



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**ELEKTROMANYETİK ALANA MARUZ KALAN SIÇANLARDA
KAFFEİNİN NÖRON SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nimet Burcu DENİZ

**Samsun
Kasım-2016**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**ELEKTROMANYETİK ALANA MARUZ KALAN SIÇANLARDA
KAFFEİNİN NÖRON SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nimet Burcu DENİZ

Danışman

Doç. Dr. Aydın HİM

**Samsun
Kasım-2016**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nimet Burcu DENİZ tarafından Doç. Dr. Aydın HİM Danışmanlığında hazırlanan Elektromanyetik alana maruz kalan sıçanlarda kafeinin nöron sağkalımı üzerine etkilerinin stereolojik yöntemlerle belirlenmesi başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından /..... /..... tarihinde yapılan sınav ile Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Prof. Dr. Ahmet UZUN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

‘Elektromanyetik alana maruz kalan sıçanlarda kafeinin nöron sağkalımı üzerine etkilerinin stereolojik yöntemlerle belirlenmesi’ adlı tezin hazırlanmasında bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Aydın HİM’e çok teşekkür ederim.

Ayrıca tez dönemi çalışmalarım boyunca Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji bölümünün kapılarını sonuna kadar açan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. B. Zühal ALTUNKAYNAK’a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER’e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Aysin Pınar TÜRKMEN’e teşekkürlerimi sunarım.

Beni her durumda bilgileriyle yönlendiren, yardımlarını esirgemeyen ve bir çok dost kazanmama sebep olan Histoloji ve Embriyoloji Bölümündeki arkadaşlarımdan, Araş. Gör. Gamze ALTUN’a, Araş. Gör. Erkan ERENER’e, Araş. Gör. Adem KOCAMAN’a, Araş. Gör. Burcu DELİBAŞ’a, Araş. Gör. Ömür Gülsüm DENİZ’e, Araş. Gör. Kıymet Kübra YURT’a, Araş. Gör. Sümeyye GÜMÜŞ’e, Doktora Öğrencisi Elfide Gizem KIVRAK’a, Doktora Öğrencisi Işınsu AYDIN’a, Yüksek Lisans Öğrencisi Arife Ahsen KAPLAN’a, Histoloji Embriyoloji bölümü personellerinden Selahattin ve Hüseyin Abi’ye teşekkür ederim.

Yetişmemde emeğini, sevgisini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, bana her konuda destek olan sevgili annem Sevil DENİZ’e sevgili babam Murat DENİZ’e, canım kardeşim Tuğçe DENİZ’e, lisans dönemimden bu yana hep benim yanımda olan bu zamana kadar omuz omuza geldiğimiz canım dostum Aynur ASAL’a ve Yüksek Lisansım boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen her koşulda yanımda olan canım arkadaşım Gülçin GÜNYILDIZ’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması 214S642 numaralı TÜBİTAK proje desteği ile yapılmıştır.

ÖZET

ELEKTROMANYETİK ALANA MARUZ KALAN SIÇANLARDA KAFEİNİN NÖRON SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİLERİNİN STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Amaç: Yapılan çok sayıda çalışma cep telefonlarının neden olduğu elektromanyetik alanın beynin bazı bölgelerinde nöron sayılarında azalmaya yol açtığını göstermiştir. Ayrıca kafeinin sinir hücreleri üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada elektromanyetik alana (EMA) maruz kalan canlılarda oluşabilecek olası nöron hasarını önlemede kafeinin olumlu veya olumsuz bir etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada her bir grupta 6 adet sıçandan oluşan 5 grup bulunmaktadır. Çalışma gruplarından olan EMA, EMA+Kafein grupları 28 gün süresince günde 60 dakika 900 MHz EMA'ya maruz bırakıldılar. Kafein grubuna ait sıçanlar 28 gün boyunca içme suyu olarak çeşme suyu yerine 1mg/L kafeinli su ile beslendiler. Sham grubunda bulunan sıçanlar 28 gün boyunca özel elektromanyetik alan düzeneğine konuldu fakat elektromanyetik alana maruz bırakılmadılar. Kontrol grubuna ait sıçanlara ise hiçbir işlem uygulanmadı. 28 gün sonucunda sıçanlar kardiyak perfüzyon işlemine tabi tutularak beyin ve beyincik dokuları histolojik işlemler için çıkarıldı. Hipokampus ve beyincik nöron sayılarına olan etkileri stereolojik yöntemler kullanılarak incelendi.

Bulgular: EMA uygulaması beyincik Purkinje nöron sayıları ile hipokampus piramidal nöron sayılarında anlamlı bir azalmaya neden oldu. EMA uygulaması ile birlikte kafein verilen grupta ise hem hipokampüste hem de beyincikte gözlenen nöron sayısındaki azalmanın engellendiği görüldü.

Sonuç: Elde edilen bulgular kafeinin sıçanlarda elektromanyetik alana maruziyet sonucu beyincik ve hipokampüste oluşabilecek nöronal hasarı azaltıcı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak kafeinin elektromanyetik alanın neden olduğu nöron hasarındaki koruyucu etkisinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik yapılacak yeni çalışmalar, elektromanyetik alanın biyolojik etkilerinin de daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: Elektromanyetik alan, sıçan, purkinje hücresi, piramidal nöron, stereoloji

Nimet Burcu DENİZ, Yüksek Lisans Tezi,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, Kasım-2016

ABSTRACT

THE DETERMINATION OF CAFFEINE EFFECTS ON NEURONAL SURVIVAL OF RATS EXPOSED TO ELECTROMAGNETIC FIELD: A STEREOLOGICAL STUDY

Aim: Several studies showed that electromagnetic field emitted by cell phones causes a decrease in the neuron number in some areas of brain. Also, the protective effect of caffeine on the neuron cells was indicated by many studies. In this study, the protective effect of caffeine on the neuron loss in the animals exposed to electromagnetic field (EMF) was investigated.

Material and method: This study, included 5 groups each with 6 rats. The animals in EMF and EMF + caffeine groups were exposed to 900 MHz EMF for 60 minutes per day, for 28 days. The rats of the caffeine group were fed with water containing 1 mg/L caffeine instead of tap water. The rats of the sham group were placed in the electromagnetic field device but were not exposed to electromagnetic field. The rats of the control group were not subjected to any process. At the end of 28 days, after undergoing cardiac perfusion, the brain and cerebellar tissues of the rats were removed for histological processes. The effects of caffeine on the neuron numbers in hippocampus and brain were investigated with stereological methods.

Results: The results showed that there was a significant reduction in the number of Purkinje neurons of the cerebellum and pyramidal neurons of the hippocampus in the EMF group. In the EMF + caffeine group, caffeine prevented the decrease in the neuron number in both hippocampus and cerebellum.

Conclusion: The results show that caffeine can reduce neuronal loss in the cerebellum and hippocampus in rats exposed to electromagnetic field. These findings should be followed by further researches focusing on the illumination of the mechanisms of the protective effect of caffeine in neuron loss caused by electromagnetic fields, will contribute to the better understanding of the biological effects of electromagnetic field.

Keywords: Electromagnetic field, rat, purkinje cell, pyramidal neuron, stereology

Nimet Burcu DENİZ, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, November-2016

SİMGELER VE KISALTMALAR

µm: Mikrometre

A1, A2A: Adenozin reseptörleri

B: Manyetik akı yoğunluğu

c: Işık hızı

C: Karbon

CA: Cornu ammonis

CA1: Cornu ammonis 1

CA2: Cornu ammonis 2

CA3: Cornu ammonis 3

cm: Santimetre

DG: Dentat Girus

DK: Değişim katsayısı

DNA: Deoksiribonükleik asit

EEG: Elektroensefalografi

EM: Elektromanyetik

EMA: Elektromanyetik Alan

f: Frekans

GSM: Mobil iletişim için küresel sistem

H: Manyetik alan şiddeti

Hz: Hertz

KBB: Kan beyin bariyeri

Kont: Kontrol grubu

m: Metre

MAO-B: Monoamin oksidaz-B

mg/ml: Miligram/mililitre

MHz: Megahertz

MS: Multiple sclerosis

mV/m: Milivolt/metre

nAChRs: Nikotinik asetilkolinerjik reseptörler

RF: Radyo frekans

ROS: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)

SAR: Specific Absorption Rate (Özgül soğurma Hızı)

SRÖ: Sistematik rasgele örnekleme

SS: Standart sapma

T: Tesla

UV: Ultraviole

v: Dalganın ortalama hızı

W/kg: Watt/kilogram

W: Watt

λ: Dalga boyu

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
İÇİNDEKİLER	IX
1. GİRİŞ	1
2.1. Elektromanyetik alan ve özellikleri	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Elektrik alan	3
2.1.3. Manyetik alan.....	4
2.1.4. Elektromanyetik alan	5
2.1.5. Elektromanyetik spektrum	6
2.2. Elektromanyetik alanın organizma üzerine etkileri	8
2.3. Kafein	10
2.3.2. Kafeinin biyolojik etkileri	13
2.4. Hipokampus	17
2.4.1. Hipokampusün embriyolojik gelişimi.....	17
2.4.2. Anatomik özellikler	17
2.4.3. Hipokampal yollar	20
2.4.4. Hipokampusün fizyolojisi ve işlevleri	21
2.4.5. Hipokampus lezyonları	23
2.5. Serebellum	25
2.5.1. Serebellum embriyolojisi.....	25
2.5.2. Serebellum anatomisi	25
2.5.3. Serebellum histolojisi.....	27
2.5.4. Serebellum bağlantıları	28
2.5.5. Serebellum işlevleri:	29
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Deney Hayvanları	30
3.2. Deney Grupların Oluşturulması.....	30
3.3. Deney Düzenegi	32
3.4. Histolojik İşlemler	34
3.4.1. Perfüzyon	34

3.4.2. Rutin Histolojik Doku Takibi	36
3.4.3. Kesit Alma İşlemi	38
3.4.4. Kresil viyolet ile Boyama	39
3.5. Stereolojik Analizler.....	41
3.6. İstatistiksel değerlendirme	42
4. BULGULAR	43
4.1. Grupların hipokampüsteki piramidal hücre sayısının karşılaştırılması	44
4.2. Grupların beyincikteki Purkinje hücresi sayısının karşılaştırılması	46
5. TARTIŞMA	49
5.1 ELEKTROMANYETİK ALANIN HİPOKAMPÜS VE BEYİNCİK NÖRON SAYISINA ETKİSİ	49
5.2. Kafeinin nöron koruyucu etkisi	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	54



1. GİRİŞ

Elektromanyetik alanı oluşturan kaynaklar arasında radarlar, mobil telefonlar, radyo ve televizyon vericileri, tıbbi ve endüstriyel uygulamalarda kullanılan çeşitli aletler, yüksek gerilim hatları, mikrodalga fırınlar, elektrikli ev aletleri bulunmaktadır (Şeker S., Çerezci O., 2000). Son dönemlerde elektromanyetik alanın insan sağlığına zararlı etkilerinin var olup olmadığı birçok araştırmanın konusu olmuştur. Baz istasyonları ve cep telefonlarından yayılan radyofrekans dalgalarının zaman geçtikçe etkilediği kitle sayısı artmaktadır. Özellikle günümüzde insanlığa yararlı hizmetler sağlayan cep telefonlarının bir çok zararlı etkilerinin de bulunduğu düşünülmektedir (Canseven ve ark., 1999; Yasser ve ark., 2001; Hossmann ve ark., 2003). Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde iletişim amaçlı kullanılan cep telefonlarının artmasına bağlı olarak cep telefonu kullanım alanlarını genişletmek için yerleşim yerlerine yakın mesafelere baz istasyonları kurulmakta. Bu baz istasyonlarının yaydığı elektromanyetik alanın, canlı dokuları ve bu dokuların fizyolojileri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Çalışma sonuçlarında cep telefonunun yaydığı elektromanyetik alanın önemli sağlık sorunlarına yol açabileceği belirtilmektedir (Elmas ve ark., 2005).

Elektromanyetik alanın, biyolojik sistemler ve insanlar üzerinde; fiziksel ve nöral asteni (halsizlik), uyku bozuklukları, baş ağrısı, miyalji (kas ağrısı), ekstremitelerin dizestezi (deri ve mukozaya yönelik uyarıları hissetme yeteneğinde azalma) gibi olumsuz etkileri, yapılan çok sayıda deneysel çalışma ile kanıtlanmıştır (Selmaoui ve ark., 1997; De Seze ve ark., 1998; Cox, 2003). Benzer şekilde, yüksek frekanslı elektromanyetik alanın daha çok endokrin ve sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Michaelson, 1983; Lu, Lebda ve diğerleri, 1985; Lai, 1992). Aynı zamanda elektromanyetik dalgalar kandaki zararlı proteinlerin ve toksinlerin beyne girmesini engelleyen savunma mekanizmasının devre dışı bırakılmasına sebep olurlar (Tutev; 2002).

Düşük frekanslı cep telefonlarının kullanımında bile sinir sistemi aktivitesinin önemli derecede değiştiği, sinaptik plastisitede, nörotransmitter salınımında ve sinir hücresinin yaşam döngüsünde önemli değişiklikler olduğu, işitme, algılama, denge, öğrenme ve hafıza gibi önemli işlevlerde fonksiyonel değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (Manikonda ve diğerleri, 2007). Elektromanyetik alan ile ilgili yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarda özellikle cep telefonlarının uzun süre kullanımına bağlı olarak öğrenme, bellek, uyku, üreme işlevlerinde bozukluk, tümör oluşumu ve nöron hasarına sebep olduğunu gösteren bulgular sunulmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda cep telefonundan yayılan dalga seviyesi

eşğinde 900 MHz elektromanyetik alan etkisinde bırakılan ratların beyinlerinin korteksinde ve hipokampusunda nöronal defekt ve toplam piramidal hücre sayılarında kontrol ve sham gruplarına nazaran azalma gözlenmiştir (Bas vd., 2009). Odacı vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada ise ratların dentat gyruslarında prenatal dönemde elektromanyetik alan maruziyetinden dolayı granül hücrelerinde sayısal azalmanın olduğu stereolojik yöntemlerle gösterilmiştir.

