yan etkilerinden koruyabildiğini göstermektedir.

Hayvan perfüzyonuna başlamadan önce sıçanlardan alınan kan serum örneklerinde KAT ve SOD analizleri yapılmıştır. EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+Kur grubunda daha düşük KAT ve SOD aktivitesi bulunmuştur. Bu enzimlerin aktivitesinin düşük seviyede olması Kur'un EMA+Kur grubunda süpürücü olarak çalışması ve EMA maruziyetinden kaynaklanan serbest radikalleri ortadan kaldırmasıdır. Kur'un SOD ve KAT enzimlerinin endüksiyonu yoluyla serbest radikalleri süpürerek koruyucu bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Kur'un alerjik rinitteki antioksidan aktiviteleri serum SOD aktivitesinin Kur grubunda Kont grubundan anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ve azelastin (antihistamin grup) grubunda KAT aktivitesinin Kont grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildiren Altıntoprak ve ark. (2016) tarafından araştırılmıştır. KAT analizinin sonuçları bizim bulgularımızla paralel değildir. Bu yüzden, hasar görmüş hücrelerin meydana getirdiği serbest radikallerin SOD-spesifik yolağa KAT enzimlerinden daha etkili şekilde yanıt verdiği ileri sürülebilir.

### **5.3. *Garcinia kola***

Bu çalışmada, hipokampüsteki CA bölgelerinin nöron sayısını analiz ettik; EMA grubu ile karşılaştırıldığında EMA+GK grubundaki ortalama piramidal nöron sayısında anlamlı artış gözlemlendi. EMA+GK grubunun daha fazla piramidal nörona sahip olduğu görülmüştür. Bu bağlamda, yüksek seviyede askorbik asit içerdiği için GK'nın güçlü antioksidan etkisi olduğu öne sürülebilir (Okwu, 2005). Ikpesu (2014) GK'nın zengin fitokimyasal içeriği nedeniyle güçlü antioksidan etkisi olduğunu bildirmiştir. Bu noktada, GK'nın EMA'nın neden olduğu oksidatif stresi azaltarak ve EMA'nın zararlı etkisine karşı antioksidan etkinliği artırarak nöroprotektif etki gösterdiğini varsaydık. Literatür taraması yaparken EMA'ya maruz kalan beyinde GK'nın olası etkileri üzerine çalışma yapılmamış olduğu görüldü. Diğer yandan, farklı oksidatif stres kaynakları kullanarak GK'nın beyin üzerindeki etkisini inceleyen sadece birkaç çalışma vardır (Ajayi ve ark. 2012). Bu bağlamda, kolaviron (*Garcinia kola* biflavonoid)'un vanadium'a maruz kalan sıçan beyinlerinin hipokampusu üzerine nöroprotektif etkileri araştırılmıştır ve bu çalışmanın sonuçları kolaviron'un vanadium'un neden olduğu

oksidatif stresten hipokampüsü koruduğunu göstermiştir (Igado ve ark., 2012). Adaramoye (2010) GK tohumlarından biflavonoid'in gamma radyasyonuna maruz kalan sıçan beyini üzerine protektif etkisini araştırmıştır ve araştırmının sonuçları biflavonoid'in radyasyonun sebep olduğu oksidatif strese karşı sıçan beyni üzerinde protektif etkisi olduğunu göstermiştir. Oloyede ve Afolabi (2012) tarafından yapılan başka bir araştırma GK'nin Fe+2'nin sebep olduğu beyin lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ajayi ve ark. (2012) nörotoksin verilen sıçanlarda GK'nin korumasını araştırmıştır ve GK'nin hücrel dejenerasyonda nöroprotektif etki gösterdiğini ve bunun da nörotoksin yüzünden hipokampüste meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızdaki GK'nin hipokampüsün CA'sındaki piramidal nöronları EMA maruziyetinin zararlı etkilerinden koruduğunu gösteren stereolojik sonuçlarla uyumludur. Bu bulgular GK'nin antioksidan olarak 900 MHz EMA'ya maruz kalma sonucunda ortaya çıkan nöron hasarı üzerinde protektif etkisi olduğunu göstermektedir. GK'nin beyni EMA'nın ve diğer oksidatif stres kaynaklarından korumada potansiyel etkilerini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Mevcut çalışmada krezil viyole ile boyanmış kesitler üzerinde histopatolojik değerlendirme yapılmıştır, histopatolojik gözlemlerin stereolojik analizlerimizin sonuçları ile paralel olduğunu gördük. CA bölgelerinde EMA+GK grubundaki hücrel kayıp GK'deki antioksidan maddelerle minimize ediliyordu. Bu yüzden, EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+GK grubunda sağlıklı nöronlarda pozitif bir artış gözlemlendi. EMA grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+GK grubunda birkaç koyu boyalı nöron gözlemlendi. Nöron ve nükleus sınırları EMA+GK grubunda EMA grubu ile karşılaştırıldığında çok daha netti. Histolojik bulgulara göre, GK'nin antioksidan savunma mekanizmasının aktivasyonu ile hafıza artırıcı bir etkisi olabileceğini, ileri sürebiliriz. Çalışma sonuçlarımıza göre, GK'nin radyasyonla ilişkili nörolojik bozuklukların hücrel etkisini azaltmak için bitkisel ajan olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda KAT ve SOD analizleri sıçan serum örnekleri üzerinde yapıldı. EMA grubu ile karşılaştırıldığında EMA+GK grubunda düşük seviyede enzim aktivitesi gözlemlendi. Bu GK'nin EMA ile ortaya çıkan antioksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterdiğini ve ilgili enzimlerin gücünü azalttığını gösterir. Literatürde benzer araştırmalar bulmaya çalışırken, oksidatif stres parametreleri açısından GK'nin EMA

üzerine etkileri ile ilişkili KAT ve SOD enzimleri üzerine çalışma yapılmadığı görülmüştür. KAT ve SOD enzim aktiviteleri açısından GK tohumlarının farklı stres kaynakları üzerine etkilerini araştıran sadece bir tane çalışma vardır. Bununla birlikte, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin sebep olduğu oksidatif stres üzerine GK'nın etkileri sıçan kan serum örneklerinde KAT ve SOD enzim aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir ve sonuçlar analiz edildiğinde, SOD ve KAT değerlerinin GK ile tedavi edilen grupta H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür (Joshua ve ark., 2017). GK'nın beyin hücreleri üzerine biyolojik etkisi üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **5.4. Gum arabik**

Mevcut çalışmada GA'nın CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde hipokampal piramidal nöronlar üzerine etkilerini araştırdık ve ortalama piramidal nöron sayısı açısından EMA+GA grubu ve EMA grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kont grup ve EMA grubu arasında anlamlı artış bulunmuştur. Stereolojik bulgulara dayanarak, GA'nın hipokampus nöronlarını EMA'nın yan etkilerinden koruyamadığı açık bir şekilde görülmüştür. Bu GA'nın antioksidan olarak serbest radikalleri süpürme yeteneğinin zayıf olduğu ve oksidatif stres seviyesini azaltan iç antioksidan enzimleri aktive etmesi ile açıklanabilir. Bu yüzden, EMA'nın zararlı etkileri EMA+GA grubundaki hasarlı nöronların sayısını artırmıştır, muhtemelen serbest radikal üreterek ve endojen antioksidan aktiviteyi engelleyerek. İlginç şekilde, 900 MHz EMA'ya maruz kalan beyin dokusu üzerinde GA'nın etkileri üzerine çalışma yoktu. Bu yüzden, GA ve EMA üzerine çalışmamız önemlidir. Diğer yandan, literatüre bakacak olursak, renal toksisiteye karşı GA'nın protektif etkisini gösteren bir dizi çalışma vardır (Al-Majed ve ark., 2002; Gado ve Aldahmash, 2013). Bu bağlamda, Gado ve Aldahmash (2013) GA'nın Merkür klorürün neden olduğu renal toksisiteye karşı protektif etkisi olduğunu bildirmiştir. Abd-Allah ve ark. (2002) da GA'nın farelerde doksorubisin tarafından meydana getirilen kardiyotoksisiteye karşı protektif bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Dahası, GA'nın etkisi orak hücreli anemide araştırılmış ve sonuçlar GA'nın fetal hemoglobin (HbF) üretimini uyardığını, semptomları düzelttiğini ve oraklı hücre anemisinin (SCA) şiddetini azalttığını göstermiştir (Kaddam ve ark., 2015). Yukarıdaki çalışmaların pozitif sonuçları ile bizim çalışmamız tutarlı değildir. Bunun sebebi literatürde GA ve beyinde etkisi ile ilişkili uygun doz eksikliği olabilir. Mevcut çalışmada kullanılan doz antioksidan etki gösteren daha önceki deneylere göre

seçilmiştir (Gado ve Aldahmash, 2013). Bu yüzden, beyin hücrelerini hipokampusu EMA etkilerinden korumak için gerekli olan tam dozu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ali ve ark. (2008) GA'nın oral olarak alınmasının CRF'nin ciddi etkilerini biraz minimize ettiğini bildirmiştir.