Elektromanyetik alanın sinir sistemi hastalıkları ve beyin fonksiyonları üzerinde de önemli etkilerini ortaya koyan araştırmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda 900 MHz elektromanyetik alan maruziyetinin beyincikte Purkinje hücresi sayısını azalttığı saptanmıştır (Sönmez ve ark., 2010). 900 MHz EMA maruziyetinin yol açtığı nöronal hasar sonucu korteks, beyincik, hipokampus ve bazal gangliyonların zarar gördüğü yapılan bir çok çalışmada kanıtlanmıştır (Maskey ve ark., 2010b).

Pürin alkaloidlerden olan ve günümüz hayatında insanların düzenli şekilde tükettiği içeceklerden kahve, çay, guarana ve az miktarda kakao içinde bulunan kafeinin beyine giden ve beyinden gelen sinyallerin hızlanmasına bağlı olarak kişinin daha enerjik, uyanık ve konsantre olmasını sağlayan bir uyarıcı olduğu ifade edilmektedir. Aşırı miktarlarda tüketildiğinde kişide uyku bozukluğu, asabiyet, endişe ve kaygı gibi rahatsızlık verici durumlara neden olabilir (Fredholm ve diğerleri, 1999; Kolaylı, Ocak ve diğerleri, 2004).

Merkezi sinir sisteminde psikotropik etki göstermesi, solunum sisteminde bronkodilatasyona sebep olması, kalp hızını artırıcı (pozitif inotropik) etkisi, lokomotor aktiviteyi artırması ve hafif diüretik etkisinin bulunması kafeinin en belirgin farmakolojik özelliklerindedir (Fredholm, Battig ve diğerleri, 1999; Nehlig ve Boyet, 2000; Sakamoto ve diğerleri, 2001). Bu gibi etkilerinden dolayı günümüzde medikal tedavilerde ilaç olarak yer almaktadır (Devasagayam ve ark., 1996).

Kafeinin sinir sistemi üzerine etkileri birçok çalışmada ortaya konmuştur. Alınan kafeinin vücuttan atılmasının uzun zamanda gerçekleşmesi kafeinin etki alanını da genişletir. Kafeinin hipertansiyon, arterioskleroz ve kanser oluşumu yönündeki etkilerine nazaran nikotinik asetilkolinergik reseptörler (nAChRs) ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) ve / veya adenosin A2A reseptörlerine bağımlı nöroprotektif etkilerinin olduğu bilinmektedir (Xie vd., 2007). Singh vd. (2010), yapmış olduğu çalışmada ise kafein varlığında MPTP uygulanan deneklerde mikroarray uygulanması neticesinde bir takım genlerin transkripsiyonunda artış gözlemlenmiştir ve bu durumun yalnız MPTP uygulandığı durumlarda hücre enerji metabolizmasını düşürücü etkisinin azaltarak kafeinin nöroprotektif etki gösterdiğini ortaya

koymuşlardır. Bir başka çalışmada ise intravenöz kafein uygulanmasının iskemiye bağlı beyin hasarına karşı nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Strong vd., 2000).

Günlük hayatta kafeinin psiko-stimulan olarak yaygın kullanımı ve neredeyse herkesin maruziyeti altında kaldığı elektromanyetik alan etkilerinin canlılar üzerindeki olası etkilerinin yeterince araştırılmış olmaması bilimsel literatürde ciddi bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır. Gohary vd. (2013), yaptıkları bir çalışmada kafein alımının beyin motor korteksinde elektromanyetik alanın neden olduğu EEG değişikliklerini azalttığını bildirmişlerdir.

Önerilen araştırma projesinin amacı, elektromanyetik alana maruz kalma sürecinde uygulanmış olan kafeinin elektromanyetik alanın neden olduğu hipokampus ve beyincik gibi yapılarda nöron kaybına olan etkilerini sıçanlarda stereolojik yöntemlerle incelenmesidir ve elde edilen veriler ışığında bilimsel literatürde bu kapsamda yetersiz olan bilgilerin güncellenmesini ve bu alanda yapılacak olan bilimsel çalışmalara rehberlik etmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Elektromanyetik alan ve özellikleri

2.1.1. Tanımlar

Frekans: Elektromanyetik dalgaların 1sn de yapmış oldukları salınım (titreşim) sayısıdır. Hertz (Hz) ile ölçülür (Kalkan ve Aslantürk, 2012).

Dalga uzunluğu: Bir titreşim (salınım) sırasında dalganın katetmiş olduğu yoldur. (λ) Birimi metre (m)' dir. Dalganın ortalama hızı ise (v) ile gösterilir (Ermol ve ark., 2008; Tiryakioğlu ve ark.,2005). Frekans arttıkça dalga uzunluğu kısalır ve elektromanyetik alanda yayılmış olan enerji de artar (Kalkan ve Aslantürk, 2012).

Periyot: İki dalga tepesi veya çukurunun belirli bir noktadan arka arkaya geçişi arasındaki süredir.

Anten: Işıma görevi yaparak, elektrik sinyallerini (voltaj ve akım) EM dalgalara ya da EM dalgaları elektrik sinyallerine dönüştürmek için kullanılan araçtır (Bayrakçı, 2000).

2.1.2. Elektrik alan

Elektrik alan, birim yüke etki eden kuvvet olarak tanımlanır (Semerci, 2011). Elektrik alanları, durgun ya da hareketli elektrik yüklü parçacıklar tarafından oluşturulmaktadır (Ermol,

2008). Elektrik yükü, maddenin ana niteliklerinden biridir ve temel parçacıklardan kaynaklanır. Elektrik olgusunda rol oynayan temel ve en küçük taşıyıcı parçacık yükü, negatif yüke sahip olan elektrondur. Elektriksel olgular çok sayıda elektronun bir yerde birikmesiyle ya da bir yerden başka yere hareket etmesiyle ortaya çıkar. Elektrik olgusunda rol oynayan diğer parçacık yükü, pozitif yüklü protonudur. Uluslararası Birim Sistemine göre (Système International d'Unités, [SI]) yük birimi Coulomb (C)'dur. Bir iletkenin kesitinden birim zamanda geçen yük miktarına elektrik akımı denir yani elektrik yüklerinin bir noktadan başka bir noktaya hareket etmesidir (Ermol, 2008). Elektrik akımı birimi Amper'dir (1 Amper [A] = 1 C/s). Elektrik yüklerinin hareketleri Coulomb Yasası ile tanımlanır. Coulomb yasasına göre; aynı elektrik yüklü cisimler birbirini iter iken, zıt elektrik yüklü cisimler ise birbirini çekerler (Sağdılek, 2009). Elektrik alan oluşumu ortamdaki yüklerin varlığına bağlıdır (Elmas, 2007). Ve herhangi bir yükün ya da yüklerin dağılımının etrafında sürekli bir elektrik alan oluşmaktadır. Elektrik alanının birimi Newton/Coulomb (NC) dur (Sağdılek, 2009).

Elektrik alan E ile gösterilir. Elektrik alanın bir değeri, yönü ve doğrultusu vardır bu nedenle vektörel bir büyüklüktür. Eksi yük için elektrik alan vektörü E radyal (yükten olan doğrusal uzaklık) olarak eksi yüke doğru yönelmiştir. Artı yük içinse bu durum, radyal olarak yükten dışarı doğru şekildedir. Bu vektörün anlamı R kadar bir uzaklıkta bulunan artı birim yük üzerine etki eden kuvvetin büyüklüğü ve yönüyle aynı olmasıdır. Yani R kadar uzaklığa konan bir artı birim yükün, ne kadar kuvvet, ivme ile nereye doğru hareket edeceğini göstermektedir. Elektrik alan vektörünün şiddeti $1/R^2$ ile orantılı olarak azalır. Elektrik alan vektörü, elektrik alan çizgilerini oluşturur ve çizgilerin nerden nereye doğru gittiğini göstermektedir (Semerci, 2011). İki zıt kutuplu yük için elektrik alan çizgileri, artıdan çıkıp eksiye son bulur. İki farklı çizgi hiçbir zaman bir diğer çizgiyi kesmez. Aynı kutuplu iki artı veya eksi yük içinse, yüklerden çıkan çizgiler birbirlerini kesmeyecek bir biçimde birbirlerini bükerek ve sonsuzda son bulur (Semerci, 2011).

2.1.3. Manyetik alan

Bir gözlemciye göre, manyetik alan düzgün doğrusal (ivmesiz) hareket eden yüklerin meydana getirdiği bir alandır. Akım geçiren her şey, manyetik alan oluşturduğundan yaşadığımız ortamda her yerde manyetik alan karşımıza çıkmaktadır (Semerci, 2011). Mıknatıslar manyetik alan oluşturur. Hatta dünyanın akışkan olan iç kesimleri de manyetik alan oluşturur (Ermol, 2008). Manyetik alan, elektrik alan gibi vektörel (büyüklüğü ve yönü olan) bir niceliktir (Ermol, 2008). Manyetik alandan iki şekilde söz edilebilir. Birincisi manyetik akı yoğunluğu (B) olup birimi "Tesla" dır (1 Tesla(T)=10.000 Gauss(G)'dur). İkincisi ise

manyetik alan siddeti (H) olup birimi “A/m” dir. Bu iki büyüklük ortam manyetik geçirgenliği ile birbirine $B=\mu H$ ilişkisi ile bağlıdır. Manyetik alan vektörü, H ile ifade edilir. H manyetik alan vektörünün yönü, yüklerin hareket yönüne diktir.

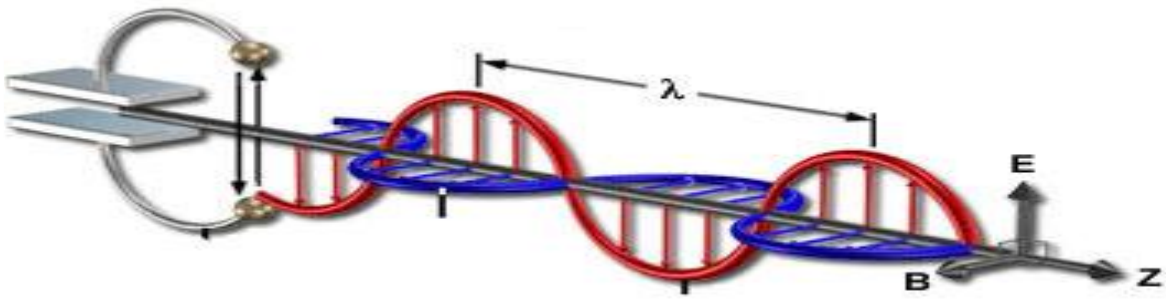
Manyetik alan, bir noktada v hızıyla hareket eden bir q yükünde (F) kuvvetini oluşturan alan vektörüdür. Manyetik alan çizgileri, elektrik alan çizgilerinin aksine bir yükte başlayıp son bulmazlar. Tersine, alan çizgileri kendi üzerine kapanan ve akımı çevreleyen eğriler oluştururlar ve elektrik alan çizgilerinde olduğu gibi birbirlerini kesmezler. Manyetik alan çizgilerinin sıklığı, elektrik alan çizgilerinde olduğu gibi akım geçen telden radyal uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır. Bilimsel olarak kabul edilen sağ el kuralında, sağ el başparmağını akım yönünde tutup diğer parmaklarımızı akım yönde doladığımızda, manyetik alan vektör yönünü bulabiliriz (Ermol, 2008).

İnsan vücudundaki manyetik alan, biyoelektrik yüklerinin hareketinden meydana gelir. Biot – Savar Teorisine göre, hareketli elektrik yükleri manyetik alan oluşturur. Biyoelektrik oluşan herhangi bir bölgede mutlaka manyetik alan vardır. Dolayısıyla kalp, adale, sinir ve beyin gibi organlar belli bir manyetik alana sahiptir. İnsanı oluşturan maddelerin birbiriyle haberleşmek için kullandıkları manyetik alanın sinyalleri birbiriyle uyum içindedir. Bu sinyaller dünya manyetik alanı ile de uyum içindedir (Widgery, 2002).

2.1.4. Elektromanyetik alan

Bir elektrik yükünün hareketi sonucu uzayda meydana gelen değişikliklere veya hareket halindeki elektrik yüklü taneciklerin, bir gücün etkisi altında kaldıkları boşluk olarak ifade edilen alana elektromanyetik alan denir. Bileşenlerini elektrik ve manyetik alanlar oluşturur (Elmas, 2007; Seçkin, 2010). Bir radyofrekans kaynağından üretilen ve boşlukta yayılan dalgalara ise elektromanyetik dalga denilmektedir (Seçkin, 2010). Elektromanyetik dalganın frekansını dalgayı oluşturan kaynak belirler. Dalganın hızı ise yayıldığı ortama ve dalga boyuna bağlıdır. Boşluktaki yayılma hızı c'ye eşit olan elektromanyetik dalgaların maddesel bir ortamdaki hızları ise c'den küçüktür (Elmas, 2007). EM dalgalar, zamanla değişim gösteren bir akım kaynağı tarafından oluşturulduğunda kaynağın etrafına belli bir hızda yayılırlar. Dalga yayılımı olarak adlandırılan bu olay sistemlerin temas etmeden de birbirleri ile etkileşimini sağlar. Boşlukta ışık hızı ($c=3.108 \text{ m/s}$) ile ilerleyen bir dalganın değişimi ilerlediği yönde belirli aralıklar ile kendisini tekrar eder. Bu tekrarlama uzaklığı elektromanyetik dalganın dalga boyu (λ) olarak adlandırılır. Boşluk için dalga frekansı ile $c=f \times \lambda$ bağıntısı ile birbirlerine bağlıdır (Semerci, 2011).

Elektromanyetik dalgalar biçiminde yayılan enerjiye elektromanyetik radyasyon (ışınım) denir. Boşlukta elektrik ve manyetik alan vektörleri birbirine dik olarak bulunurlar (Şekil 1) (Elmas, 2007). Elektromanyetik dalga, doğrultusu da her iki alana da dik olarak yayılmaktadır. Elektromanyetik dalgalar ortam değiştirdiklerinde yani bir ortamdan farklı başka bir ortama geçtikleri zaman, elektromanyetik dalgaları oluşturan elektrik ve manyetik alanlar yayılma doğrultusuna tam dik olmaktan çıkarlar ve dalganın yayılması sırasında içinde buldukları enerjiyi yitirmelerine neden olur (Elmas, 2007).



Şekil 1. Elektromanyetik alanın şematik gösterimi, Elektrik (E), Manyetik (B) ve Elektromanyetik (Z) alan dalgaları ve vektör yönleri (Elmas'dan, 2007)

Doğadaki her madde bir manyetik alan oluşturmaktadır. Günlük yaşamımızda sürekli kullanmakta olduğumuz elektronik aletler elektromanyetik bir alan oluşturmaktadır (Seçkin, 2010). Elektromanyetik dalgaların frekansı ile dokulara penetrasyon özellikleri arasında ters bir ilişki bulunmaktadır; Yüksek frekanslı ışınların dokulara nüfuz edebilme yeteneği daha az, düşük frekanslıların ise daha fazladır. Örneğin 10^{15} Hz frekansa sahip olan ışığın dalga boyu küçük olup dokulara nüfuz edememekte ancak dokunun yüzeyine etkide bulunabilmektedir (Akbal, 2007).

2.1.5. Elektromanyetik spektrum

Elektromanyetik dalgalar frekanslarına göre özel isimlerle adlandırılarak farklı gruplara ayrılırlar. Buna elektromanyetik spektrum denir. Bu grupların dalga boyları da farklılık göstermektedir (Ermol, 2008). Elektromanyetik spektrumda, canlılara etkilerine göre iyonlaştırıcı (Ionizing) ve iyonlaştırmayan (Non-Ionizing) olmak üzere iki türlü elektromanyetik ışınım bulunmaktadır (Semerci, 2011).

İyonlaştırıcı (Ionizing) elektromanyetik ışınımlar, molekülleri oluşturan atomlardan elektronların ayrılmasına neden olarak onların iyonlaşmalarını sağlayacak kadar foton enerjisine sahip yüksek frekans bölgesinde olan elektromanyetik dalgalar. İyonlaştırıcı ışınım yüksek dozlarda hücre organellerinin hasara uğraması ve DNA zincirinin bozulmasına neden olabilir. Yüksek enerjili nötron, proton, alfa, beta, x ve gama ışınları iyonlaştırıcı ışınımlardır (Tübitak- Bilten, 2001; Gül, 2005).

İyonlaştırmayan (Nonionizing) elektromanyetik ışınımlar, hücrelerin molekülleri arasındaki atomik bağları kırmak için gerekli enerjiye sahip olmayan fotonların oluşturduğu elektromanyetik dalgalar (Semerci, 2011). Bunlar az enerjiliden, yüksek enerjiliye doğru (uzun dalga boyludan kısa dalga boyluya doğru) radyo dalgaları, mikro dalgalar, infrared ışınlar, görünür ışınlar, lazer ışınları ve ultraviyole ışınları olarak sıralanır (Sabuncu, 2000; Seyhan, 2000; Cesur, 2004; Gül, 2005; Yaykaşlı, 2006; Ocaktan, 2008). İnsan vücudu yüksek frekans alanlarına duyarlıdır. Vücutta soğurulan enerji ısıya dönüşmektedir. Yüksek frekansa maruz kalan tüm vücut veya vücudun belli bir bölgelerinde ısı meydana gelir. Isı oluşumu derinde yani deri altında olduğundan deri tarafından algılanmaz. Bu yüzden vücut sıcaklığı kontrol sisteminde etkilenir. Elektromanyetik radyasyonun bu ısısal etkisi frekansa bağlıdır ve vücuttaki bu etkileri azaltmak için elektromanyetik radyasyon için standartlar getirilmiştir. Elektromanyetik radyasyon canlıya ulaştığında bu canlı tarafından soğurulmaktadır (Ermol, 2008). Cep telefonlarından yayılan ve iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik dalgalar dokular üzerinde iki şekilde etki oluşturmaktadır; bunlar; termal etkiler ve termal olmayan etkilerdir. Termal etkiler, dokular tarafından soğurulan elektromanyetik dalganın enerjisinin doku içerisinde ısıya dönüşmesi ve dokunun ısısının artması sonucu biyolojik dokuda meydana gelen değişim olarak ifade edilmektedir. Elektromanyetik dalganın elektrik ve manyetik alan vektörleri, biyolojik doku içerisindeki yüklü olan moleküllere bir kuvvet uygulayarak bu moleküllerin hareket etmesine neden olmaktadır. Belirli bir frekansta bu kuvvetlerin sürekli yön değiştirmesi ile moleküllerin doku içinde sürtünme ve diğer moleküllerle etkileşimi sonucu ısı enerjisi açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan bu ısı doku tarafından sıcaklık dengesi gerçekleştirinceye kadar sürmektedir. İnsanlarda dokularda ortaya çıkan ısı kan dolaşımı ile uzaklaştırılmaktadır (Şeker ve Çerezci, 1997; Akbal, 2007).

Termal olmayan etkiler, dokulardaki ısı artışına bağlı olmadan elektromanyetik dalganın doğrudan veya dolaylı olarak moleküller, hücreler ve dokularda gösterdikleri etkilerdir. DNA üzerine etkileri, insan duyu sistemi, sinir sistemi, beyin tümörleri üzerine etkileri, bakterileri üzerine etkileri, enzim aktivitesi üzerine etkileri, protein sentezine etkileri gibi birçok konuda

mobil telefonların ısısal olmayan etkileri deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile belirlenmeye çalışılmaktadır (Seitz vd., 2005; Rogacheva vd., 2006; Kesari vd., 2011).

Özgül soğurulma oranı, Specific Absorption Rate (SAR)

Elektromanyetik radyasyonun vücut dokuları tarafından soğurulma hızına özgül soğurulma hızı denir. Birimi W/kg'dır. Radyo frekans radyasyonunun dokuda meydana getirebileceği zarar, onun enerjisine, doku ile yaptığı etkileşmenin türüne, dokuda soğurulan enerji miktarına ve maruz kalma süresine bağlıdır. Canlı dokularda soğurulan enerji miktarından çok, SAR değeri önemlidir (Cesur, 2004). Yapılan araştırmalarda insan vücudunun 1 °C' lik sıcaklık artışını düzenlemekte sorunlar yaşadığını göstermektedir. 1 °C'lik sıcaklık artışı için 1 kg doku başına 4W'lık bir güç soğurulması gerekmektedir. Genel yaşam alanlarında bu değer 50'de biri olan 0,08 W/kg SAR değeri sınır değer olarak kabul edilmiştir. Bir noktadaki elektromanyetik enerji miktarı, kaynağın çıkış gücüne, kaynağından olan uzaklığa ve yayılım ortamına bağlıdır. Cep telefonu ve baz istasyonları yapımı ve kullanımında; yayılan Elektromanyetik dalgaları 30 dk süresi boyunca vücut sıcaklığını 1 °C'nin üstüne çıkarmaması önerilmektedir (Özen, 2000; Yaykaşlı, 2006). Elektromanyetik alan ile uyarılan bir cisim tarafından soğurulan enerji, frekansın önemli bir fonksiyonudur. Yüksek frekans elektromanyetik alanlardan kaynaklanan enerjinin çoğunluğu yüzeye yakın soğurulur ve deri yüzeyine yakın yoğunlaşan bu enerji daha çok kendini ısı etkisi şeklinde gösterir. Alçak frekanslar yüksek frekanslara göre çok daha derinliklere ulaşabilmektedir (Özen, 2000).

2.2. Elektromanyetik alanın organizma üzerine etkileri

Yaşadığımız dönemde teknolojik gelişmelere paralel olarak teknolojik elektrikli ürünlerin kullanımının günlük hayatımızda önemli bir yer alması, hayatımızı kolaylaştırmakla birlikte insan sağlığına olan bazı zararlı etkiler ile ilgili endişeler oluşmaktadır. Elektrik akımı ile çalışan her türlü cihaz ve elektrik kabloları çevresinde elektrik, manyetik veya elektromanyetik alan (EMA) oluşturur. Elektronik aletlerin çalışması sırasında, yakınındaki canlıların bu aletlerden kaynaklı elektromanyetik frekans etkisinde kaldığı bilinmektedir (Cameron ve ark., 1993). Özellikle gelişmekte olan doku ve organların zararlı ajanlara karşı hayli hassas olmasından dolayı, çocuklar üzerindeki potansiyel hassasiyet kaygısıyla Dünya Sağlık Örgütü mikro dalga'nın yaşamın erken dönemlerinde etkisi üzerine yüksek öncelikli olarak elektromanyetik frekans üzerine ısrarlı çalışmalar yapmasına neden olduğu 2006 ve 2010 gündemlerinde vardır (Deventer, 2011). Uluslararası Kanser Araştırmaları Derneği ise

2011 yılında cep telefonlarının da aralarında bulunduğu radyofrekanslı elektromanyetik alanı “olası kanserojen” olarak sınıfladırdı (International Agency for Research on Cancer, 2012).

Çok düşük frekanslı elektromanyetik alanların sağlığa olan etkileri Wertheimer ve Leeper’in (1979), çok düşük frekanslı elektromanyetik alan maruziyeti ile çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi göstermeleri sonrası dikkatleri çekmiştir. Bu çalışmadan sonra çok düşük frekanslı elektromanyetik alanların biyolojik etkilerini inceleyen çalışmalarda ciddi bir artış olduğu görülmektedir.

Günümüzde geniş spektrumlu elektromanyetik dalgalar radarlardan, iletişim araçlarından, cep telefonu baz istasyonlarından, yüksek gerilim hatlarından, radyo ve televizyon vericilerinden, trafo merkezlerinden, özellikle ofis ve evlerdeki elektrikli cihazlardan olmak üzere bir çok elektrikli sistemden çevreye yayılmaktadır (Kalkan ve ark., 1999). Çevremizdeki bu elektromanyetik alana maruz kalan insanların, bu alandan olumsuz etkilenme ihtimali, bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. Bu etkiler iki şekilde gruplandırılabilir. Birincisi, kısa vadede görülebilecek baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, gözlerde yanma hissi, gündüz uykulu dolaşım, uyku düzensizliği, küskünlük, yorgunluk, dikkatsizlik veya sürekli rahatsızlık nedeniyle topluma katılmamak gibi etkilerdir. İkincisi ise daha çok uzun vadede görülebilen vücudun farklı bölgelerindeki doku veya organlara, sinir sistemine, beyin fonksiyonlarına, hücre yapısına, moleküler ve kimyasal bağlara, bağışıklık sistemine olan etkilerden ortaya çıkan rahatsızlıklardır (Ermol, 2008).

Cep telefonu kullanımı her geçen gün hızlı bir şekilde artmakla birlikte, günümüzde bu dalgaların insan sağlığına zararları olduğunu bildiren araştırmalar ışığında bu konunun önemli bir sağlık problemi haline geldiği görülmektedir. İnsanlığın hizmetinde kullanılan bu aletlerin olumlu etkileri yanında olumsuz etkileri de ortaya çıkmış ve nöroendokrin sistem üzerine bir çok yan etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür. Teknolojik aletlerin çevreye yaymış olduğu elektromanyetik alanın, biyolojik sistemler ve insanlar üzerinde; halsizlik, uyku bozuklukları, baş ağrısı, miyalji (kas ağrısı), ekstremitelerin dizestezi (deri ve mukozaya yönelik uyarıları hissetme yeteneğinde azalma) gibi olumsuz etkileri, yapılan bir çok araştırmada belirtilmiştir (Selmaoui ve ark.,1997; De Seze ve ark., 1998; Cox, 2003). Benzer şekilde, yüksek frekanslı elektromanyetik alanın daha çok endokrin ve sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (Michaelson, 1983; Lu ve ark.,1985; Lai ve ark., 1992).

Elektromanyetik alana maruz kalan bazı kişiler işlerini bırakmak, yaşam şeklini değiştirmek zorunda kalabilmektedirler. Bu şekilde, elektromanyetik alana maruziyeti sonucu diğer kişilerden daha fazla sağlık sorununa yol açan duruma elektromanyetik hipersensitivite

(aşırı duyarlılık) denmektedir. Elektromanyetik hipersensitivite özel olarak bir hastalığı işaret etmeyen semptomlar ile karakterizedir. Semptomlar sıklıkla dermatolojik (kızarıklık, karıncalanma ve yanma hissi) nöroastenik ve vejetatif (yorgunluk, bitkinlik, konsantrasyon güçlüğü, baş dönmesi, bulantı, çarpıntı ve sindirim sorunları) şekilde görülmektedir (WHO, 2005). İsviçre’de yapılan çalışmada, elektromanyetik hipersensitivite sıklığının %5 olduğu belirtilmiştir. En sık yakınmaların ise, uyku bozukluğu ve baş ağrısı olduğunu, maruziyetin en çok enerji hatları ve cep telefonlarından kaynaklandığını gösterilmiştir (Schreier ve diğ., 2006).

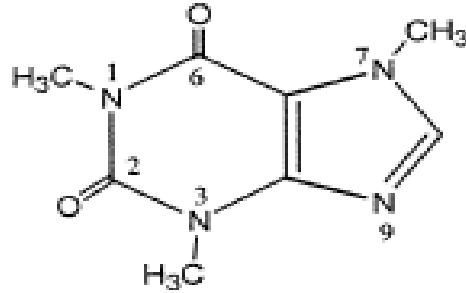
Araştırmacıların insanlar tarafından yapılan elektromanyetik kirlilik veya smog olarak bilinen elektromanyetik alanın birikimli olduğunu ve genel keyifsizlik, boyunda sertlik, göğüs acısı, hafıza kaybı, baş ağrısı, kalp atışında ve kan kimyasında değişime uğratma, sindirim ve dolaşım sorunları oluşturabilmektedir. Elektro smog denilen teknolojinin beraberinde getirdiği elektromanyetik kirlenme, insan sağlığını tehdit eden ciddi unsurlardan birisidir. Yüksek gerilim hatlarından cep telefonu dalgalarına, radyo ve TV dalgalarından ev ve iş yerlerindeki bilgisayar ve elektrikli diğer eşyaların yaydığı elektromanyetik dalgalara kadar maruz kalınan elektromanyetik kirlilik sosyal yaşam ortamında hemen hemen her yerde sağlıksız bir atmosfer oluşturmaktadır. Elektromanyetik smog beyinden hücrelere gönderilen sinyalleri engelleyerek vücudun bağışıklık sistemine zarar verir (Paulines, 2002). Cep telefonu kandaki zararlı proteinlerin ve toksinlerin beyne girmesini engelleyen savunma mekanizmasını devre dışı bırakmaya, yorgunluk, baş ağrısı, deride yanma hissi ortaya çıkarmaya, yüksek tansiyon oluşmasına, baş ağrıları, baş dönmesi ve dikkatin dağılmasına sebep olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (Tutev, 2002). Cep telefonu Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz (MS) gibi sinir hastalıklarının oluşma riskini arttırmaktadır (Ermol, 2008).