Ali ve ark. (2003) GA'nın biraz gentamisin tarafından başlatılan renal toksisitenin etkilerini azaltacağını bildirmiştir, bu bulgular GA'nın gısanları entamisinin (antibiyotik ilaç) sebep olduğu renal toksisiteye karşı koruduğunu bildiren Al-Majed ve ark. (2002)'nin sonuçları ile örtüşmemektedir. Bu sonuçlar çelişkilidir çünkü renal doku üzerine yapılan tüm çalışmalar GA'nın antioksidan kapasitesi olduğu ve bu dokulara zarar vermenin etkili yolunun serbest radikallerin indüksiyonu olduğu temeline dayanır (Ali and Al Moundhri, 2006). Bu açıdan, demir, lipid ve metabolizma esnasında fazla miktarda oksijen kullanımının beyni oksidatif strese daha açık hale getirdiğini vurgulamak isteriz (Sharma ve ark., 2009). Dahası, glutatyon (GSH) ve E, C vitaminleri gibi endojen antioksidan seviyesi beyinde düşük konsantrasyondadır (Crompton ve ark., 2000). Bizim bulgularımız GA'nın hipokampal piramidal nöronlar üzerine antioksidan bir davranış göstermediğini ileri sürecektir. Bu bazı eksojen antioksidanların beyni EMA'nın neden olduğu oksidatif stresten korumada yeterli olmamasını açıklayabilir. Mevcut araştırmada, 28 gün boyunca 7.5 g/kg/gün'ün CA'daki piramidal nöronları 900 MHz EMA'nın neden olduğu oksidatif hasardan korumak için yeterli olmayabileceği sonucuna vardık. Çalışmamızın doku kesitlerindeki histopatolojik incelenmesi EMA+GA grubundaki sağlıklı piramidal nöronların varlığının Kont gruba kıyasla daha az olduğunu göstermiştir. Dejenere nöronlar açısından EMA+GA ve EMA gruplarının doku kesitleri arasında histolojik farklılık görülmedi. Bu bağlamda, EMA'nın zararlı etkilerinin EMA+GA grubunda yüksek sayıda dejenere nöron nedeniyle Kont grubuna kıyasla daha belirgin olduğu görülmüştür. nöronlarda birçok morfolojik değişiklik gözlenmiştir, düzensiz hücresel hatlar nükleus ve sitoplazmada heterokromatin yoğunluğunu artırmıştır. Cont grup ile kıyaslandığında, EMA+GA grubunda yüksek sayıda koyu boyanmış nükleolus belirlenmiştir. Yukarıda bahsi geçen bu histopatolojik değişiklikler EMA grubunda EMA+GA grubundan daha belirgin görülmüştür. EMA endüksiyonundan kaynaklanan serbest radikallerin bu histopatolojik değişikliklerine yol açtığını ve EMA maruziyeti süresine orantılı olarak kademeli olarak artmıştır. Histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde, GA'nın EMA'ya maruz kalan nöral

hücreler üzerine protektif etkisi olmadığını gördük. Bu bulgu GA'nın antioksidan madde olarak zayıf olduğunu gösterebilir. Mevcut çalışmada sıçan serum örnekleri üzerine KAT ve SOD analizleri yapılmıştır. Sonuçlara göre Kont grubu ile karşılaştırıldığında, EMA+GA grubunda artış olduğu ve EMA+GA ve EMA grubunda farklılık olmadığı görülmüştür. Bu bulgu bu gruplarda yüksek serbest radikal oluşumunun varlığını gösterebilir. Bu da EMA tarafından yapılan oksidatif strese karşı GA antioksidan savunma sisteminin zayıf olabileceği şeklinde yorumlanabilir. EMA ekspozürü sonucunda, hasar gören nöronlar ROT'un salınımı artırarak meydana gelmiş ya da nöral antioksidan aktiviteyi azaltmıştır ve bu da nöral hasara neden olan oksidatif stresi uyarır. Beyindeki oksidatif stres parametreleri açısından EMA'ya maruz kalma üzerine GA'nın etkileri açısından KAT ve SOD seviyesi ile ilişkili biyokimyasal analiz yoktur. Literatürde büyük kısmı böbrek dokularında yapılan GA üzerine biyokimyasal bir çalışma vardır, bu bağlamda, Gado ve Aldahmash (2013) Kont ile karşılaştırıldığında GA'nın böbrek dokularında KAT enzim aktivitesini azalttığını bildirmiştir. Aynı zamanda, Ali (2004) 8 gün boyunca 3 farklı dozda içme suyu ile verilen GA'nın böbrek dokularında SOD konsantrasyonlarını değiştirmeyeceğini bildirmiştir. Sonuç olarak, GA'nın hipokampusün piramidal nöronları üzerine biyokimyasal etkilerini değerlendirmek için geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

## **6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

### **6.1. Sonuçlar**

1. 900 MHz EMA maruziyeti hipokampüsün CA bölgelerindeki piramidal nöronları tahrip eder. Hasar görmüş nöronlar ışık mikroskopunda incelendiğinde mavi ya da koyu mavi boyalı olarak daha yoğun görünürler.

2. EMA maruziyet sisteminin stresi hipokampüsteki piramidal nöron sayısını etkilememiştir ve bir çok nöron ışık mikroskopunda incelendiğinde normal görünür.

3. Kur ve GK gibi antioksidan özellikleri olan doğal maddeler ROT oluşumunu engelleyerek ve endojen antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak EMA'nın hipokampüsün piramidal nöronların üzerindeki yıkıcı etkilerini azaltır.

4. GA hipokampüsteki piramidal nöronları EMA maruziyetinin ciddi etkilerinden koruyamamıştır.

5. Kur, GK ve GA'nın hipokampüsteki piramidal nöronlar üzerine toksik etkisi yoktur.

6. EMA maruziyet hipokampüsteki piramidal nöronlara zarar veren serbest radikallerin üretimini artırarak oksidatif stres seviyesini artırır. Doğal antioksidan maddeler serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek oksidatif stres seviyesini azaltır.

7. Kur ve GK'da yüksek seviyede fenolik içerik ve antioksidan güç varken, GA düşük seviyede fenolik içerik ve antioksidan güç içerir.

### **6.2. ÖNERİLER**

1. Uygun miktarda doğal antioksidan alımının beyin nöronları üzerine EMA radyasyonunun zararlı etkilerini önleyecek ya da azaltacaktır.

2. Cep telefonu radyasyonunun etkisini azaltmak için cep telefonu kulaklığı kullanılmalıdır.

3. Çocuklar cep telefonu ve elektronik cihazlardan yayılan radyasyondan korunmalıdır.

4. Elektronik aletler insan sağlığı üzerinde biyolojik etkilerini en aza indirecek şekilde geliştirilmelidir.

## REFERENCES

- Abd-Allah, A.R., Al-Majed, A.A., Mostafa, A.M., Al-Shabanah, O.A., Din, A.G., Nagi, M.N. Protective effect of arabic gum against cardiotoxicity induced by doxorubicin in mice. a possible mechanism of protection. *J Biochem Mol Toxicol* 2002;16:254-259.
- Abdel-Hameed El, S.S., Nagaty, M.A., Salman, M.S., Bazaid, S.A. Phytochemicals, nutritionals and antioxidant properties of two prickly pear cactus cultivars (*Opuntia ficus indica* Mill.) growing in Taif, KSA. *Food Chem* 2014;160:31-38.
- Adaramoye, O.A. Protective effect of kolaviron, a biflavonoid from *Garcinia kola* seeds, in brain of Wistar albino rats exposed to gamma-radiation. *Biol Pharm Bull* 2010;33:260-266.
- Adaramoye, O.A., Lawal, S.O. Kolaviron, a biflavonoid fraction from *Garcinia kola*, protects against isoproterenol-induced injury by mitigating cardiac dysfunction and oxidative stress in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015;26:65-72.
- Adedara, I.A., Vaithinathan, S., Jubendradass, R., Mathur, P.P., Farombi, E.O. Kolaviron prevents carbendazim-induced steroidogenic dysfunction and apoptosis in testes of rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013;35:444-453.
- Adedara, I.A., Awogbindin, I.O., Anamelechi, J.P., Farombi, E.O. *Garcinia kola* seed ameliorates renal, hepatic, and testicular oxidative damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm Biol* 2015;53:695-704.
- Adegboye, M.F., Akinpelu, D.A., Okoh, A.I. The bioactive and phytochemical properties of *Garcinia kola* (Heckel) seed extracts on some pathogens. *Afr J Biotech* 2008;7:3934-3938.
- Adesanya, Q., Oluyemi, K. Ofusori, D. Micromorphometric and stereological effects of ethanolic extracts of *Garcinia cambogia* seeds on the testes and epididymis of adult Wistar rats. *Int J Altern Med* 2007;5:22-34.
- Aggarwal, B.B., Harikumar, K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41:40-59.
- Aggarwal, B.B., Kumar, A., Bharti, A.C. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003;23:363-398.
- Aggarwal, B.B., Sundaram, C., Malani, N., Ichikawa, H. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:1-75.

- Ahlbom, A., Bergqvist, U., Bernhardt, J. H., Cesarini, J.P., Court, L.A., Grandolfo, M., Hietanen, M., Mckinlay, A.F., Repacholi, M.H., Sliney, D.H., Stolwijk, J.A.J., Swicord, M.L., Szabo, L.D., Taki, M., Tenforde, T.S., Jammet, H.P., Matthes, R. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys* 1998;74:494-522.
- Aimone, J.B., Deng, W., Gage, F.H. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron* 2011;70:589-596.
- Ajayi, S.A., Ofusori, D.A., Ojo, G.B., Ayoka, O.A., Abayomi, T.A., Tijani, A.A. The protective effects of aqueousextract of *Garcinia kola* (Linn) on the hippocampus and cerebellum of malnourishedmice. *J Neurol Sci* 2012;29:57-64.
- Ajebesone, P.E., Aina, J.O. Potential African substances for hops in tropical beer brewing. *J Food Technol Afr* 2004;9:13–16.
- Akintonwa, A. Essien, A.R. Protective effects of *Garcinia kola* seed extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol* 1990;29:207-211.
- Akpantah AO, Oremosu AA, Noronha CC, Ekanem TB, Okanlawon AO. Effects of *Garcinia kola* seed extract on ovulation, oestrous cycle and foetal development in cyclic female sprague-dawley rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 2005;20:58-62.
- Al-Assaf, S., Philips, G.O., Williams, P.A. Studies on acacia exudate gums: Part 1: The molecular weight of *Acacia senegal* gum exudate. *Food Hydrocoll* 2005;19:647-660.
- Al-Majed, A. A., Abd-Allah, A.R., Al-Rikabi, A.C., Al-Shabanah, O.A., Mostafa, A. M. Effect of oral administration of Arabic gum on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2003;17:146-153.
- Al-Majed, A.A., Mostafa, A.M., Al-Rikabi, A.C., Al-Shabanah, O.A. Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2002;46:445-451.
- Ali, A.A., Ali, K.E., Fadlalla, A.E. Khalid, K.E. The effects of gum arabic oral treatment on the metabolic profile of chronic renal failure patients under regular haemodialysis in Central Sudan. *Nat Prod Res* 2008;22:12-21.
- Ali, B.H. Does gum Arabic have an antioxidant action in rat kidney? *Ren Fail* 2004;26:1-3.
- Ali, B.H., Al-Qarawi, A.A., Haroun, E.M. Mousa, H. M. The effect of treatment with gum Arabic on gentamicin nephrotoxicity in rats: a preliminary study. *Ren Fail* 2003;25:15-20.



- Ali, B.H., Al-Salam, S., Al Husseni, I., Kayed, R.R., Al-Masroori, N., Al-Harthi, T., Al Zaabi, M., Nemmar, A. Effects of gum arabic in rats with adenine-induced chronic renal failure. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:373-382.
- Ali, B.H., Al Moundhri, M.S. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1173-1183.
- Ali, B.H., Ziada, A., Al Husseni, I., Beegam, S., Al-Ruqaishi, B., Nemmar, A. Effect of Acacia gum on blood pressure in rats with adenine-induced chronic renal failure. *Phytomedicine* 2011a; 18:1176-1180.
- Ali, B.H., Ziada, A., Al Husseni, I., Beegam, S. Nemmar, A. Motor and behavioral changes in rats with adenine-induced chronic renal failure: influence of acacia gum treatment. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011b;236:107-112.
- Ali, B.H., Ziada, A., Blunden, G. Biological effects of gum arabic: a review of some recent research. *Food Chem Toxicol* 2009;47:1-8.
- Ali, B.H., Al-Husseni, I., Beegam, S., Al-Shukaili, A., Nemmar, A., Schierling, S., Queisser, N., Schupp, N. Effect of gum arabic on oxidative stress and inflammation in adenine-induced chronic renal failure in rats. *PLoS One* 2013a;8:e55242.
- Ali, B.H., Al-Salam, S., Al Za'abi, M., Al Balushi, K.A., Ramkumar, A., Waly, M.I., Yasin, J., Adham, S.A. Nemmar, A. Does swimming exercise affect experimental chronic kidney disease in rats treated with gum acacia? *PLoS One*; 2014;9:e102528.
- Ali, B.H., Al-Salam, S., Al Za'abi, M., Waly, M.I., Ramkumar, A., Beegam, S., Al-Lawati, I., Adham, S.A., Nemmar, A. New model for adenine-induced chronic renal failure in mice, and the effect of gum acacia treatment thereon: comparison with rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2013b;68:384-393.
- Altintoprak, N., Kar, M., Acar, M., Berkoz, M., Muluk, NB. Cingi, C. Antioxidant activities of curcumin in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:3765-3773.
- Altman, J., Das, G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124:319-335.
- Altun, G., Kaplan, S., Deniz, O.G., Kocacan, S.E., Canan, S., Davis, D., Marangoz, C. Protective effects of melatonin and omega-3 on the hippocampus and the cerebellum of adult Wistar albino rats exposed to electromagnetic fields. *J Microsc Ultrastruct* 2017;5:230-241.
- Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M. Tramontin, A. D. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:287-293.

- Al-Yahya, A.A., Al-Majed, A.A., Gado, A.M., Daba, M.H., Al-Shabanah, O.A. Abd-Allah, A.R. Acacia Senegal gum exudate offers protection against cyclophosphamide-induced urinary bladder cytotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:207-213.
- Amaral, D.G., Witter, M.P. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 1989;31:571-591.
- Anand, P., Thomas, S.G., Kunnumakkara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Sung, B., Tharakan, S.T., Misra, K., Priyadarsini, I.K., Rajasekharan, K.N. Aggarwal, B.B. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem Pharmacol* 2008;76:1590-1611.
- Andersen, P. Organization of hippocampal neurons and their interconnections. In *The Hippocampus*. Springer, Boston, MA 1975;155-175
- Andersen, P. *The hippocampus book*, Oxford ; New York, Oxford University Press 2007.
- Andersen, P., Blackstad, T.W., Lomo, T. Location and identification of excitatory synapses on hippocampal pyramidal cells. *Exp Brain Res* 1966a;1:236-248.
- Andersen, P., Holmqvist, B., Voorhoeve, P.E. Entorhinal activation of dentate granule cells. *Acta Physiol Scand* 1966b;66:448-460.
- Anderson, D.M.W., Dea, I.C.M., Karamalla, K.A. Smith, J.F. Studies on uronic acid materials. Part XXIV. An analytical study of different forms of the gum from *Acacia senegal* Willd. *Carbohydr. Res* 1968;6:97-103.
- Anderson, D.M.W., Stoddart, J.F. Studies on uronic acid materials : Part XV. The use of molecular-sieve chromatography in studies on acacia senegal gum (gum arabic). *Carbohydrate Research* 1996;2:104-114.
- Araujo, C.C., Leon, L.L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96:723-728.
- Arnold, S.E., Trojanowski, J.Q. Human fetal hippocampal development: II. The neuronal cytoskeleton. *J Comp Neurol* 1996;367:293-307.
- Assady, M., Farahnak, A., Golestani, A., Esharghian, M. Superoxide Dismutase (SOD) Enzyme Activity Assay in *Fasciola* spp. Parasites and Liver Tissue Extract. *Iran J Parasitol* 2011;6:17-22.
- Association, G. Market data summary. [http://www.gsmworld.com/newsroom/market-data/market\\_data\\_summary.htm](http://www.gsmworld.com/newsroom/market-data/market_data_summary.htm)-Last accessed 19 October 2009.

- Atawodi, S.E., Mende, P., Pfundstein, B., Preussmann, R., Spiegelhalder, B. Nitrosatable amines and nitrosamide formation in natural stimulants: *Cola acuminata*, *C. nitida* and *Garcinia cola*. *Food Chem Toxicol* 1995;33:625-630.
- Augustyniak, A., Bartosz, G., Cipak, A., Duburs, G., Horakova, L., Luczaj, W., Majekova, M., Odysseos, A.D., Rackova, L., Skrzydlewska, E., Stefek, M., Strosova, M., Tirzitis, G., Venskutonis, P. R., Viskupicova, J., Vranka, P.S., Zarkovic, N. Natural and synthetic antioxidants: an updated overview. *Free Radic Res* 2010;44:1216-1262.
- Babiker, R., Merghani, T.H., Elmusharaf, K., Badi, R.M., Lang, F., Saeed, A.M. Effects of gum arabic ingestion on body mass index and body fat percentage in healthy adult females: Two-Arm Randomized, Placebo Controlled, Double-Blind Trial. *Nutr J* 2012;11:111.
- Bachmeier, B.E., Killian, P., Pfeffer, U., Nerlich, A.G. Novel aspects for the application of Curcumin in chemoprevention of various cancers. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010;2:697-717.
- Bahreyni Toossi, M.H., Sadeghnia, H.R., Feyzabadi, M.M., Hosseini, M., Hedayati, M., Mosallanejad, R., Beheshti, F., Alizadeh Rahvar, Z. Exposure to mobile phone (900-1800 MHz) during pregnancy: tissue oxidative stress after childbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1298-1303.
- Ballal, A., Bobbala, D., Qadri, S.M., Foller, M., Kempe, D., Nasir, O., Saeed, A., Lang, F. Anti-malarial effect of gum arabic. *Malar J* 2011;10:139.
- Barbizet, J. Defect of memorizing of hippocampal-mammillary origin: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26:127-135.
- Bas, O., Odaci, E., Kaplan, S., Acer, N., Ucok, K., Colakoglu, S. 900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Res* 2009a;1265:178-185.
- Bas, O., Odaci, E., Mollaoglu, H., Ucok, K., Kaplan, S. Chronic prenatal exposure to the 900 megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. *Toxicol Ind Health* 2009b;25:377-384.
- Baş, O., Sönmez, O.F., Aslan, A., İkinci, A., Hancı, H., Yıldırım, M., Kaya, H., Akça, M., Odacı, E. 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* 2013;11:591–599.
- Behari, J. Biological effects and health implication of radiofrequency and microwave. *INCEMIC* 1999;1:449-452.