Elektromanyetik alanın insan sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ortaya koyan çalışmaların birkaçında, ortalamadan yüksek manyetik alanın bulunduğu yerde uzun süre kalan hamile kadınların zor doğum yaptıkları belirlenmiştir (London ve ark., 1991).

2.3. Kafein

Kafein (1,3,7 –Trimethylxanthine), kapalı formülü $C_8H_{10}N_4O_2$, açık formülü (Şekil 2) ‘de gösterilmiş olan bir pürin alkoloittir. Farmakolojide beyni uyaran maddeler arasında yer alan ve tein, matein, guanine olarak da bilinen kafein (trimethylxanthine), azotlu organik bir bileşiktir. Molekül ağırlığı 194,16 olup, içerisinde %49,5 C, %5,2 H, %28,9 N, %16,5 O

içermektedir. Hafif acı bir tadı olan kafeinin, oda ısısında renksiz, kokusuz, bir tozdur (Spiller, 1984).



Şekil 2. Kafeinin kimyasal yapısı (açık formülü) (Kolaylı'dan, 2004)

Kafein doğal olarak birçok bitki meyvesinde, tohumunda ve yaprağında bulunmaktadır. Bununla beraber en çok bilinen kaynakları kahve, kakao çekirdekleri ve çay yaprakları ile kola tohumlarıdır (Barone ve Roberst, 1996; Aksoy, 2007).

Araştırmalardan çıkarılan sonuçlara göre günümüzde insanların günde ortalama 300 mg dan daha fazla kafein tükettiği belirtilmektedir (Strong ve Grotta, 2000). Bir kupa kahvede yaklaşık 30-175 mg kafein bulunmaktadır (Tablo 1). Gün içerisindeki, kişiden kişiye farklı olmakla birlikte alınan kafein miktarları hesaplanırsa hiç farkında olmadan günde 1 gr'dan daha fazla kafein tüketildiği görülecektir (Kolaylı ve ark., 2004).

Genel olarak, kafein tüketiminin ana kaynağının çay olduğu düşünülse de kafein tüketiminin ana kaynağını kahve oluşturmaktadır. Çünkü kahve, çaya göre % 50-70 oranında daha fazla kafein içermektedir (Harland, 2000). Bu nedenle kahve tüketimi kafein ile arasında doğru orantılı bir ilişki söz konusudur. Dünya da en fazla kahvenin ve dolayısıyla kafeinin tüketildiği bölge İskandinav ülkeleridir. Hollanda, Danimarka, İsveç ve Norveç'te kişi başına günde yaklaşık 400 mg, Doğu Avrupa ülkeleri ile ABD'de de ise günde 200-250 mg arasında kafein tüketilmektedir (Nehlig ve ark., 1999). Araştırmacılara göre kafein, psikouyarıcıdır. Amfetamin ve kokain gibi bağımlılık yaparak dopaminerjik sistemi aktive etmektedir (Nehlig ve Boyet, 2000).

Teobromin (3,7 dimetilksantin) ve ksantin, kafeinin katabolik ürünleridir. Bu ürünler hem antioksidan hem de prooksidan özellik gösterirlerken antioksidan olan ürik asit ile yapısal olarak benzerlik göstermektedirler (Azam ve ark., 2003).

Tablo 1. Bazı içecek, yiyecek ve ilaçların kafein miktarları (Garipağaoğlu ve Kuyrukçu'dan, 2009).

Kaynak	Kaynak Miktarı	Kafein Miktarı(mg)
Kahve		
Damıtma (karışık)	150 mL	130
Instant	150 mL	60
Filtre	150 mL	112
Espresso	30 mL	40
Starbucks Latte	480 mL	150
Nescafe Gold	225 mL	52
Nescafe Klasik	225 mL	72
Nescafe üçü birarada	225 mL	70
Siyah Çay (5 dk. demlenmiş)	150 mL	40-80
Yeşil çay	150 mL	30-50
Soğuk çay	360 mL	9-50
Sıcak çikolata	150 mL	1-8
Çikolatalı süt	225 mL	2-7
Koka kola	330 mL	55-60
Diyet koka kola	330 mL	55-60
Pepsi kola	330 mL	50-55
Diyet pepsi kola	330 mL	50-55
Pepsi Max	330 mL	65
Sprite	330 mL	0
Red bull	250 mL	80
Burn	250 mL	35
Kahveli dondurma	1 kase (200 mL)	40-60
Çikolatalı dondurma	50 g	2-5
Sütlü çikolata	50 g	1-15
Bitter çikolata	1 bar (40 g)	30
Çikolatalı gofret	1 bar (45 g)	5
Ağrı kesiciler	2 tablet	65-130
Bazı uyarıcılar	1 tablet	100-200
Zayıflama hapları	2-3 tablet	80-200

2.3.1. Kafeinin metabolizması

Kafein ağızdan alındıktan çok kısa bir süre sonra %99 oranında gastrointestinal sistemden emilerek, 30-120 dk içerisinde kanda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Plazmada en yüksek konsantrasyona ulaşan kafein, beyinde en az bir saat konsantrasyonu değişmeden kalır (Tanda ve Goldberg, 2000). Kafein karaciğer tarafından enzimler yardımıyla metabolize edilir ve metabolizma sonucunda başlıca paraksantin (% 80), teobromin (% 15) ve teofilin (% 4) gibi 3 metabolit oluşur. Kafeinin %5'den daha azı metabolize olmadan idrarla atılır. Paraksantin, kan plazmasında gliserol ve serbest yağ asitlerini çoğaltarak lipolise sebep olmakla birlikte, kafeinin kan damarlarında dilatasyon (genisleme) etkisi oluşturan teobromine dönüşmektedir. Son olarak teofiline dönüşen kafein, bu madde ile de göğüs kaslarında ve

akciğerlerde bir rahatlatma oluşturmak suretiyle solunumu kolaylaştırmaktadır. Kafein, bu etkisi nedeniyle astım hastalarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Fredholm vd., 1999).

Kafein basit difüzyonla taşınmakla birlikte, hücrelere geçişi sırasında herhangi bir kan-beyin bariyeri veya plasental bariyer olmadığından dolayı; beyin, testis ve fetüs dahil olmak üzere vücuttaki tüm hücrelere ve dokulara hızlıca yayılmaktadır. Bunun sonucunda ağır kafein tüketen hamile bayanların yeni doğan bebeklerinde yüksek seviyelerde kafein tespit edildiği görülmüştür.

İnsanlarda kafeinin yarı ömrü 2,5-6 saat arasında değişmekle birlikte, fare ve sıçanlarda bu sürenin 0,7-1,2 saat olduğu, fetüs ve yeni doğan döneminde kafeinin yarı ömrünün, kafeinin demetilasyonu için gerekli enzimlerin eksik olması sebebiyle yaklaşık 32-149 saat arasında değişmektedir (Nehlig ve ark., 1999; Tanda ve Goldberg, 2000). Yarılanma ömrünün, ergenlik döneminde, kafeinin hızlı metabolize edilmesi sebebiyle daha kısa (2,5-4,5 saat) olduğu, neonatal dönemde ise karaciğerde P-450 sitokrom aktivitesinin düşük olması sebebiyle daha uzun (23 saat) olduğu bildirilmektedir (Nehlig, 1999; Donovan ve De Vane, 2001).

Kafein ve metabolitlerinin önemli bir kısmı böbreklerle atılmaktadır ve bu atılım başlıca kafein, dimetilksantinler, monometilksantin ve üratların atılımı şeklindedir.

2.3.2. Kafeinin biyolojik etkileri

Kafeinin insan sağlığı üzerindeki etkileri 1900'lü yılların başlarında incelenmeye başlanmıştır. Kafein birçok formda yaygın olarak alınan ve vücutta farklı fizyolojik etkiler oluşturan faydalı bir maddedir. Fakat, uzun süreli kullanımlarda özellikle kan basıncında bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bir çok çalışmada kafeinin potansiyel bir ergojenik yardımcı olduğu gösterilmektedir (Nehlig ve Boyet, 2000; Brian ve ark., 2006).

Kafeinin günlük normal doz aralığında yani yaklaşık 50-300 mg kadar tüketildiğinde kişiye uyanıklık hali, enerji ve konsantre olma yeteneği kazandırmaktadır. Aşırı tüketildiğinde ise yani yaklaşık 300-800 ve üstü kişide uyku bozukluğu ve uykusuzluk hali, sinirlilik, endişe, panik atak ve kaygı hallerine sebep olduğu belirtilmiştir. Aşırı dozlarda alındığında kişide istemsiz kasılmalar da görülebilmektedir (Concas ve ark.,2000; Nehlig ve Boyet, 2000; Strong ve Aronowski, 2000; Tanda ve Goldberg, 2000).

Kafein, organizmayı ve hücreleri radyasyondan koruyucu bir etkiye sahiptir. Son zamanlarda ratlarla yapılan çalışmalarda, kafeinin bulunduğu durumlarda radyasyon ve diğer etkenler tarafından arttırılmış hasara karşı kafein önemli derecede korumayı sağlamaktadır. 2mM kafeinin radyasyon öncesi ya da radyasyon sonrası neredeyse hücrelerin tamamında

radasyonla indüklenen hücre ölümlerini önlediği belirtilmiştir. 1mM kafein rat karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonunu azalttığını ve antioksidan olarak reaktif oksijen türleri tarafından oluşturulmuş hasara karşı membranları koruduğu belirtilmiştir (Tofovic ve ark., 1999; Son ve ark., 2003).

Çok yüksek miktarlarda kafein tüketen insanlarda diş hastalıkları, kemik mineralizasyonu, osteoporoz, metal emilimi ve salınımı, böbrekten ve bağırsaktan geri emilimi ile ilgili problemler, demir eksikliği anemisi gibi rahatsızlıkların ortaya çıkması gibi güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Benowitz ve ark., 2003).

Kafein, iskelet kaslarında ve yağ dokusunda fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek ve kan katekolamin seviyelerini arttırarak hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırmaktadır. Bu etki lipolize sebep olur ve enerjinin kullanımı iskelet kaslarında lipoliz yolağından sağlanmaktadır (Dodd ve ark., 1993; Jafari ve Rabbani, 2000). Kafein, zayıf bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve 0,1-1 mM düzeyindeki plazma konsantrasyonu dokularda bulunan fosfodiesteraz enziminin inhibe edilmesi için gerekli olan seviyedir. Kafein ve teofilinin bronşları ve soluk borusunu genişletici ayrıca kalp uyarıcı etkilerinde fosfodiesteraz enzim inhibisyonu önemlidir (Andersson ve ark., 2005).

Katekolaminler hücre membranlarındaki beta reseptörlere bağlanıp adenilat siklaz enzimini aktive ederek ATP'den AMP oluşumunu sağlarlar. Fosfodiesteraz cAMP'yi aktif olmayan 3'5' AMP'ye parçalayan bir enzimdir. Bu nedenle bu enzimin inhibe edilmesi cAMP'nin biyolojik yarı ömrünü uzatarak apoptosis inhibe etmektedir (Dodd ve ark.,1993).

Kafeinin yüksek miktarlarda alımı sonucunda, düşük ağırlıkta bebek doğumuna, infertiliteye, düşük riskine, prematüre doğumlara, doğumsal defektlere ve uterus icinde bebeğin gelişme geriliğine neden olabilir. Fakat doğumsal defektlerle fazla kafein alımının bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Ayrıca anne karnında iken fazla miktarda kafeine maruz kalan kişilerde yetişkin çağına geldiğinde de hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği oluşma ihtimali de oldukça fazladır (Feeley ve ark., 2003; Nakamoto ve ark., 2003).

Kafeinin solunum üzerindeki etkisi direk değil dolaylı yoldan gerçekleşmektedir. Kafein, sinir hücrelerindeki aktiviteyi artırır. Hipofiz bezi bu durumu vücutta acil bir durum varmış gibi algılayarak böbrek üstü bezlerini adrenalin salgılamak üzere uyarır. Adrenalinin etkisiyle solunum yolları genişler ve rahat bir solunuma sebep olur. Nefes darlığı çeken hastalarda kafein tedavi amaçlı bu şekilde kullanılabilir (Mayes ve ark.,1986).

Kafein sindirim sistemi salgılarını artırıcı etki yapmakta ve pepsin ile gastrin salınımını artırmaktadır. Yetişkinlerde sık, çocuklarda nadiren görülen mide yanması ve gastro-osefajiyel reflü gibi sorunlar, çay ve daha çok kahve içiminden sonra artmaktadır. Çay ve

kahvenin azaltılması ya da kafeinsiz kahve içilmesi halinde, oluşan bu sorunlar gözle görülebilir şekilde hafiflemektedir (Reid, 1988; International Food Information Council Foundation Caffeine & Health, 2008).

Kafeinin sağlık üzerine etkilerine ilişkin birçok alanda araştırmalar devam etmektedir. Son yıllarda “kafein tüketimi ile tip 2 diyabet ve Parkinson hastalığı riskinde azalma, kafein tüketimi ile karaciğer dokusunda yenilenme” en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Kahve, çay ve diğer kafein içeren içeceklerin Parkinson hastalığı riskini azalttığı bildirilmektedir. Kafeinin bu etkiyi adenosin reseptörlerinde inhibe edici olması ile dopaminerjik hücreleri nörotoksik etkiye karşı koruyarak gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir. Düzenli olarak günde bir fincan kahve ya da çay içen erkeklerde, içmeyenlere göre Parkinson hastalığı riskinin %30-50 daha düşük olduğu gösterilmektedir. Kadınlarda benzer etkiyi destekleyen bir sonuca ulaşılmamıştır. Koruyucu etki için 100- 300 mg/gün kafein alımının yeterli olduğu belirtilmektedir (Fredholm vd., 1999; International Food Information Council Foundation Caffeine & Health, 2008; Singh vd., 2010; Xu vd., 2010).