- Berg, G. Effect of artificial electromagnetic fields on living organisms. *Gematol Transfuziol* 1992;37:28-32.
- Berkson, W. The holistic inspirations of physics: the underground history of electromagnetic theory. *philosophy of science* 2000;67:536-540.
- Braak, H. On the structure of the human archicortex. I. The cornu ammonis. A Golgi and pigmentarchitectonic study. *Cell Tissue Res* 1974;152:349-383.
- Braak, H. *Architectonics of the human telencephalic cortex*, Berlin ; New York, Springer-Verlag 1980;4:1-47.
- Braak, H., Braak, E. Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathol* 1991;81:261-268.
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., De Vos, R.A., Jansen, E.N., Bohl, J., Jellinger, K. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1994;88:493-500.
- Brewer, J., Gabrieli J.D., Preston A.R., Vaidya C.J., Rosen A.C. Memory. In: Goetz, C. (ed.) *Textbook of Clinical Neurology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2007.
- Brillaud, E., De Seze, R. Telephones mobiles et neurotoxicite pour le systeme nerveuz central. *Environnement Risques et Sante* 2006;5:107-119.
- Brown, M.W. Aggleton, J. P. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci* 2001;2:51-61.
- Burwell, R.D. The parahippocampal region: corticocortical connectivity. *Ann N Y Acad Sci* 2000;911:25-42.
- Burwell, R.D., Witter, M.P. Amaral, D. G. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 1995;5:390-408.
- Calabrese, V., Bates, T.E., Mancuso, C., Cornelius, C., Ventimiglia, B., Cambria, M.T., Di Renzo, L., De Lorenzo, A. Dinkova-Kostova, A. T. Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:1062-1073.
- Calabrese, V., Butterfield, D.A. Stella, A.M. Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Ital J Biochem* 2003;52:177-181.
- Canales-Aguirre, A.A., Gomez-Pinedo, U.A., Luquin, S., Ramirez-Herrera, M.A., Mendoza-Magana, M.L. Feria-Velasco, A. Curcumin protects against the oxidative damage induced by the pesticide parathion in the hippocampus of the rat brain. *Nutr Neurosci* 2012;15:62-69.

- Cardis, E., Armstrong, B.K., Bowman, J.D., Giles, G.G., Hours, M., Krewski, D., McBride, M., Parent, M. E., Sadetzki, S., Woodward, A., Brown, J., Chetrit, A., Figuerola, J., Hoffmann, C., Jarus-Hakak, A., Montestrucq, L., Nadon, L., Richardson, L., Villegas, R., Vrijheid, M. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. *Occup Environ Med* 2011;68:631-640.
- Carmona-Ramirez, I., Santamaria, A., Tobon-Velasco, J.C., Orozco-Ibarra, M., Gonzalez-Herrera, I.G., Pedraza-Chaverri, J., Maldonado, P.D. Curcumin restores Nrf2 levels and prevents quinolinic acid-induced neurotoxicity. *J Nutr Biochem* 2013;24:14-24.
- Chen, H., Zhang, Z.S., Zhang, Y.L. Zhou, D.Y. Curcumin inhibits cell proliferation by interfering with the cell cycle and inducing apoptosis in colon carcinoma cells. *Anticancer Res* 1999;19:3675-3680.
- Cheng, Y.W., Kang, J.J. Mechanism of vasorelaxation of thoracic aorta caused by xanthone. *Eur J Pharmacol* 1997;336:23-28.
- Claiborne, B.J., Amaral, D.G., Cowan, W.M. A light and electron microscopic analysis of the mossy fibers of the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* 1986;246:435-458.
- Cole, G.M., Teter, B. Frautschy, S.A. Neuroprotective effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:197-212.
- Consales, C., Merla, C., Marino, C. Benassi, B. Electromagnetic fields, oxidative stress, and neurodegeneration. *Int J Cell Biol* 2012;1-16.
- Correa, F., Buelna-Chontal, M., Hernandez-Resendiz, S., Garcia-Nino, W. R., Roldan, F. J., Soto, V., Silva-Palacios, A., Amador, A., Pedraza-Chaverri, J., Tapia, E., Zazueta, C. Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease. *Free Radic Biol Med* 2013;61:119-129.
- Crumpton, T.L., Seidler, F.J., Slotkin, T.A. Is oxidative stress involved in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Brain Res Dev Brain Res* 2000;121:189-195.
- D'andrea, J.A., Chou, C.K., Johnston, S.A., Adair, E.R. Microwave effects on the nervous system. *Bioelectromagnetics* 2003;24:107-147.
- Davis, D.L., Kesari, S., Soskolne, C.L., Miller, A.B., Stein, Y. Swedish review strengthens grounds for concluding that radiation from cellular and cordless phones is a probable human carcinogen. *Pathophysiology* 2013a;20:23-129.
- Dinkova-Kostova, A.T., Talalay, P. Direct and indirect antioxidant properties of inducers of cytoprotective proteins. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:128-138.
- Doetsch, F. The glial identity of neural stem cells. *Nat Neurosci* 2003;6:1127-1134.

- Dubreuil, D., Jay, T., Edeline, J.M. Does head-only exposure to GSM-900 electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks? *Behav Brain Res* 2002;129:203-210.
- Duhaini I. The effects of electromagnetic fields on human health. *Phys Med.* 2016;32: 213-216.
- Duvernoy, H.M. *The Human Hippocampus: An Atlas of Applied Anatomy*, J.F. Bergmann 1988.
- Duvernoy, H.M. *The human hippocampus : functional anatomy, vascularization, and serial sections with MRI*, Berlin ; New York, Springer 2005.
- Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., Dicato, M., Diederich, M. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005;223:181-190.
- Ebomoyi, M. I., Iyawe, V.I., Egbagbe, E.E. Effect of *Garcinia conrauana* ingestion on airway resistance in a population of healthy adult Nigerians. *Nig J Heal Biom Sci* 2004;3:24-27.
- Eichenbaum, H., Otto, T. Cohen, N. J. The hippocampus--what does it do? *Behav Neural Biol* 1992;57:2-36.
- Erdem Koc, G., Kaplan, S., Altun, G., Gumus, H., Gulsum Deniz, O., Aydin, I., Emin Onger, M., Altunkaynak, Z. Neuroprotective effects of melatonin and omega-3 on hippocampal cells prenatally exposed to 900 MHz electromagnetic fields. *Int J Radiat Biol* 2016;92:590-595.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A., Gage, F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317.
- Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I.M., Chin, D., Wagner, A.E. Rimbach, G. Curcumin--from molecule to biological function. *Angew Chem Int Ed Engl* 2012;51:5308-5332.
- Etkin, N.L. A Hausa herbal pharmacopoeia: biomedical evaluation of commonly used plant medicines. *J Ethnopharmacol* 1981;4:75-98.
- Eyre, M.D., Richter-Levin, G., Avital, A. Stewart, M.G. Morphological changes in hippocampal dentate gyrus synapses following spatial learning in rats are transient. *Eur J Neurosci* 2003;17:1973-1980.
- Farombi, E.O., Abarikwu, S.O., Adedara, I.A., Oyeyemi, M.O. Curcumin and kolaviron ameliorate di-n-butylphthalate-induced testicular damage in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:43-48.

- Farombi, E.O., Adepoju, B.F., Ola-Davies, O.E., Emerole, G.O. Chemoprevention of aflatoxin B1-induced genotoxicity and hepatic oxidative damage in rats by kolaviron, a natural bioflavonoid of *Garcinia kola* seeds. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:207-214.
- Farombi E.O. African indigenous plants with chemotherapeutic potentials and biotechnological approach to the production of bioactive prophylactic agents. *African J. Biotech* 2003;2:662–671.
- Farombi, E.O., Alabi, M.C., Akuru, T.O. Kolaviron modulates cellular redox status and impairment of membrane protein activities induced by potassium bromate (KBrO<sub>3</sub>) in rats. *Pharmacol Res* 2002;45:63-68.
- Farombi E.O., Tahnteng, J.G., Agboola, A.O., Nwankwo, J.O., Emerole, G.O. Chemoprevention of 2-acetylaminofluorene- induced hepatotoxicity and lipid peroxidation in rats by kolaviron – a *Garcinia kola* seed extract. *Food Chemical Toxicol* 2000;38:535-541.
- Feychting, M., Ahlbom, A. Kheifets, L. EMA and health. *Annu Rev Public Health* 2005; 26:165-189.
- Fragopoulou, A.F., Koussoulakos, S.L. Margaritis, L.H. Cranial and postcranial skeletal variations induced in mouse embryos by mobile phone radiation. *Pathophysiology* 2010;17:169-177.
- Freude, G., Ullsperger, P., Eggert, S., Rupphe, I. Effects of microwaves emitted by cellular phones on human slow brain potentials. *Bioelectromagnetics* 1998;19:384-387.
- Friedman, D.R., Hatch, E.E., Tarone, R., Kaune, W.T., Kleinerman, R.A., Wacholder, S., Boice, J.D., Jr. Linet, M.S. Childhood exposure to magnetic fields: residential area measurements compared to personal dosimetry. *Epidemiology* 1996;7:151-155.
- Fujisawa, S., Atsumi, T., Ishihara, M. Kadoma, Y. Cytotoxicity, ROS-generation activity and radical-scavenging activity of curcumin and related compounds. *Anticancer Res* 2004;24:563-570.
- Gado, A.M., Aldahmash, B.A. Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1245-1252.
- Gage, F.H. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287:1433-1438.
- Gamal El-Din, A.M., Mostafa, A.M., Al-Shabanah, O.A., Al-Bekairi, A.M., Nagi, M. N. Protective effect of arabic gum against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmacol Res* 2003;48:631-635.

- Gandhi, O.P., Morgan, L.L., De Salles, A.A., Han, Y.Y., Herberman, R.B., Davis, D. L. Exposure limits: the underestimation of absorbed cell phone radiation, especially in children. *Electromagn Biol Med* 2012;31:34-51.
- Gao, X., Bjärk, L., Trajkovski, V., Uggla, M. Evaluation of antioxidant activities of rosehip ethanol extracts in different test systems. *J Agric Food Chem* 2000;80:2021-2027.
- Garcia-Nino, W.R., Tapia, E., Zazueta, C., Zatarain-Barron, Z.L., Hernandez-Pando, R., Vega-Garcia, C.C., Pedraza-Chaverri, J. Curcumin pretreatment prevents potassium dichromate-induced hepatotoxicity, oxidative stress, decreased respiratory complex I activity, and membrane permeability transition pore opening. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013;1-19.
- Genuis, S.J., Lipp, C.T. Electromagnetic hypersensitivity: fact or fiction? *Sci Total Environ* 2012;414:103-112.
- Goel, A., Kunnumakkara, A.B., Aggarwal, B.B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75:787-809.
- Gokcimen, A., Ragbetli, M.C., Bas, O., Tunc, A.T., Aslan, H., Yazici, A.C., Kaplan, S. Effect of prenatal exposure to an anti-inflammatory drug on neuron number in cornu ammonis and dentate gyrus of the rat hippocampus: a stereological study. *Brain Res* 2007;1127:185-192.
- Gonzalez-Salazar, A., Molina-Jijon, E., Correa, F., Zarco-Marquez, G., Calderon-Oliver, M., Tapia, E., Zazueta, C. Pedraza-Chaverri, J. Curcumin protects from cardiac reperfusion damage by attenuation of oxidant stress and mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* 2011;11:357-364.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B.S., Flugge, G., Fuchs, E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3168-3171.
- Gray, H. Standring, S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40th edn. Churchill-Livingstone. Elsevier Google Scholar 2008.
- Guidi, S., Ciani, E., Severi, S., Contestabile, A., Bartesaghi, R. Postnatal neurogenesis in the dentate gyrus of the guinea pig. *Hippocampus* 2005;15:285-301.
- Gultekin, D.H. Moeller, L. NMR imaging of cell phone radiation absorption in brain tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:58-63.
- Gundersen, H.J.G. Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary profiles: the edge effect. *J. Microsc* 1977;111:219-223.
- Gye, M.C., Park, C.J. Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system. *Clin Exp Reprod Med* 2012;39:1-9.



- Hanci, H., Odaci, E., Kaya, H., Aliyazicioglu, Y., Turan, I., Demir, S., Colakoglu, S. The effect of prenatal exposure to 900-MHz electromagnetic field on the 21-old-day rat testicle. *Reprod Toxicol* 2013;42:203-209.
- Hao, Y.H., Zhao, L., Peng, R.Y. Effects of microwave radiation on brain energy metabolism and related mechanisms. *Mil Med Res* 2015;2:4-6.
- Hardell, L., Sage, C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomed Pharmacother* 2008;62:104-109.
- Hinson, J.A., Reid, A.B., Mccullough, S.S., James, L.P. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. *Drug Metab Rev* 2004;36:805-822.
- Hollist, N.O. A collection of traditional Yoruba oral and dental medicaments. Ibadan, Nigeria: Bookbuilders 2004;98.
- Huang, M.T., Lysz, T., Ferraro, T., Abidi, T.F., Laskin, J.D., Conney, A.H. Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res* 1991;51:813-819.
- Hug, K., Roosli, M. Rapp, R. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases--recent epidemiological studies. *Soz Praventivmed* 2006;51:210-220.
- Humphrey, T. The development of the human hippocampal fissure. *J Anat* 1967;101:655-676.
- Hussein, S., El-Saba, A.A., Galal, M.K. Biochemical and histological studies on adverse effects of mobile phone radiation on rat's brain. *J Chem Neuroanat* 2016;78:10-19.
- ICNIRP. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic and electromagnetic Wlds (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74:494-521.
- ICNIRP. Response to questions and comments on ICNIRP guidelines *Health Phys* 1998;75:438-439.
- Idris, O.H.M., Williams, P.A., Phillips, G.O. Characterisation of gum from Acacia senegal trees of different age and location using multidetection gel permeation chromatography. *Food Hydrocolloids* 1998;12:379-388.
- Igado, O.O., Olopade, J.O., Adesida, A., Aina, O.O., Farombi, E.O. Morphological and biochemical investigation into the possible neuroprotective effects of kolaviron (Garcinia kola bioflavonoid) on the brains of rats exposed to vanadium. *Drug Chem Toxicol* 2012;35:371-380.

- Ikinci, A., Odacı, E., Yıldırım, M., Kaya, H., Akça, M., Hancı, H., Aslan, A., Sönmez, O.F., Baş, O. The effects of prenatal exposure to a 900 megahertz electromagnetic field on hippocampus morphology and learning behavior in rat pups. *Neuroquantology* 2013;11:582–590.
- Ikpesu, T. Therapeutic potential of *Garcinia kola* with reference to the restoration of inhibited acetylcholinesterase activities in induced *Clarias gariepinus*. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* 2014;3:293-300.
- Iqbal, M., Sharma, S.D., Okazaki, Y., Fujisawa, M., Okada, S. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol* 2003;92:33-38.
- Irmak, M.K., Fadillioglu, E., Gulec, M., Erdogan, H., Yagmurca, M., Akyol, O. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochem Funct* 2002;20:279-283.
- Isaacson, R.L. *The limbic system*, New York,, Plenum Press 1974.
- Islam, A.M., Phillips, G.O., Sljivo, M.J., Williams, P.A. A review of recent developments on the regulatory, structural and functional aspects of gum arabic. *Food Hydrocolloids* 1997;11:493-505.
- Itu Measuring the information society. Geneva, Switzerland p. 1. <http://www.itu.int/ITU-D/ict/publications/idi/2010/index.html>- Last accessed 16 July 2010.
- Itu Retrived from [http : // www.itu.int/en /ITUD/ Statistics/ Documents/ facts/ ICTFacts Figures 2014-e.pdf](http://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Documents/facts/ICTFactsFigures2014-e.pdf). 24 November 2014.
- Iwasaki, Y., Ito, S., Suzuki, M., Nagahori, T., Yamamoto, T., Konno, H. Forebrain ischemia induced by temporary bilateral common carotid occlusion in normotensive rats. *J Neurol Sci* 1989;90:155-165.
- Iwu, M.M., Duncan, A.R., Okunyi, C.O. New antimicrobials of plant origin. In *Perspectives on New Cops and New Uses*. Ed J Janick 1999;457-462.
- Iwu, M.M., Igboko, O.A. Flavonoids of *Garcinia kola* seeds. *J. Natural. Prod* 1982;45:650-651.
- Jiang, D.P., Li, J., Zhang, J., Xu, S. L., Kuang, F., Lang, H.Y., Wang, Y.F., An, G.Z., Li, J.H., Guo, G.Z. Electromagnetic pulse exposure induces overexpression of beta amyloid protein in rats. *Arch Med Res* 2013;44:178-184.