Kafeinin, merkezi sinir sistemine uyarıcı etkileri adenosin A1 ve A2A reseptörlerine olan inhibisyonudur. Kafeinin uyarıcı olarak iki mekanizması mevcuttur; katekolaminerjik sistemi aktive etmesi ve bazal ön beyin nöronlarında ilerleyen uyanıklığı sağlayarak adenosin reseptörlerini ve ilk olarak A1’i inhibe etmesi. Adenosin A1, bütün beyin bölgelerinde bulunur, hipokampus, serebellum, serebral korteks ve talamus bölgelerinde en yüksek seviyelerdedir. A1 reseptörler, sinaptik aktiviteyi ayarlayarak, tüm nöronlardan transmitter salınımını inhibe ederler (Murphy vd., 2003). Adenosin A2A reseptörleri beynin dopaminden zengin bölgelerinde; striatum, nukleus acumbens, tuberculum bölgelerinde oldukça fazla bulunurlar. Kafeinin adenosin reseptörlerini inhibe etmesi sonucunda uykusuzluk, lokomotor aktivitenin artması, nörotransmitter salınımı, iskelet kaslarının kasılması gibi etkiler ortaya çıkar (Lorist ve Tops, 2003; Silva vd., 2003).

Adenosin; iskemi, hipoksi, epilepsi ve iskemik beyin hasarında endojen nöroprotektif ajan olarak salınır. Kafein ise iskemik hipoksik koşullarda adenosinin nöroprotektif etkileriyle çatışarak adenosin reseptörlerine antagonist etki gösterebilir. Yüksek doz (150mg/kg) kafein kafa travma iyileşme sürecini zayıflattığı, kan-beyin bariyerinde aksamaya yol açtığı ve travmatik kortekste nötrofil infiltrasyonunu, ödemi daha kötü bir hale getirdiği gösterilmiştir. Kafein tarafından adenosin reseptörlerinin (A2A) inhibisyonu, dopamin reseptörlerini artırır, dopamin salınımını indükler ve korteksten asetilkolin salınımını uyarır. Kafein, dopamin agonistidir. Çünkü cAMP yoluyla katekolaminlerin salınımını artırır. Fakat kronik tüketim, lokomotor aktiviteye tolerans gelişimine neden olur. Aşırı doz kafein, serebral metabolizmayı

uyarmasına rağmen, serebral kan akışında uzun süreli düşmeye neden olmaktadır. Akut kafein tüketimi, beyin laktat seviyelerini yükseltir. Kafeinin indüklediği vazokonstriksiyon beyin laktat düzeylerini artırır (Al Moutaery vd., 2003).

Kafein yüksek dozda, kalpte belirgin pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etki yapar. Kalp debisini, yaptığı işi ve O₂ tüketimini fazlalaştırır. Koroner kan akımını artırır. Yine kafein damarlarda genişleme yapar; periferik damar rezistansını düşürür. Ancak beyin damarlarını büzer. Serebrospinal sıvı oluşumunu, bu vasküler etkisine bağlı olarak azaltır ve basıncı düşürür. Kafein kalp ve damar kaslarının kontraksiyonunu ve sinir uyarı iletilicilerini etkileyerek, kardiyovasküler sistemi etkiler. Kafeinin etkisi, alınan doza ve alım zamanına göre değişir. Kafeinin bu etkisi adrenal hormonlarının salgılanmasıyla ilgilidir. Vücuda kafein alındığında, kalp kaslarının kontraksiyonunun arttığı gözlenmiştir. Kafein, kalp atım sayısı ve hızını artırır. Fakat kalp hızı üzerindeki etkisinde süreklilik görülmemiştir ve bunun daha çok kan basıncını yükseltici etkisinden dolayı olduğu sonucuna varılmıştır. Kafeinli içecek alındığında önce kan basıncı yükselmekte, daha sonra nabız artmakta, 2 saatlik süre geçtikten sonra her ikisi de normal düzeye inmektedir. Kafeinin kan basıncı üzerine etkisi alınan doza bağlıdır. Bireyler, belirli düzeyde kafeine tolerans geliştirdiklerinden, yeterli miktarlarda alınan çayın kardiyovasküler sistem açısından fazla sakıncalı olmadığı sanılmaktadır. Kafein, kas hareketlerini yavaşlatarak, kaslardaki kan damarlarını daraltır. Bu durum, soğuk el ve ayaklara neden olur. Nefes almayı kolaylaştırır ve mide asit seviyesini yükseltir. Tepkiler, vücudun stres altında verdiği tepkilere yakındır (Fredholm vd., 1999).

Kafein, sinir sistemini uyaran bir kimyasaldır. Merkezi sinir sisteminde, lokomotor aktiviteyi artırarak kişiyi daha uyanık ve dikkatli duruma getirdiği gözlenmiştir. Bunun yanında kafeinin yapay türevlerinin lokomotor aktivite üzerine yatıştırıcı etki yaptığı da bilinmektedir (Fredholm vd., 1999). Farelerde, kafeinin oral alınımı tümör baskılayıcı genleri (p53 dahil) düzenlediği gösterilmiştir. Buna ek olarak kafeinin, mutasyonu hem baskılayıcı hem de arttırıcı etkisi de belirtilmiştir. Kafein ve katabolik ürünleri olan teobramin ve ksantin yüksek bakır konsantrasyonlarında, bakır iyonlarına bağlanarak, Cu(II) 'nin Cu(I)'e dönüşmesini azaltarak, prooksidan özellik gösterir ve oksijen radikallerine öncülük eder. Ayrıca antioksidan olarak, DNA kırıklarını ve hidroksil radikallerini inhibe ettiği bildirilmiştir (Azam vd., 2003).

Kafein hidroksil radikallerini ve singlet oksijeni temizler, lipid peroksidasyonunu inhibe eder, LDL oksidasyonunu düşürür. Ayrıca kafein protein oksidasyonuyla oluşan protein karbonillerinin seviyelerini de azaltmaktadır. Bu etkileriyle kafein, kardiyoprotektif olarak düşünülmektedir. Kafeinin farede meme tümörlerinin hem inisiyasyon hem de promosyon süreçlerini engelleyebileceği bildirilmiştir. Kafein, epidermal büyüme faktörünün tetiklediği

malign transformasyon sürecini engellemekte, tümör hücrelerinin iyonizan radyasyon ve sitostatik ilaçlara duyarlılığını arttırmaktadır (VanderPloeg vd., 1991).

2.4. Hipokampüs

Filogenetik olarak en eski beyin kısımlarından biri olan hipokampüs yaklaşık 5-7 cm uzunluğunda gri cevher tabakası olup, koronal beyin kesitlerinde C harfi şeklinde görülür. Denizatına benzerliğinden dolayı “hipokampus” ismi verilen bu yapı (Yunanca: ιππος, hippos = at, κομπος, kampos = deniz) ilk başlarda dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı “cornu ammonis” olarak da anılmıştır. Ammon koç başlı bir Mısır Tanrısına verilen isimdir.

2.4.1. Hipokampüsün embriyolojik gelişimi

Serebral hemisfer duvarının diensefalon tavanına bitişik olduğu bölgede nöroblast gelişimi olmaz ve bu alan ince kalır. Bu bölgede, ikinci ayın ortalarında hemisferin duvarı üzerinde vasküler mezenşimle kaplı endodermal hücre tabakası oluşması ile koroid pleksus meydana gelir. Oluşan koroid pleksus, koroidal fissür olarak adlandırılan bir çizgiyi izleyerek lateral ventrikül içine girer. Bununla birlikte koroidal fissürün hemen üzerinde bulunan hemisfer duvarı kalınlaşır ve hipokampüsü oluşturur. Hipokampüs daha sonra kendi içinde katlanmış olarak lateral ventrikülün içine doğru genişler (Sadler, 1996).

2.4.2. Anatomik özellikler

Hipokampüs, temporal korteksin medial kısmının lateral ventrikülünün alt boynuz tabanı boyunca uzanmış bir parçasıdır (Guyton ve Hall, 1996). Ventriküle bakan yüzü konveks, hemisferin alt kısmına bakan yüzü ise konkavdır. Genişlemiş ön kısmına pes hippocampi denir ve bu bölgede iki veya üç adet parmak şeklinde çıkıntı bulunur ki bunlar digitationes hippocampi olarak isimlendirilirler (Arıncı ve Elhan, 2001). Hipokampüsün bir ucu amigdaloid çekirdeklerle birleşirken diğer kenarlarından biri temporal lobun ventromedial korteksinin oluşturduğu parahipokampal girus ile kaynaşır. Hipokampüs, biri diğerinin içerisine girmiş iki kortikal laminadan oluşur. Bu iki yapı hipokampal sulkus ile ayrılmıştır. Bu yapılar cornu ammonis ve girus dentatusdur. Hipokampal sulkusun altında subikulum bulunur. Subikulum parahipokampal girusun üst iç yüzeyindedir ve dışı doğru devam ederek hipokampusla birleşir. Hipokampal formasyon subikulum, hipokampus ve dentat girusdan oluşan bir primitif kortikal yapıdır (Duvernoy, 2005).

Hipokampüsün karıncık tarafına bakan üst yüzüne alveus adı verilir. Alveus sinir liflerini içerir ve ince bir beyaz cevher tabakasından oluşur. Alveusdan uzanan sinir lifleri

hipokampüs iç kenarında önden arkaya uzanan ince beyaz bir bant oluşturur. Bu yapıya fimbriya hipokampi adı verilir. Fimbria hippocampi'nin arka ucu alveus ile birlikte crus fornicis'i meydana getirir. Ön ucu ise uncus gyri hippocampi'nin beyaz cevherinde son bulur. Alveus'tan gelip fimbria hippocampi'ye dahil olan lifler, fornix'in başlangıcını oluşturur (Fitz G, Folan J, 2002).

Cornu Ammonis histolojik ve işlevsel olarak farklı özelliklere CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür.

CA1 subiculum'a en yakın olan bölgedir. Küçük piramidal hücrelerden oluşur ve hipokampal formasyonun en karmaşık ve en gelişmiş bölgesi olarak belirtilir. Bu bölge çok sayıda heterojen nöron içermektedir (insanda ~ 4.5 milyon). CA1 (Sommer Bölgesi) bölgesi nöbetler, iskemi ve Alzheimer hastalığında olduğu gibi hasar oluşturan farklı süreçlere hassas olan bölgedir.

CA2 bölgesi sıkı biçimde sıralanmış büyük piramidal hücrelerden oluşur ve kesitlerde yoğun bir bant şeklinde gözlenir. CA2 'dorsal rezistan' bölge olarak bilinir. Diğer bölgeler ile karşılaştırıldığında patolojik hasar oluşturan süreçlerden nispeten korunması ile tanınır.

CA3 ise gyrus dentatus'a en yakın olan hipokampüs bölgesidir ve büyük gevşek dizilimli piramidal hücrelerden oluşmaktadır (Zigmond ve diğerleri,1999; Songur ve ark., 2005).

Gyrus dentatus'un bir parçası veya hilusu olarak tanımlanan CA4 bölgesi de, CA3 ile gyrus dentatus arasına yerleşmiştir (Williams ve ark, 1995).

Hipokampüs polimorfik, piramidal ve moleküler olmak üzere üç ana tabakadan oluşmaktadır. Bu üç tabakadaki hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok ikincil tabaka oluşmuştur. Bu ana tabakalar dıştan içe doğru şu şekildedir: Stratum molekulare, stratum pyramidale, stratum polimorfe.

Stratum molekulare: Yüzeysel bir tabakadır, çok az sayıda nöron bulundurur. Diğer tabakalardan gelen zengin lif ağını içeren bir lamina gibi de düşünülmektedir.

Stratum pyramidale: Bu tabaka, piramidal hücreler tarafından oluşturulur ve hücrelerin tabanları hipokampüsün ventriküler yüzeyine dönüktür. Bu tabakada küçük piramidal ve Golgi tip II hücreleri bulunmaktadır (Kaplan, 1990). Büyük ve küçük piramidal hücreler arasındaki morfolojik farklılıkların çoğu, dendritlerin gelişimindeki varyasyonlardan ileri gelmektedir. Bazı hücrelerin her iki kutbundan da zengin pleksus ağı çıktığı için her iki taraftan piramit gibi görünmektedir. Düzenli sıralanan piramidal hücreler hipokampüsün şeklini belirler. Piramidal hücrelerin bazal ve apikal dendritleri komşu tabakalara, aksonları ise stratum oriens'ten geçerek alveusa girerler. Hipokampüsün sepet hücreleri çoğunlukla stratum oriens ve

stratum pyramidale arasındaki geçiş zonunda bulunurlar. Bu hücrelerin aksonları alveusa geçmez. Fakat aksi yönde ilerleyerek piramidal hücre gövdelerinin çevresinde yoğun pleksus yaptıktan sonra stratum radiatum'a geçerler. Piramidal hücre aksonları geriye dönebilen kollateraller verebilirler. Bunların çoğu stratum radiatum'a girerler. Diğerleri ise stratum oriens'e geçerek forniks yoluyla hipokampusu terk ederler. Piramidal tabakada, diğer bütün tabakalara giden ve değişik yollar takip eden kısa aksonlu hücreler de mevcuttur. Bu hücreler hipokampusun iç aktivitesini düzenlemektedirler (Petorak, 1984; Demir, 1999).

Stratum polimorfe: Neokorteksin en iç tabakasına benzerlik gösterir. Bu tabakada bazı nöronların aksonları formiks tabakasında bulunur iken bazı nöronların aksonları ise moleküler tabakaya geçmektedir.

Dentat girus da hipokampus gibi üç esas tabakaya sahiptir. Burada stratum moleculare, stratum granulare ve stratum polimorfe bulunmaktadır. Yani hipokampus'ten farklı olarak piramidal hücre tabakası yerine granüler hücre tabakası bulunmaktadır. Dentat girusun polimorfik tabakasını değişikliğe uğramış piramidal hücreler ve sepet hücreleri oluşturur. Dentat girusun lifleri hipokampal formasyonun dışına çıkmazlar. Bu lifler herhangi bir yere uğramadan hipokampus'a gelmektedirler. Dentat girusun açık tarafı fimbriya'ya yönelik C şeklindedir. Diğer tarafı ise hipokampal sulkusun dorsal yüzeyini oluşturur. Moleküler tabakası bu sulkusa komşu, polimorfik tabakası ise fimbriya'ya yakın yerleşmiştir (Kaplan, 1990; Rowland ve Moser, 2013).

Hipokampus histolojik olarak; alveus, stratum oriens, stratum pyramidale, stratum lucidum, stratum radiatum, stratum lakünozum ve stratum moleculare tabakalarından oluşmaktadır.