- Joshua P.E., Ukegbu, C.Y., Eze, C.S., Umeh, B.O., Oparandu, L.U., Okaforjo, N., kwocha, C., Ogara, A. Comparative studies on the possible antioxidant properties of ethanolic seed extracts of *Cola nitida* (kola nut) and *Garcinia kola* (bitter kola) on hydrogen peroxide induced oxidative stress in rats. *J Med Plants Res* 2017;12:367-372.
- Kaddam, L., Fdlealmula, I., Eisawi, O.A., Abdelrazig, H.A., Elnimeiri, M., Lang, F., Saeed, A.M. Gum arabic as fetal hemoglobin inducing agent in sickle cell anemia; in vivo study. *BMC hematology* 2015;15:19.
- Kaplan, M.S., Hinds, J.W. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977;197:1092-1094.
- Kaprana, A.E., Karatzanis, A.D., Prokopakis, E.P., Panagiotaki, I.E., Vardiambasis, I., O., Adamidis, G., Christodoulou, P., Velegrakis, G.A. Studying the effects of mobile phone use on the auditory system and the central nervous system: a review of the literature and future directions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265:1011-1019.
- Karamalla, K.A., Siddig, N.E., Osman, M.E. Analytical data for *Acacia senegal* va. *senegal* gum samples collected between 1993 and 1995 from Sudan. *Food Hydrocoll* 1998;12:373-378.
- Kaul, S., Krishnakanth, T.P. Effect of retinol deficiency and curcumin or turmeric feeding on brain Na(+)-K+ adenosine triphosphatase activity. *Mol Cell Biochem* 1994;137:101-107.
- Kerimoglu, G., Hanci, H., Bas, O., Aslan, A., Erol, H.S., Turgut, A., Kaya, H., Cankaya, S., Sonmez, O.F., Odaci, E. Pernicious effects of long-term, continuous 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence on hippocampus morphology, biochemistry and pyramidal neuron numbers in 60-day-old Sprague Dawley male rats. *J Chem Neuroanat* 2016;77:169-175.
- Kier, E.L., Fulbright, R.K., Bronen, R.A. Limbic lobe embryology and anatomy: dissection and MR of the medial surface of the fetal cerebral hemisphere. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1847-1853.
- Kier, E.L., Kim, J.H., Fulbright, R.K., Bronen, R.A. Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:525-532.
- Kivrak, E.G., Altunkaynak, B.Z., Alkan, I., Yurt, K.K., Kocaman, A., Onger, M.E. Effects of 900-MHz radiation on the hippocampus and cerebellum of adult rats and attenuation of such effects by folic acid and *Boswellia sacra*. *J Microsc Ultrastruct* 2017;5:216-224.
- Koehl, M., Abrous, D.N. A new chapter in the field of memory: adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2011;33:1101-1114.

- Kohler, C. Intrinsic connections of the retrohippocampal region in the rat brain. II. The medial entorhinal area. *J Comp Neurol* 1986;246:149-169.
- Koivisto, M., Krause, C.M., Revonsuo, A., Laine, M., Hamalainen, H. The effects of electromagnetic field emitted by GSM phones on working memory. *Neuroreport* 2000a;11:1641-1643.
- Koivisto, M., Revonsuo, A., Krause, C., Haarala, C., Sillanmaki, L., Laine, M., Hamalainen, H. Effects of 902 MHz electromagnetic field emitted by cellular telephones on response times in humans. *Neuroreport* 2000b;11:413-415.
- Koyu, A., Cesur, G., Ozguner, F., Akdogan, M., Mollaoglu, H. Ozen, S. Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats. *Toxicol Lett* 2005;157:257-262.
- Kuttan, R., Bhanumathy, P., Nirmala, K., George, M.C. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett* 1985;29:197-202.
- La Joie, R., Perrotin, A., De La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B., Chetelat, G. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin* 2013;3:155-162.
- Lampe, V., Miłobędzka, J. Studien über Curcumin Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1913;46:2235-2240.
- Lelon, J.K., Jumba, I.O., Keter, J.K., Chemuku, W., Oduor, F.D.O. Assessment of physical properties of gum arabic from *Acacia senegal* varieties in Baringo District, Kenya. *Afr J Plant Sci* 2010;4:95-98.
- Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M., Abrous, D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:11032-11037.
- Lin, J.K. Molecular targets of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:227-243.
- Lodha, R., Bagga, A. Traditional Indian systems of medicine. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:37-41.
- Lorente De No, R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the Ammonic system. *J Psychol Neurol* 1934;46:113-177.
- Mac, L.P. Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med* 1949;11:338-353.
- Mackeen, M.M., Ali, A.M., Lajis, N.H., Kawazu, K., Kikuzaki, H., Nakatani, N. Antifungal garcinia acid esters from the fruits of *Garcinia atroviridis*. *Z Naturforsch C* 2002;57:291-295.

- Madeo, F., Frohlich, E., Ligr, M., Grey, M., Sigrist, S.J., Wolf, D.H., Frohlich, K.U. Oxygen stress: a regulator of apoptosis in yeast. *J Cell Biol* 1999;145:757-767.
- Maheshwari, R.K., Singh, A.K., Gaddipati, J., Srimal, R.C. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006;78:2081-2087.
- Manikonda, P.K., Rajendra, P., Devendranath, D., Gunasekaran, B., Channakeshava, Aradhya, R.S., Sashidhar, R.B., Subramanyam, C. Influence of extremely low frequency magnetic fields on Ca<sup>2+</sup> signaling and NMDA receptor functions in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2007;413:145-149.
- Marles, R.J., Farnsworth, N.R. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 1995;2:137-189.
- Martins, D., English, A.M. Catalase activity is stimulated by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in rich culture medium and is required for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> resistance and adaptation in yeast. *Redox Biol* 2014;2:308-313.
- Mausset-Bonnefont, A.L., Hirbec, H., Bonnefont, X., Privat, A., Vignon, J., De Seze, R. Acute exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields induces glial reactivity and biochemical modifications in the rat brain. *Neurobiol Dis* 2004; 17:445-454.
- Mausset, A.L., De Seze, R., Montpeyroux, F., Privat, A. Effects of radiofrequency exposure on the GABAergic system in the rat cerebellum: clues from semi-quantitative immunohistochemistry. *Brain Res* 2001;912:33-46.
- Mayhew, T.M., Gundersen, H.J. 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* 1996;188:1-15.
- Mcewen, B.S. The plasticity of the hippocampus is the reason for its vulnerability. *Semin. Neurosci* 1994;6:239-246.
- Mchugh, T.J., Jones, M.W., Quinn, J.J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J.K., Lowell, B.B., Faselow, M.S., Wilson, M.A., Tonegawa, S. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* 2007;317:94-99.
- Mckay, R. Stem Cells In The Central Nervous System. *Science* 1997;276:66-71.
- Merola, P., Marino, C., Lovisolo, G. A., Pinto, R., Laconi, C., Negroni, A. Proliferation and apoptosis in a neuroblastoma cell line exposed to 900 MHz modulated radiofrequency field. *Bioelectromagnetics* 2006;27:164-171.
- Ming, G.L., Song, H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:223-250.
- Molnar, E. Long-term potentiation in cultured hippocampal neurons. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22:506-513.

- Morgado-Bernal, I. Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. *Neuroscience* 2011;176:12-19.
- Motaghinejad, M., Motevalian, M., Fatima, S., Hashemi, H., Gholami, M. Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomed Pharmacother* 2017;87:721-740.
- Moulder, J.E. Power-frequency fields and cancer. *Crit Rev Biomed Eng* 1998;26:1-116.
- Mouritzen, D. The density of neurons in the human hippocampus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1979;5:249-264.
- Mun, S.H., Joung, D.K., Kim, Y.S., Kang, O.H., Kim, S.B., Seo, Y.S., Kim, Y.C., Lee, D.S., Shin, D.W., Kweon, K.T., Kwon, D.Y. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine* 2013;20:714-718.
- Mythri, R.B., Bharath, M.M. Curcumin: a potential neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 2012;18:91-99.
- Nagayach, A., Patro, N., Patro, I. Experimentally induced diabetes causes glial activation, glutamate toxicity and cellular damage leading to changes in motor function. *Front Cell Neurosci* 2014;8:355-359.
- Nawar WF. Lipids. In: Fennema O, editor. *Food chemistry*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc 1996;225-320.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Huijzen, C.V. *The human central nervous system : a synopsis and atlas*, Berlin ; New York, Springer-Verlag 1981.
- Nittby, H., Brun, A., Eberhardt, J., Malmgren, L., Persson, B.R., Salford, L.G. Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology* 2009;16:103-112.
- Nittby, H., Grafstrom, G., Eberhardt, J.L., Malmgren, L., Brun, A., Persson, B.R., Salford, L.G. Radiofrequency and extremely low-frequency electromagnetic field effects on the blood-brain barrier. *Electromagn Biol Med* 2008;27:103-126.
- Nwankwo, J.O., Tahnteng, J.G., Emerole, G.O. Inhibition of aflatoxin B1 genotoxicity in human liver-derived HepG2 cells by kolaviron biflavonoids and molecular mechanisms of action. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:351-361.
- Odaci, E., Bas, O. Kaplan, S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. *Brain Res* 2008;1238:224-229.

- Odacı, E., İkinci, A., Yıldırım, M., Kaya, H., Akça, M., Hancı, H., Sönmez, O.F., Aslan, A., Okuyan, M., Bas, O. The effects of 900 megahertz electromagnetic field applied in the prenatal period on spinal cord morphology and motor behavior in female rat pups. *NeuroQuantology* 2013a;11:573–581.
- Odeigah, P.G., Taiwo, I.O., Akomolafe, E.O., Durojaiye, O.O. Hypoglycemic action of medicinal plants with tolbutamide in the Albino rats. *Diabetes Int* 1999;9:71-73.
- Oikawa, H., Sasaki, M., Tamakawa, Y., Kamei, A. The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology* 2001;43:205-210.
- Okwu, D. Phytochemical, Vitamins and Mineral contents of two Nigerian medicinal plants. *Int J Mol Med Adv Sci* 2005;1:375-381.
- Olaleye, S.B., Farombi, E.O., Adewoye, E.A., Owoyele, V.B., Onuasanwo, S.A. Analgesic and anti inflammatory effect of kolaviron (A G. kola seed extract). *Afr. J. Biomed. Sci* 2000;3:171-174.
- Olbrich, H.G., Braak, H. Ratio of pyramidal cells versus non-pyramidal cells in sector CA1 of the human Ammon's horn. *Anat Embryol (Berl)* 1985;173:105-110.
- Oloyede, O., Afolabi, A. Antioxidant potential of *Garcinia kola* (leaf). *Int J Acad Res* 2012;2:49-54.
- Osawa, T. Nephroprotective and hepatoprotective effects of curcuminoids. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:407-423.
- Ozmen, I., Naziroglu, M., Alici, H.A., Sahin, F., Cengiz, M., Eren, I. Spinal morphine administration reduces the fatty acid contents in spinal cord and brain by increasing oxidative stress. *Neurochem Res* 2007;32:19-25.
- Panagopoulos, D.J., Chavdoula, E.D., Nezis, I.P., Margaritis, L.H. Cell death induced by GSM 900-MHz and DCS 1800-MHz mobile telephony radiation. *Mutat Res* 2007;626:69-78.
- Papez, J. A proposed mechanism of emotion. 1937. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1937;38:725–743.
- Parent, A. The limbic system. In: Parent, A. Carpenter, M. (eds.) *Carpenter's Human Neuroanatomy*. Philadelphia: Williams Wilkins 1996.
- Parent, A., Carpenter, M.B. *Carpenter's human neuroanatomy.*, United States, Baltimore : Williams Wilkins 1996.
- Patil, T.N., Srinivasan, M. Hypocholesteremic effect of curcumin in induced hypercholesteremic rats. *Indian J Exp Biol* 1971;9:167-169.

- Paxinos, G., Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates, Amsterdam ; Boston ; Academic Press/Elsevier 2007.
- Peltola, V., Huhtaniemi, I., Ahotupa, M. Antioxidant enzyme activity in the maturing rat testis. *J Androl* 1992;13:450-455.
- Poljak, D. *Electromagnetic Fields: Environmental Exposure*. Elsevier 2011;259-268.
- Ragbetli, M.C., Aydinlioglu, A., Koyun, N., Ragbetli, C., Karayel, M. Effect of prenatal exposure to mobile phone on pyramidal cell numbers in the mouse hippocampus: a stereological study. *Int J Neurosci* 2009;119:1031-1041.
- Rahman, I., Biswas, S.K., Kirkham, P.A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol* 2006;72:1439-1452.
- Rajakrishnan, V., Viswanathan, P., Rajasekharan, K.N., Menon, V.P. Neuroprotective role of curcumin from curcuma longa on ethanol-induced brain damage. *Phytother Res* 1999;13:571-574.
- Rajakumar, D.V., Rao, M.N. Antioxidant properties of dehydrozingerone and curcumin in rat brain homogenates. *Mol Cell Biochem* 1994;140:73-79.
- Rajmohan, V., Mohandas, E. The limbic system. *Indian J Psychiatry* 2007;49:132-139.
- Ralebona N, Sewani-Rusike CR, Nkeh-Chungag BN. Effects of ethanolic extract of *Garcinia kola* on sexual behaviour and sperm parameters in male Wistar rats *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 6:1077-1082.
- Randall, R.C., Phillips, G.O., Williams, P.A. Fractionation and characterization of gum from *Acacia senegal*. *Food Hydrocolloids* 1989;3:65-75.
- Rao, C.V., Rivenson, A., Simi, B., Reddy, B.S. Chemoprevention of colon cancer by dietary curcumin. *Ann N Y Acad Sci* 1995;768:201-214.
- Reddle, J.M. History as a tool to identify new old drugs. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. In *Flavonoids in Cell Function* 2002;505:89-94.
- Rehman, K., Wingertzahn, M.A., Harper, R.G., Wapnir, R.A. Proabsorptive action of gum arabic: regulation of nitric oxide metabolism in the basolateral potassium channel of the small intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:529-533.
- Repacholi, M.H. Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics* 1998;19:1-19.
- Reyes-Fermin, L.M., Gonzalez-Reyes, S., Tarco-Alvarez, N.G., Hernandez-Nava, M., Orozco-Ibarra, M., Pedraza-Chaverri, J. Neuroprotective effect of alpha-mangostin and curcumin against iodoacetate-induced cell death. *Nutr Neurosci* 2012;15:34-41.



- Rodier, P.M. Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implications. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:525-545.
- Rollwitz, J., Lupke, M., Simko, M. Fifty-hertz magnetic fields induce free radical formation in mouse bone marrow-derived promonocytes and macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2004;1674:231-238.
- Sadler, T.W. *Langman's medical embryology.*, United States, Philadelphia : Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins 2010.
- Sahin, A., Aslan, A., Bas, O., Ikinici, A., Ozyilmaz, C., Fikret Sonmez, O., Colakoglu, S., Odaci, E. Deleterious impacts of a 900-MHz electromagnetic field on hippocampal pyramidal neurons of 8-week-old Sprague Dawley male rats. *Brain Res* 2015;1624:232-238.
- Sahu, P.K. Design, structure activity relationship, cytotoxicity and evaluation of antioxidant activity of curcumin derivatives/analogues. *Eur J Med Chem* 2016; 121:510-516.
- Saikhedkar, N., Bhatnagar, M., Jain, A., Sukhwai, P., Sharma, C., Jaiswal, N. Effects of mobile phone radiation (900 MHz radiofrequency) on structure and functions of rat brain. *Neurol Res* 2014;36:1072-1079.
- Saito, K., Kimura, K., Minematsu, K., Shiraishi, A., Nakajima, M. Transient global amnesia associated with an acute infarction in the retrosplenium of the corpus callosum. *J Neurol Sci* 2003;210:95-97.
- Sakatani, S., Okada, Y.C., Hirota, A. quantitative evaluation of dominant membrane potential in generation of magnetic field using a pyramidal cell model at hippocampus CA3. *Neurocomputing* 2002;44:153-160.
- Salford, L.G., Brun, A.E., Eberhardt, J.L., Malmgren, L., Persson, B.R. Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environ Health Perspect* 2003;111:881.
- Sandstrom, M., Wilen, J., Oftedal, G., Hansson Mild, K. Mobile phone use and subjective symptoms. Comparison of symptoms experienced by users of analogue and digital mobile phones. *Occup Med (Lond)* 2001;51:25-35.
- Scapagnini, G., Colombrita, C., Amadio, M., D'agata, V., Arcelli, E., Sapienza, M., Quattrone, A., Calabrese, V. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:395-403.
- Sandur, S.K., Pandey, M.K., Sung, B., Ahn, K.S., Murakami, A., Sethi, G., Limtrakul, P., Badmaev, V., Aggarwal, B.B. Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis* 2007;28:1765-1773.

- Schaffer, K. Beitrag zur Histologie der Ammons horn formation. Springer 1892;39:611-632.
- Scoville, W.B., Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11-21.
- Shah, A., Jhavar, S.S., Goel, A. Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J Clin Neurosci* 2012;19:289-298.
- Shankar, S., Srivastava, R.K. Bax and Bak genes are essential for maximum apoptotic response by curcumin, a polyphenolic compound and cancer chemopreventive agent derived from turmeric, *Curcuma longa*. *Carcinogenesis* 2007;28:1277-1286.
- Sharma, S., Zhuang, Y., Ying, Z., Wu, A., Gomez-Pinilla, F. Dietary curcumin supplementation counteracts reduction in levels of molecules involved in energy homeostasis after brain trauma. *Neuroscience* 2009;161:1037-1044.
- Sharma C, Suhalka P, Sukhwal P, Jaiswal N, Bhatnagar M. Curcumin attenuates neurotoxicity induced by fluoride: an in vivo evidence. *Pharmacognosy magazine*. 2014;10:61-65.
- Shishodia, S., Sethi, G., Aggarwal, B.B. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1056:206-217.
- Singleton VL, Rossi JA. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *Am J Enol Vitic* 1965;16:144-158.
- Snyder, J.S., Kee, N., Wojtowicz, J.M. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol* 2001;85:2423-2431.
- Soderqvist, F., Carlberg, M., Hardell, L. Use of wireless telephones and self-reported health symptoms: a population-based study among Swedish adolescents aged 15-19 years. *Environ Health* 2008;7:18-22.
- Soetikno, V., Sari, F.R., Sukumaran, V., Lakshmanan, A.P., Mito, S., Harima, M., Thandavarayan, R.A., Suzuki, K., Nagata, M., Takagi, R., Watanabe, K. Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats: possible involvement of PKC-MAPK signaling pathway. *Eur J Pharm Sci* 2012;47:604-614.
- Soderqvist, F., Hardell, L., Carlberg, M., Hansson Mild, K. Ownership and use of wireless telephones: a population-based study of Swedish children aged 7-14 years. *BMC Public Health* 2007;7:105-110.