Alveus hippocampi: En derindeki tabakadır. Ventrikül yüzeyine komşudur. Subikulum ve hipokampus'e ait piramidal hücre aksonlarını içerir.

Stratum oriens: Esas olarak piramidal hücrelerin bazal dendritleri ile internöronların yerleştiği tabakadır. Bu tabakadaki nöron aksonlarının çoğu alveus liflerine katılır. Diğer hücre aksonları ise, en derinde yer alan stratum molekulareye kadar uzanır.

Stratum pyramidalis: Bu tabakada büyük piramidal ve Golgi tip II hücreleri yoğunluktadır. Piramidal hücrelerin tabanı hipokampusun ventriküler yüzeyine dönüktür. Bazal - apikal dendritleri komşu tabakalara dek uzanır. Aksonları ise stratum oriens'ten geçerek alveus liflerine katılırlar. Hipokampus'e asıl şeklini veren buradaki piramidal hücrelerin dizilimidir.

Stratum lucidum: Sadece CA3 bölgesinde bulunur. Hücrelerin yoğun olarak bulunduğu tabakadır ve çoğunlukla motor tip piramidal hücrelerden oluşur. CA3 alanındaki

piramidal hücreler ile dentat girusun granüler hücreleri arasında bağlantı sağlayan yosunsu (mossy) lifler de içerir. Hipokampüsün en ince tabakalarından birisidir. Diğer primatlara göre insanlarda daha belirgin olup CA1 ile CA2 alanlarında bulunmaz.

Stratum radiatum: Stratum oriens tabakası gibidir. Schaffer kollateral lifleri içerir. Bunlar CA3'den CA1'e projeksiyon lifleridir. Bu bölgede yüzeyde bulunan bazı internöronlar da bulunur.

Stratum lakünozum: İnce bir tabakadır ve bu tabakada S. Radiatum da olduğu gibi Schaffer kollateral lifleri içerir. Ancak süperfizyal tabakadan entorinal kortekse uzanan bazı perforan lifler de içerirler. Çok ince bir tabaka olduğu için çoğu zaman stratum molekülare ile birlikte anılırlar ve "stratum lakünozum-molekülare" adı altında tek tabaka halinde de adlandırılırlar.

Stratum molekülare: En yüzeyel tabakadır. Burada da perforan lifler ve piramidal hücrelerin apikal dentritler bulunmaktadır. Bu tabaka bazı kaynaklarca "stratum molekülare" adı altında tek bir tabaka olarak kabul edilirken, bazı kaynaklarda ise 6. ve 7. tabakaları birleştirerek "stratum lakünozum-molekülare" şeklinde tek tabaka olarak da incelenmektedir (Sadler, 1990; Saransaari ve Oja , 1997; Songur ve ark., 2001; Schmidt ve ark., 2012; Rowland ve Moser, 2013; Sendrowski ve Sobaniec,2013).

2.4.3. Hipokampal yollar

Hipokampüsün afferent bağlantıları

Hipokampal formasyondaki en büyük afferent bağlantı entorinal korteksi dentat girusa bağlayan perforan yoldur. Subiculum, alveus ve hipokampüsü birbirine bağlayan yola lifler vermektedir ve CA4 alanı hariç tüm hipokampüse dağılır. Dentat girus granüler hücrelerinin aksonlarına yosunsu (mossy) lifler denir ve bu lifler girus dentatus ile CA3 bölgesinin piramidal hücreleri arasında bağlantı yaparlar. CA3 bölgesi piramidal hücreleri fimbriyaya doğru uzanırlar ve CA1 bölgesine uzanan Schaffer kollateralleri denilen aksonları gönderirken, subiculuma da diğer bir lif grubunu gönderir (Fitz G, Folan J, 2002). Subiculum, hipokampüsün çıktıklarından sorumludur (Waxman, 2002). Subkortikal alanlardan gelen alvear lifler alveus'tan hipokampüs'e geçer. Hipokampüsün CA1 alanı ile subiculum'un iç tabakasına dağılır (Barr ve Klernam, 1988; Witter ve ark., 1989). Ayrıca septal çekirdekten bellekle ilgili kolinerjik lifler, seruluan çekirdekten noradrenerjik lifler, raphe çekirdeği ve orta beyinden serotonerjik lifler, orta beyinin ventral tegmental bölgesinden dopaminerjik lifler alırlar (Fitz G, Folan J, 2002; Kandel, 2013).

Hipokampüsün efferent bağlantıları

Hipokampüsün efferent en büyük bağlantısı neokorteks ile entorinal korteks arasında olan yoldur. İkinci bağlantısı ise fornixdir (Çimen, 1994; Crossmann, 2000). Subikulum ve hipokampüsün büyük piramidal hücreleri fornixe aksonlar gönderirler. Forniks hipokampüs ve subikulumdan başlayan miyelinli lifleri alan fimbriya ile devam eder. Fimbriya önde uncus ile devam eder. Yan karıncığın alt boynuzu tabanı üzerinde arkaya doğru geçerek spleniuma doğru çıkar. Liflerin çoğunluğu splenium corporis callosi'nin altından uzanarak crus fornicis'i oluşturur. Thalamusun arkasında ise corpus fornicis'i oluşturur. Her iki crus fornicis arasında çapraz yapan liflere commissura hippocampi denir (Brodal, 1981; Barr ve Klernam, 1988; Aktan, 1997).

2.4.4. Hipokampüsün fizyolojisi ve işlevleri

Hipokampüste monoaminerjik, kolinerjik, GABAerjik afferentler bulunmaktadır. Hipokampüsten en çok salgılanan eksitator nörotransmitterler glutamat ve aspartat olarak bilinmektedir. Stratum lacunosum ve stratum oriens'te somatostatin-immünoreaktif lifler, stratum pyramidalis, stratum radiatum ve stratum oriens'te glutamat dekarboksilaz (GA)-immünoreaktif lifler, stratum pyramidalis'te ise özellikle kolasistokinin (CCK) – immünoreaktif lifler gösterilmiştir. Bunlara ek olarak; CA3'e giden yosunsu liflerde bir opioid peptid olan dinorfin, bir çok hipokampal alanlarda ise vazoaaktif intestinal polipeptid VIP yaygın olarak bulunmaktadır (Barry ve ark., 1995).

Yakın hafıza olarak tutulan bilgilerin sağlamlaştırılması uykunun REM safhasında meydana gelir. Bu safhada, hipokampüse işaret eden serotonerjik rafe nukleusları aktiftir. Derin uykuda neokorteksteki EEG kayıtları düzenli ve senkronize ritim gösterirken, hipokampal EEG kayıtları desenkronizedir. Uyanıklık durumunda ise neokortikal kayıtlar desenkronize olmasına rağmen; hipokampüs yavaş ve düzenli bir ritim göstermektedir. Hipokampüsün EEG kayıtları her 4-7sn ' de görülen ritmik sinüzoidal tipte teta dalgalarıdır. Teta dalgaları senkron nöronal deşarjın belirtisidir. Teta dalgalarının sadece dikkat ve uyanıklık ile değil, aynı zamanda birçok fizyolojik fonksiyonla ilgili olduğu bilinmektedir (Brodal, 1981; Sadler, 1990).

Hipokampüs özellikle **öğrenme** ve **bellek** ile ilişkili fizyolojik olayların oluşmasında önemli bir role sahiptir. Hipokampüsün amigdala, orbitofrontal korteks ve ön singulat korteksle beraber oluşturduğu sistem bilgi işleme sürecinde ve emosyonel bellek ile deklaratif bellek oluşumunda rol oynar. Septumdan köken alarak hipokampüse projeksiyon yapan kolinerjik nöronların oluşturduğu '**septohipokampal yolak**' öğrenme ve kısa süreli bellek işlevlerinin düzenlenmesi ve yürütülmesi ile ilişkilidir. Öğrenmede ve bellekte etkin olan nöronal işlev '**Uzun Dönemli Potansiyalizasyon**'dur. Hipokampüs aynı zamanda neokortekste kısa süreli

belleği uzun süreli belleğe dönüştürmede önemli rol oynar. Bu süreçte hipokampus uzun süreli bellek için gerekli olan ilk girdilerin sağlanması, ardından bunların uzun süreli belleğe dönüşebilmesi, uzun süreli belleğin sürdürebilmesi için gerekli olan sinaptik bağlantıların oluşturulması ve güçlendirilmesi gibi kritik bir görev yapar. Hipokampus dışarıdan gelen uyarının işlenmesi, herhangi bir tehlike içerip içermediği, eğer tehlike içeriyorsa gerekli önlemlerin alınması, eğer içermiyorsa göz ardı edilmesi gibi süreçlerde de etkin rol oynar (Kandel, 2013).

Hipokampusun anatomik yapısının oldukça karmaşık olması ve beyindeki birçok bölge ile bağlantılı olması, hipokampusun fonksiyonlarının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Hipokampus içgüdülerimiz ve emosyonel davranışlarımızı yöneten limbik sistemi oluşturan limbik loba dahil bir yapıdır. Diğer limbik yapılarda olduğu gibi, hipokampusun değişik alanlarının uyarılması da hiddet, edilgenlik, aşırı seks güdüsü gibi davranış biçimlerinin görülmesine sebep olur.

Hipokampusun bir diğer özelliği de hipereksitabilitesidir. Hafif elektriksel uyarılar hipokampus bölgesinde uyarı kesildikten sonra bile saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur. Bu da hipokampusun belki normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir. İnsanda hipokampal nöbetler sırasında kişi koku, görme, işitme, dokunma vb. halüsinasyonlar içeren çeşitli psikomotor etkiler yaşamaktadır. Bilincini kaybetmemiş ve yaşananların gerçek olmadığını bilse bile bu halüsinasyonlar önlenememektedir. Hipokampusun bu hipereksitabilitesinin sebeplerinden biri, belki de hipokampus korteksinin bazı alanlarının beynin diğer bölgeleri gibi altı tabakalı değil de üç sinir hücresi tabakasından oluşmasıdır (Kandel, 2013).

Hipokampusun hafıza ve özellikle yakın hafıza ile ilgili olduğuna dair önemli bilgiler mevcuttur. Bazı kişilerde epilepsi tedavisi için sağ ve sol hipokampus cerrahi olarak iki taraflı çıkarılmıştır. Bu insanlar önceden öğrenilmiş anıları hatırlayabilmekte, ancak yeni bilgilerin öğrenilmesi mümkün olmamaktadır. Özellikle sözlü (verbal) öğrenim durur. Gerçekten de, her gün birarada buldukları insanların bile isimlerini öğrenemezler. Yine de bir an için günlük hayatlarında birşeyler olduğunu hatırlayabilirler. Saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler; ancak birkaç dakikadan fazla uzun süreli bellek oluşturma yetenekleri kısmen ya da tamamen yok olmuştur. (Anterograd Amnezi) Hipokampusların harabiyeti eskiden öğrenilen anıların kaybına da neden olur (Retrograd Amnezi); ancak bu uzak geçmiş anılarda ziyade bir yıl önceki anılar için daha geçerlidir.

Hipokampusun kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesi güdüsünü sağladığı, yani hipokampusun yeni informasyonun kalıcı depolamaya çevrilmesi gerçekleşinceye kadar zihnin

onu tekrarlamasını gerektiren sinyal veya sinyaller ilettiği ileri sürülmüştür (Guyton ve Hall, 1996).

Hipokampüsün uyarılmasıyla birçok endokrin ve davranışsal değişiklikler gözlemlenmiştir. Aşırı kızgınlık, öfke yada sakinlik, aşırı seks güdüsü, hallüsinasyonlar ve defansif davranışlar görülebilmektedir. Hipofizin piramidal hücreleri kortikosteroid seviyesindeki değişiklikleri algılar (Brodal, 1969; Guyton, 1991; Dere, 1999). Ayrıca hipokampüsün ön bölgesinde östradiolü konsantre eden nöronlar saptanmıştır. Sıçan deneylerinde ise hipokampüsün uyarılması ile ovulasyonda inhibisyon meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca fornixin kesilmesi ile ACTH salınımında bozukluk olduğu belirtilmiştir (Aktan, 1996).

Hipokampal formasyon sonuçta; insanlarda ve hayvanlarda oldukça önemli görevler üstlenen bir beyin bölgesidir. Özellikle insanın yaşamında ve kültürel gelişiminde, öğrenme ve hafıza olgusunun önemi göz önüne alındığında, hipokampüs ve hipokampal formasyon ile ilgili çalışmaların, halihazırda olduğu gibi, gelecekte de tıbbi araştırmalarda oldukça önemli bir yer tutacağı rahatlıkla söylenebilir (Ruit, 1988). Ayrıca bağışıklık, üreme, ağrı algılanması, yiyecek alımı, kan basıncı, iyon dengesi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonların, günlük ya da yıllık ritimlerinin düzenlenmesi gibi hipokampal roller bildirilmiştir (Gol ve Faibisch, 1966; Raitere, 1992; Lathe, 2001).

2.4.5. Hipokampüs lezyonları

Genel olarak hipokampüsün dışarıdan uyarılması ile kızgınlık, sakinlik veya hiperseksüalitenin herhangi birinin klinik olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Nöbet ise hipokampal uyarımın diğer bir sonucudur. Hafif hipokampal uyarılmalarda ise, uyarım bittikten sonra bile saniyelerce süren bir epileptik nöbet görülebilmektedir. Bu nöbetler sırasında hastalar koku, görme, dokunma, işitme ve benzeri şekilde halüsinasyonlar tanımlarlar. Bu sırada hastalar bilinçlidir ve bu halüsinasyonların gerçek olmadığını bilirler (Klüver ve Bucy, 1939).

Hipokampüs lezyonları, uzun süreli (sekonder ve tersiyer) hafıza, kişilik ve zekâyı etkilememektedir. Yani hipokampüsünde lezyon olan bir şahıs, eskiden öğrendiklerini rahatlıkla hatırlayıp ifade edebilirken, yeni şeyler öğrenememektedir. İnsanda, iki taraflı hipokampüs çıkarılması sonucunda hastaların daha önceden belleklerine kaydedilmiş bilgiler üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır fakat bu kişilerin sözel ve sembolik anıları kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçirme hatta depolama yetilerinin kaybolduğu belirtilmiştir. Bu

kişiler, zekanın temelini oluşturacak türden yeni uzun süreli bellekler kuramazlar. Buna anterograd amnezi denir (Guyton ve Hall, 1996).