- Sonmez, O.F., Odaci, E., Bas, O., Kaplan, S. Purkinje cell number decreases in the adult female rat cerebellum following exposure to 900 MHz electromagnetic field. *Brain Res* 2010;1356:95-101.
- Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Bostrom, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., Possnert, G., Mash, D.C., Druid, H., Frisen, J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153:1219-1227.
- Stella, F., Cerasti, E., Si, B., Jezek, K., Treves, A. Self-organization of multiple spatial and context memories in the hippocampus. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1609-1625.
- Stephan, H., Manolescu, J. Comparative investigations on hippocampus in insectivores and primates. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1980;94:1025-1050.
- Steward, O. Topographic organization of the projections from the entorhinal area to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol* 1976;167:285-214.
- Suh, H.W., Kang, S., Kwon, K.S. Curcumin attenuates glutamate-induced HT22 cell death by suppressing MAP kinase signaling. *Mol Cell Biochem* 2007;298:187-194.
- Suliman, S.M., Hamdouk, M.I. Elfaki, M.B.G. A. fiber as a supplement to low protein diet in chronic renal failure patients. In: Sudan Association of Physicians, 17th Conference. Friendship Hall, Khartoum, Sudan, 21–23 March 2000.
- Sumanont, Y., Murakami, Y., Tohda, M., Vajragupta, O., Watanabe, H., Matsumoto, K. Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin. *Life Sci* 2006;78:1884-1891.
- Swanson, L.W. The hippocampus new anatomical insights. *Trends in Neurosciences* 1979;2:9-12.
- Szmigielski, S. Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation. *Sci Total Environ* 1996;180:9-17.
- Temple, S. The development of neural stem cells. *Nature* 2001;414:112-117.
- Terashima, K., Takaya, Y., Niwa, M. Powerful antioxidative agents based on garcinoic acid from *Garcinia kola*. *Bioorg Med Chem* 2002;10:1619-1625.
- Thiyagarajan, M., Sharma, S.S. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004; 74:969-985.

- Tien, R.D., Felsberg, G.J., Crain, B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1309-1313.
- Topal, Z., Hanci, H., Mercantepe, T., Erol, H.S., Keles, O.N., Kaya, H., Mungan, S., Odaci, E. The effects of prenatal long-duration exposure to 900-MHz electromagnetic field on the 21-day-old newborn male rat liver. *Turk J Med Sci* 2015;45:291-297.
- Toyoda, H., Li, X.Y., Wu, L.J., Zhao, M.G., Descalzi, G., Chen, T., Koga, K., Zhuo, M. Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear. *Neural Plast* 2011;1-9.
- Tural, S., Koca, I. Physico-chemical and antioxidant properties of cornelian cherry fruits (*Cornus mas* L.) grown in Turkey. *Sci. Hortic* 2008;116:362-366.
- Ueki, M., Ueno, M., Morishita, J., Maekawa, N. Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in mice. *J Biosci Bioeng* 2013;115:547-551.
- Ukeda, H., Kawana, D., Maeda, S., Sawamura, M. Spectrophotometric Assay for Superoxide Dismutase Based on the Reduction of Highly Water-soluble Tetrazolium Salts by Xanthine-Xanthine Oxidase. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999;63:485-488.
- Vas, C.J., Pinto, C., Panikker, D., Noronha, S., Deshpande, N., Kulkarni, L., Sachdeva, S. Prevalence of dementia in an urban Indian population. *Int Psychogeriatr* 2001;13:439-450.
- Vecchio, F., Babiloni, C., Ferreri, F., Buffo, P., Cibelli, G., Curcio, G., Van Dijkman, S., Melgari, J.M., Giambattistelli, F., Rossini, P.M. Mobile phone emission modulates inter-hemispheric functional coupling of EEG alpha rhythms in elderly compared to young subjects. *Clin Neurophysiol* 2010;121:163-171.
- Verbeken, D., Dierckx, S., Dewettinck, K. Exudate gums: occurrence, production, and applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 2003;63:10–21.
- Vida, I., Frotscher, M. A hippocampal interneuron associated with the mossy fiber system. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:1275-1280.
- Viggiano, A., Viggiano, D., Viggiano, A., De Luca, B. Quantitative histochemical assay for superoxide dismutase in rat brain. *J Histochem Cytochem* 2003;51:865-871.
- Volkow, N.D., Tomasi, D., Wang, G.J., Vaska, P., Fowler, J.S., Telang, F., Alexoff, D., Logan, J., Wong, C. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA* 2011;305:808-813.

- Wang, C., Murugadoss, V., Kong, J., He, Z., Mai, X., Shao, Q., Chen, Y., Guo, L., Liu, C., Angaiah, S. Overview of carbon nanostructures and nanocomposites for electromagnetic wave shielding. *Carbon* 2018;140:696-633.
- Wang, H.M., Zhao, Y.X., Zhang, S., Liu, G.D., Kang, W.Y., Tang, H.D., Ding, J.Q., Chen, S.D. PPARgamma agonist curcumin reduces the amyloid-beta-stimulated inflammatory responses in primary astrocytes. *J Alzheimers Dis* 2010;20:1189-1199.
- Wang, M.E., Chen, Y.C., Chen, I.S., Hsieh, S.C., Chen, S.S., Chiu, C.H. Curcumin protects against thioacetamide-induced hepatic fibrosis by attenuating the inflammatory response and inducing apoptosis of damaged hepatocytes. *J Nutr Biochem* 2012;23:1352-1366.
- Warille AA, Onger ME, Turkmen AP, Deniz OG, Altun G, Yurt KK, Altunkaynak BZ, Kaplan S. Controversies on electromagnetic field exposure and the nervous systems of children. *Histol Histopathol.* 2016;31:461-468.
- Who Electromagnetic Fields and Public Health. Geneva: World Health Organization, Fact Sheet No. 193; 2000.
- Who Electromagnetic fields and public health: mobile phones. Fact sheet N°193. World Health Organisation -cited 29 May 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/en/>.
- Williams, P.A., Phillips, G.O. Gum arabic. In: Phillips, Williams, P.A. (Eds.), *Handbook of Hydrocolloids*. CRC Press, Boca Raton, FL 2000;155-168.
- Williams, P., Warwick, R. *Gray's Anatomy*, New York, Churchill Livingstone 1980.
- Wu, A., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp Neurol* 2006;197:309-317.
- Yang, F., Lim, G. P., Begum, A.N., Ubeda, O.J., Simmons, M.R., Ambegaokar, S.S., Chen, P.P., Kayed, R., Glabe, C.G., Frautschy, S.A., Cole, G.M. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 2005;280:5892-5901.
- Yang, S., Xia, C., Li, S., Du, L., Zhang, L., Hu, Y. Mitochondrial dysfunction driven by the LRRK2-mediated pathway is associated with loss of Purkinje cells and motor coordination deficits in diabetic rat model. *Cell Death Dis* 2014;5:e1217.
- Yang, X., Thomas, D.P., Zhang, X., Culver, B.W., Alexander, B.M., Murdoch, W.J., Rao, M.N., Tulis, D.A., Ren, J., Sreejayan, N. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:85-90.

Zambonin, L., Caliceti, C., Vieceli Dalla Sega, F., Fiorentini, D., Hrelia, S., Landi, L., Prata, C. Dietary phenolic acids act as effective antioxidants in membrane models and in cultured cells, exhibiting proapoptotic effects in leukaemia cells. *Oxid Med Cell Longev* 2012

Zhao, C., Deng, W., Gage, F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008;132:645-660.

Zuo, H., Lin, T., Wang, D., Peng, R., Wang, S., Gao, Y., Xu, X., Li, Y., Wang, S., Zhao, L., Wang, L., Zhou, H. Neural cell apoptosis induced by microwave exposure through mitochondria-dependent caspase-3 pathway. *Int J Med Sci* 2014;11:426-435.



## EKLER

### Hayvan Etik Onay Belgesi



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -122  
Konu : Araştırma Projeniz hk.

24/02/2016

**Prof. Dr. Süleyman KAPLAN**  
OMU Veteriner Tıp.Fak. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

2016/17 numaralı **Possible Effects of Gum arabic, Curcumin, and Garcinia kola on Rat Hippocampus after Electromagnetic Field Exposure: A Stereological and Histological Study in a Rat Model** konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.02.2016 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırmacılara ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

**Prof. Dr. Keremettin AYDIN**  
HADYEK Başkanı

## **ÖZGEÇMİŞ**

**Ad-Soyad:** Abdalla Ahmed Eldaw ELAMIN

**Doğum Yeri:** Al kamline-Gezira

**Doğum Tarihi:** 24/08/1979

**Medeni Hali:** Bekar

**Uyruk:** Sudan

### **Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):**

**Lisans:** İnsan Anatomisi-Omdurman İslamik Üniversitesi-Temel Tıp Bilimleri  
Fakültesi 2000-2005 Hartum, Sudan

**Yüksek Lisans:** İnsan Anatomisi- El Cezire Üniversitesi- Tıp Fakültesi- - Lisansüstü  
Çalışma ve Bilimsel Araştırma Fakültesi 2009-2011, Wad Madani, Sudan

**Doktora:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Tıp Fakültesi- Histoloji ve Embriyoloji  
Anabilim Dalı 2013-2019, Samsun- Türkiye

**E-mail:** abdallakasambr@gmail.com