Ayrıca hipokampuslerin harabiyeti eskiden öğrenilen anıların kaybına da neden olur (retrograd amnezi) ancak bu uzak geçmiş anılarından ziyade bir yıl önceki anılar için daha geçerlidir (Guyton, 1996).

Heinrich Klüver ve Paul Bucy insanda hipokampusü içine alacak şekilde temporal lobun medial parçalarının iki taraflı çıkarılmasından sonra belirgin bir şekilde hafıza kaybının olduğu görülmüş ve Klüver-Bucy Sendromu adı verilen klinik bir tablonun oluştuğunu belirtmişlerdir (Moss ve ark., 1981; Dere, 2000; Songur ve ark., 2001).

Bu tablonun belirtileri şöyledir:

1. İlk kez görülen objelere anlam verilemez. Psişik körlük durumu oluşur.
2. Beslenme alışkanlıklarında değişiklikler (yiyecekleri sürekli ve uzun şekilde kokladıktan sonra yeme ya da değişik cisimlere karşı yeme isteği vs.).
3. Yeni şeyleri hafızalarında tutamaz (amnezi) ve yeni beceriler elde edemezler.
4. Hiperseksüalite (bazen tam tersi) gelişir. Canlı, cansız ayrımı yapılmadan sıklıkla seksüel aktiviteye yönelir.
5. Tüm görsel uyaranlara hızla reaksiyon gösterir.
6. Uysallık vardır. Bu duygusal yönden bir yanıtızlık durumudur. Korku-kızgınlık duygusu kaybolur (Moon ve ark., 2012; Pilleri, 1966).

Yakın zamana kadar yaşlanma sürecinde, hipokampüsteki hücre sayısının büyük ölçüde azaldığı, bunun da yaşlılıkla beraber görülen bunamaya (demansa) neden olabileceği düşünülüyordu. Fakat, son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu, yaşlanma ile hipokampüsteki hücre kaybı arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmadığı anlaşılmıştır. Ancak, Alzheimer Hastalığına yakalanmış insanların hipokampal CA1, CA2 ve CA3 alanlarına ait piramidal hücre sayısında bir azalma tespit edilmiştir (Selkoe, 1993).

Aynı zamanda alkolizm, kronik malnutrisyon, tiamin eksikliği, kanama ve enfarktüs gibi durumlarda hipokampus'ta iki taraflı olarak fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmıştır. Bu lezyonlar sonucu yeni anıların hafızaya kaydedilememesi ve Korsakoff Sendromu (Dismnezik Sendrom) denilen bir amnezi durumunun oluştuğu belirtilmiştir. Sözü edilen bu sendromda, hastalar rahatsızlanmadan önce öğrendiği karmaşık işleri başarabilirler. Fakat bundan çok daha basit, ancak yeni öğrenilmiş becerileri uygulayamazlar. Ayrıca hastaların kendi geçmişi ile ilgili hayal veya konfüzyon tarzı deneyimlerden bahsettiği ve bu deneyimlere kendilerinin de inandığı belirtilmektedir. Bu durum konfabulasyon olarak tanımlanmaktadır (Dere, 2000; Andreoli ve ark., 2008).

Sonuç olarak, hipokampus filogenetik olarak beynin en eski kısımlarından olup aynı zamanda üzerinde en çok araştırma ve inceleme yapılan bölgesidir. Kendi içinde ve beynin diğer bölgeleri arasında yoğun bir nöral ağ bağlantısı bulunmaktadır. Hipokampus hafıza, konum belirleme ve duygusal faaliyetler üzerine önemli fonksiyonlar içermektedir ve bununla birlikte lezyonlarında önemli derecede hafıza bozuklukları ve duygudurum değişiklikleri meydana gelmektedir. Hipokampus lezyonları sonucunda ortaya çıkan davranış değişikliklerinden, kortikal ve duyuşal uyarılardan gelen bilgiyi kodlayamaması sorumlu tutulmuştur. Hipokampusun anatomisi ve işlevleri üzerine çok fazla bilgiye sahip olmamıza rağmen bu konudaki araştırmalar son yıllarda giderek artış göstermektedir.

2.5. Serebellum

2.5.1. Serebellum embriyolojisi

Serebellum, embriyonik gelişimin sonlarına doğru alar plakların dorsolateral parçalarının iç kısımlara doğru kıvrılmasıyla rombik dudakları meydana getirir. Pontin fleksurun derinleşmesi ile birlikte metensefalik rombik dudaklar sefalokaudal yönde kalınlaşarak bir çift serebellar plağı oluştururlar. Embriyo 12 haftalık iken, bu plağın küçük bir orta hat parçası vermiş, ve iki lateral parçası hemisferler vardır. Bir süre sonra, transvers bir fissürün ortaya çıkmasıyla, vermişden nodülü ve hemisferlerden de flokkulusu ayırır. Oluşan bu yeni yapı flokkonodüler lob adını alır ve bu lob, filogenetik olarak serebellumun en ilkel parçasıdır. Başlangıçta, serebellar plak nöroepitelial manto ve marginal tabakalardan ibarettir. Gelişimin daha ileri evrelerinde, nöroepitelium tarafından oluşturulan bazı hücreler, serebellum yüzeyine göç ederek dış granüler tabakayı oluştururlar. Bu tabakadaki hücreler, bölünme yeteneklerini koruyarak serebellum yüzeyinde bir proliferatif bölge oluştururlar. Gelişimin 6. ayında dış granüler tabaka, değişik hücre tiplerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu hücreler, farklılaşmakta olan Purkinje hücrelerine doğru göç ederek granül hücreleri, basket hücreleri ve stellat hücrelerini oluştururlar. Purkinje hücreleri, Golgi II nöronları ve dış granüler tabaka tarafından üretilen nöronlardan oluşan serebellar korteks, kalıcı boyutlarına doğumdan sonra ulaşır. Dentat nukleus gibi derin yerleşimli nukleuslar ise son pozisyonlarını doğumdan önce alırlar (Başaklar ve Sönmez, 1996; Dere, 2000; Snell, 2000).

2.5.2. Serebellum anatomisi

Serebellum fossa cranii posterior içinde yer alır. Encephalonun ikinci büyük bölümü,

rhombencephalanun en büyük bölümüdür. Serebellum yukarıda tentorium cerebelli aracılığıyla lobus occipitalis ile, önde ventriculus quartus aracılığıyla pons ve medulla oblongata ile komşudur ve beyin sapının etrafını saran bir oluşumdur (Arıncı ve Erhan, 2001; Taner, 2007). Serebellum, sağda ve solda hemispherium cerebelli ve bu hemisferlerin arasında yer alan vermis cerebelli adı verilen yapılardan oluşmaktadır. İki hemisfer arasında önde incisura cerebelli anterior, arkada incisura cerebelli posterior adı verilen çentikler bulunmaktadır. Alt yüzde, her iki hemisfer arasında vermisin bulunduğu derin çeltiğe vallecula cerebelli adı verilir. İncisura cerebelli posteriora falx cerebelli adı verilen, dura mater uzantısı yerleşmiştir. Hemisferlerin dış yüzünde folia cerebelli adı verilen çok fazla miktarda kıvrım bulunmaktadır. Bu kıvrımlar arasında fissurae cerebelli adı verilen yarıklar yer alır.

Serebellum, esasında 3 loba ayrılmaktadır. Bu loblar; lobus cerebelli anterior, lobus cerebelli posterior ve lobus flocculonodularisdir. Lobus cerebelli anterior ve lobus cerebelli posterior fissura prima ile; lobus cerebelli posterior ile lobus flocculonodularis ise fissura posterolateralis ile birbirinden ayrılmıştır. Bu lobuslar da çeşitli fissuralar ile lobuluslara ayrılır (Tablo 2) (Taner, 2002; Gökmen, 2003; Kandel, 2013).

Tablo 2. Cerebellum loblarına karşılık gelen vermiş cerebelli ve hemisferium cerebelli yapıları

	Lobus cerebelli anterior	Lobus cerebelli posterior	Lobus cerebelli flokulonodularis
Vermis cerebelli	Lingula cerebelli	Declive	
	Lobulus centralis	Folium vermiş	Nodus vermiş
	Culmen	Tuber vermiş	
		Pyramis	
		Uvula	
Hemisferium cerebelli	Ala lobuli centralis	Lobulus simplex	Pedunculus flocculi
	Lobulus quadrangularis	Lobulus semiulnaris superior	Flocculus
		Lobulus semiulnaris inferior	
		Lobulus paramedius	
		Lobulus biventer	
		Tonsilla cerebelli	

2.5.3. Serebellum histolojisi

Serebellum beyaz ve gri cevher düzeni bakımından serebrumda olduğu gibi dışta gri (substantia grisea), içte ise beyaz cevherden (substantia alba) oluşmuştur. Dıştaki gri cevher tabakası bir kabuk gibi sarılmıştır ve cortex cerebelli olarak adlandırılır. İçteki beyaz cevher tabakasına ise corpus medullare cerebelli denilmektedir (Tanyolaç, 1993).

Farklı nöron gruplarının yer aldığı cortex cerebelli, dıştan içe doğru stratum moleculare, stratum purkinjense ve stratum granulosum olmak üzere üç farklı tabakadan oluşmaktadır.

Stratum moleculare: Cortex cerebellinin en yüzeysel tabakasıdır ve sinaptik yoğunluğu en fazla olan tabakadır. Bu tabakada dışta stellat hücreleri (yıldız) ve içte basket (sepet)

hücreleri olmak üzere iki tip nöron vardır. Ayrıca bu tabaka granül hücrelerinin aksonlarını da içermektedir. Ve birçok purkinje hücresiyle sinaps yapma yeteneğindedirler.

Stratum purkinjense: Cortex cerebellinin orta tabakasını oluşturan, tek sıra şeklinde dizilmiş armut biçimli, büyük Purkinje nöronlarının bulunduğu tabakadır. Purkinje hücrelerinin aksonları, granüler tabakadan geçerek beyaz cevhere girerler. Burada miyelin kılıf kazanarak serebellar çekirdeklerinin biri ile sinaps yaparak sonlanırlar. Bu aksonların kollateral dalları, granüler tabakadaki yıldız ve sepet hücrelerinin dentritleri ile sinaps yaparlar. Purkinje hücresi aksonlarının çok azı beyin sapındaki vestibuler çekirdeklerde sonlanırlar.

Stratum granulosum: Cortex cerebellinin en iç tabakasıdır. Bu tabakada çok sayıda koyu boyanan, küçük granüler hücreler bulunmaktadır. Her bir granüler hücre aksonu miyelinsizdir ve moleküler tabaka içine geçerek T harfi şeklinde ikiye ayrılırlar. Purkinje hücrelerinin dendritik uzantılarına dik olarak seyreden paralel liflerin çoğu Purkinje hücrelerinin dendritlerinin dikensi uzantıları ile sinaps yapar. Dentritleri serebelluma giren mossy fibrillerinin aksonlarıyla sinaps yaparlar. Granüler nöronlar basket hücreleri, golgi hücreleri ve purkinje hücrelerinin dentritleri ile sinaps yapmaktadırlar (Taner, 2007; Kandel, 2013).

Serebellum nucleusları (nuclei cerebelli): Corpus medullare cerebelli içerisinde ayrıca orta hattın her iki yanında yerleşmiş nuclei cerebelli adı verilen dört çift nucleus vardır. Nuclei cerebelli, corpus medullare cerebelli içerisinde medialden laterale doğru; nucleus fastigii, nucleus globosus, nucleus emboliformis ve nucleus dentatus olarak sıralanmaktadır.

2.5.4. Serebellum bağlantıları

Serebellumu beynin diğer bölgelerine bağlayan afferent ve efferent lifler olmak üzere iki bağlantıdan oluşmaktadırlar.

Efferent lifler; serebellumun korteksindeki purkinje hücrelerinin aksonları olarak başlar ve bunlardan bir çoğu, serebellum nucleuslarında nöron değiştirirler. Efferent yollar içinde, nucleus dentatus, nucleus emboliformis ve nucleus globosusdan başlayan lifler Pedunculus cerebellaris Superior yolu ile serebellumu terk ederken, nucleus fastigii'den başlayan lifler ise, Pedunculus Cerebellaris inferior yolu ile serebellumu terk etmektedirler (Yıldırım ve ark., 2002; Öber ve İzzetoğlu, 2006).

Afferent lifler; serebelluma yosunsu ve tırmanıcı lifler olmak üzere iki uyarıcı lif sistemi giriş yapar. Yosunsu (mossy) lifler, beyin korteksinden ve omurilikten giriş alan beyin sapı çekirdeklerinden kaynaklanır. Bu lifler, stratum granulosumdaki hücrelerin dentritleri ile sinaps yaparlar. Her bir yosunsu lif beyaz cevher içerisinde folium cerebellinin sayısı kadar yan

dal verir. Folium cerebelli içine ulaştıktan sonra iki veya üç dala ayrılarak granüler hücrelerle sinaps yaparlar. Eğer ortamda golgi I hücreleri bulunursa bunlar ile de sinaps yaparlar. Granüler hücreler stimüle edici, golgi hücreleri ise inhibe edici etkiye sahiptirler. Bu lifler purkinje hücrelerini dolaylı yoldan etkilerler. Tırmanıcı (climbing) lifler, inferior oliver çekirdeklerden direkt olarak purkinje hücrelerinin dentritlerine impuls taşırlar. Bu liflerin aksonları corteks cerebelli'ye girdikten sonra Purkinje hücrelerinin etrafına sarılmak suretiyle çok sayıda eksitator sinaptik bağlantılar oluştururlar. Yapılan çalışmalarda tırmanıcı liflerin yosunsu liflerle taşınan impulslara karşı purkinje hücrelerinin cevabını düzenledikleri görülmüştür. Bu etki serebellumun öğrenmedeki rolü bakımından önem taşımaktadır. Serebellar korteks, tırmanıcı ve yosunsu liflerin yanında beyin sapı nükleuslarından olan nuclei locus serulous ve nuclei rapheden de yoğun afferent lifler almaktadır (Kandel, 2013).

2.5.5. Serebellum işlevleri:

Serebellum işlevsel olarak 3 bölgeye ayrılmaktadır; Vestibuloserebellum, pinoserebellum, serebroserebellum

Vestibuloserebellum, filogenetik olarak serebellumun en eski parçasıdır ve flokkulonodüler lob tarafından oluşturulur. Bu bölge bilgiyi medulla vestibular çekirdeklerden alır ve doğrudan vestibular çekirdeklere akson verir. Vestibuloserebellar sistem yoluyla motor aktivitenin gerçekleştirilmesi sırasında vücut postürünün devam ettirilmesi ve ayarlanmasında, durma ve yürüme sırasında vücut dengesinin düzenlenmesi söz konusudur. Bir diğer fonksiyonu da durumda ve çevrede ani değişikliklere yanıt olarak daha önceden öğrenilmiş davranışlara göre motor yetilerin öğrenilmesidir. Özellikle vestibular refleks yolu serebellar aktivite ile kolaylaştırılır.

Spinocerebellum, vermis ile bunun etrafında uzanan medial bölgelerden oluşur. Periferden serebelluma gelen bilgi bu bölgeye gelir ve gelen bilginin önemli bir kısmı medulla spinalisten kaynaklanmaktadır. Spinocerebellumun çıkışı nükleus fastigi, nükleus globosus ve nükleus emboliformis yolu ile olmaktadır.

Spinocerebellum motor eylemin yerine getirilmesinde ve koordinasyonunda rol alır. Kas tonusunun düzenlenmesi, istemli hareketin akıcı ve düzenli bir şekilde yapılmasını ve pozisyonumuzun korunmasını sağlar (Kandel, 2013).

Serebroserebellum, serebellumun lateral kısımlarına denilir. Bu bölge bilgiyi çoğunlukla poststaki nükleuslardan almaktadır. Bu nükleuslara ise bilgi corteks cerebriden gelir. Serebroserebellumun çıkışı nükleus dentatus yolu ile talamusa, oradanda motor ve premotor kortekse gitmektedir.

Serebroserebellum istemli motor aktivitenin koordinasyonunda rol alır. Ayrıca hareketin planlanması, programlanması ve başlatılmasında önemli bir role sahiptir (Kingsley, 1996).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 10-12 haftalık 250-300gr ağırlığında 30 adet erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma protokolü ve deneysel metodu Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylandı (HADYEK/35, 01.01.2015). Deneyler süresince Etik Kurul şartlarına uyulması konusunda özen gösterilerek hayvanların bakımı, çalışmanın deneysel süreci Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Diğer tüm histolojik çalışmalar Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Sıçanlar deney süresi boyunca Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde 28 gün boyunca altları plastik, üstü tel olan özel kafeslerde üzeri hava alabilecek şekilde oda ısısında 24 ± 20 °C'de, 12 saat gece 12 saat gündüz sirkadien ritimde tutuldu. Çalışma boyunca hayvanlar standart pellet yem ile beslenirken, içme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. Hayvanlara uygulanan işlemlerin tüm aşamaları OMÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu yönergesine uygun biçimde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda kullanılan 10-12 haftalık 250-300gr ağırlığında 30 adet Wistar Albino türü sıçanlar, rasgele seçilerek ve her grupta 6 erkek sıçan bulunacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Gruplardaki hayvanlar ayrı ayrı kafeslere konuldu. EMA grubu 28 gün boyunca günde 11:00 – 12:00 saatleri arasında 1 saat süresince elektromanyetik alana maruz bırakıldı. Kafein grubundakilere ise standart çeşme suyu yerine suluklarına 1 gr/L kafein içeren su konularak bırakıldı.

Gruplar şu şekilde oluşturuldu (Tablo 3):

1.grup: Kontrol grubu (kont) (n:6)

2.grup: Sham kontrol grubu (sham) (n:6)

3.grup: 900 MHz elektromanyetik alana (EMA) maruz bırakılan grup (n:6)

4.grup: Kafein grubu (n:6)

5.grup: 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan ve kafein verilen (EMA + kafein) grup (n:6)

1- Kontrol grubu (Kont): Bu grubundaki hayvanlar 28 gün boyunca standart sıçan pelet yemi ile beslendiler ve içme suyu olarak çeşme suyu verildi. Bu gruptaki hayvanlar EMA' ya maruz tutulmadı.

2- Sham kontrol grubu (Sham): Bu gruptaki hayvanlar 28 gün boyunca standart sıçan pelet yemi ve çeşme suyu ile beslenecekler ve günde 1 saat pleksiglasdan yapılmış olan 6 kollu düzenek içerisinde elektromanyetik alana maruz kalmadan tutuldular. Bu grubun amacı; manyetik alana maruziyet sırasında peksiglasdan yapılmış olan kaba konulan hayvanların manyetik maruziyet olmadan da stres yaşayıp yaşamayacaklarını gözlemlemektir.

3- Elektromanyetik alana maruz bırakılan grup (EMA): EMF grubundaki sıçanlar 28 gün boyunca 11: 00 – 12:00 saatleri arasında günde 1 saat pleksiglasdan yapılmış 6 kollu düzenek içerisinde monopol antenden sağlanan 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakıldılar. Ayrıca her sıçanın 28 gün boyunca her gün aynı saatlerde manyetik alana maruz kalmalarına önem verilmiştir. Diğer gruplarda olduğu gibi standart pelet yem ile beslendiler, içme suyu olarak da çeşme suyu kullandılar.

4- Kafein grubu (Kafein): Kafein grubundaki sıçanlara 28 gün boyunca içme suyu olarak çeşme suyu yerine, 1 gr/L kafein içeren su kullanıldı. Beslenmeleri diğer gruptakiler gibi standart sıçan pelet yemi ile sağlandı.

5- 900 MHz elektromanyetik alan + Kafein (EMA + Kafein) grubu: 28 gün boyunca bu grupta bulunan hayvanlara içme suyu olarak çeşme suyu yerine, 1 gr/L kafein içeren su verildi. Hayvanlar standart sıçan pelet yemi ile beslendiler. Aynı süre içerisinde (28 gün) her gün 11:00 – 12:00 saatleri arasında günde 1 saat pleksiglastan yapılmış olan 6 kollu düzenek içerisinde monopol antenden sağlanan 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakıldılar.

Tablo 3. Deney gruplarının oluşturulması

Gruplar		
I. grup	6 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan	Kontrol Grubu Elektromanyetik alana maruziyet olmadı.
II. grup	6 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan	Sham Grubu Elektromanyetik alana maruziyet olmadı.
III. grup	6 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan	EMA Grubu 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakıldı.
IV. grup	6 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan	Kafein Grubu İçme suyu yerine 1 gr/L kafein içeren su kullanıldı.
V. grup	6 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan	EMA + Kafein Grubu 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakıldı ve içme suyu yerine 1 gr/L kafein içeren su kullanıldı.

3.3. Deney Düzenegi

Elektromanyetik alan kaynağı olarak 900-1800 MHz’de çalışan ve 1-2 watt çıkışlı (PW=Pulse Wave) Elektromanyetik alan jeneratörü kullanılmıştır. Monopol anten ile sıçanlara 900 MHz yarım dalga RF elektromanyetik radyasyon uygulandı. Kullanılan antenler cep

telefonu antenine eşdeğer, dairesel polarizasyonlu, yönlü antenlerdir. Sinyal jeneratör 2 Watt güçte çalıştırılmıştır ve monopul anten yakın alanındaki güç yoğunluğu deney süresince elektrik alan probu (EXTECH RF EMF strengthmeter) ile hassas bir şekilde ölçülmüştür. Bu ölçümler 0. dakikada başlatılmak üzere her altı dakikada bir kaydedilmiştir. Her bir günün sonunda 11 ölçüm kaydedilmiştir (Tablo 4). EMA ve EMA+Kafein grubunda bulunan sıçanlar 28 gün boyunca 1 saat süresince pleksiglastan yapılmış olan 6 kollu düzenek içerisinde monopul antene eşit mesafede tutulmuştur (Şekil 3).

Tablo 4. 22.10.2015 tarihli elektrik alan ölçer probu ile alınan hassas ölçüm sonuçları (mV/m)

No	Saat 22.10.2015	Sıçan kafa bölgesi ölçüm sonuçları (mV/m)
1	11:00	74,2
2	11:06	88,2
3	11:12	92,6
4	11:18	55,5
5	11:24	53,6
6	11:30	53,6
7	11:36	63,2
8	11:42	57,7
9	11:48	63,2
10	11:54	70,5
11	12:00	65,5



Şekil 3. 900 MHz EMA maruz kalma deney düzeneği ve elektrik alanı ölçüm sistemi

3.4. Histolojik İşlemler

3.4.1. Perfüzyon

Deney sonunda tüm gruplardaki hayvanlar perfüzyondan 12 saat önce aç bırakıldılar ve 28 gün tamamlandığında hayvanlar perfüzyon işlemi yapılmadan hemen önce tartıldılar. Sıçanlar ortalama 311,19 gr ağırlığındaydılar. Perfüzyon öncesi, sıçanlara (10 mg/100mg vücut ağırlığına) ketamin (50 mg/ml, Ketalar®, Pfizer, İstanbul) ve (0,25 mg/100mg vücut ağırlığına) prilokain hidroklorür (% 2, Citanest®, AstraZeneca, İstanbul) uygulaması ile genel anestezi sağlandı (Şekil 4). Denekler derin anestezi altına alındıktan sonra sırt üstü pozisyonda bir ızgara üzerine sabitlenip pens yardımıyla ekstremiteler kontrol edildi ve hiçbir refleks alınmadığı anda perfüzyon işlemine geçildi. Pens ve makas yardımıyla diyaframın altından, yukarı-sağa ve sola doğru ilerleyerek göğüs kafesi açıldı, kalp ortaya çıkarıldı (Şekil 5). Kalp çalışır durumdayken perfüzyon setinin dokuya saplanacak olan plastik kanülü sol ventrikül apeksine yakın bir noktadan girilerek kalbe yerleştirildi. Hiç vakit kaybetmeden bir mikromakas kullanılarak sağ atriyumda küçük bir kesi oluşturularak venöz kanın dışarıya akması sağlandı. Sağ atriyumdan çıkan venöz kanın rengi berraklaşmaya kadar (yaklaşık 1-1,5 dakika) plastik kanül aracılığı ile intrakardiyak yoldan kanın vücuttan uzaklaşmasını sağlamak için % 0,9'luk serum fizyolojik verildi. Serum fizyolojik ile vücuttaki kan damarlarının

tamamen kandan temizlendi ve yine aynı yol izlenerek yaklaşık 3–4 dakika süreyle tamponlanmış % 10'luk nötral formalin verilerek dokuların tespiti sağlandı. Perfüzyon işlemi boyunca sıçanlar gözlemlendi ve formalin fiksasyonunun belirtisi olan “formol dansı” olarak adlandırdığımız ekstremitelere tetanik kasılmalar izlendi. Hayvanların vücudu sertleşip, ekstremiteleri ve kuyruklarının rengi beyazlaşmaya kadar tespit işlemine devam edildi. Perfüzyonun bitiminden sonra hayvanların kafatasının deri kısmı kaslardan uzaklaştırıldı. Beyin ve beyinciğin çıkartılması için kafatası kemikleri kemik makasıyla (guj) dikkatli bir şekilde kırıldı. Beyin ve beyinciğin hasar görmemesine azami derecede dikkat edildi, beyin ve beyincikleri tamamen (beyin sapı ile birlikte) çıkartıldı. Beyin ve beyincik dokuları tamamen çıkarıldıktan sonra % 10'luk formolin içeren özel şişelere konuldu ve yaklaşık 10 gün boyunca tespit solüsyonu içerisinde post fiksasyona tabi tutuldular. Yaklaşık 10 gün fiksatif içerisinde bırakılan beyinlerin sol ve sağ yarım küreleri birbirinden ayrıldı ve beyincikler ile birlikte histolojik takip işlemine alındılar.



Şekil 4. Deneklere perfüzyon öncesi anestezi için yapılan enjeksiyon



Şekil 5. Deneklere uygulanan kardiyak perfüzyon işlemi

3.4.2. Rutin Histolojik Doku Takibi

Beyin ve beyincikler %10'luk formol tespit solüsyonundan çıkarıldı. Sıçanların beyin ve beyincikler kendi gruplarına göre ayrılarak bir gün boyunca akarsuda yıkandı. Yıkama işleminin ardından dehidratasyon amacıyla, dokular dereceli alkol serilerinden (%70, %80, %96, %100) geçirildi. Sonrasında şeffaflaştırma amacıyla dokular ksilen (Merck Millipore, Belçika) solüsyonu ile muamele edildi. Son olarak doku takip süreci parafin aşamasıyla tamamlandı. Sıçanların sağ ve sol beyin yarım küreleri ve beyincikler sıcak parafin içine alındıktan sonra dokuların gömme işlemine geçildi (Tablo 5) (Şekil 6-7).

Tablo 5. Beyin dokularının takibinde kullanılan kimyasallar ve süreleri

Kimyasal Maddeler	Süreleri
% 70'lik alkol	1 saat 15 dakika
% 80'lik alkol	1 gece
% 96'lık alkol	1 saat 15 dakika
% 96'lık alkol	1 saat
% 100'lük alkol	1 saat 15 dakika
% 100'lük alkol	1 saat
Ksilen	40 dakika
Ksilen	40 dakika
Ksilen	30 dakika
Paraplast (Tekkim)	1 saat (60°C'lik etüvde)
Paraplast	1 saat
Paraplast	1 saat
Paraplasta Gömme	-



Şekil 6. Doku takibinden sonra beyin dokularının gömülme işlemi



Şekil 7. Doku deparafinizasyonu

3.4.3. Kesit Alma İşlemi

Doku takibi yapılan beyin ve beyinciklere grubunu belirten etiketler koyularak bloklama yapıldı. Bloklanan beyin ve beyincik dokularının kesit alınmasına başlanmadan önce çalışmamız için bir pilot çalışma yapılarak stratejik bir plan belirlendi. Pilot çalışma sonucuna göre kesitlerin transvers düzlemde ve beynin sağ yarım küresinden alınması uygun bulundu. Hazırlanan bloklar, çelik bıçaklar kullanılarak mikrotom (Leica RM2125RT) ile beyin dokuları için 25 mikron kalınlığında (1/6 örnekleme), histopatolojik incelemeler için ise 7 mikron kalınlığında (1/18 örnekleme) kesitler alındı (Şekil 8). Beyincik dokuları için ise, 12 mikron kalınlığında (1/15 örnekleme), histopatolojik incelemeler için de 10 mikron kalınlığında (1/30 örnekleme) kesitler alındı.

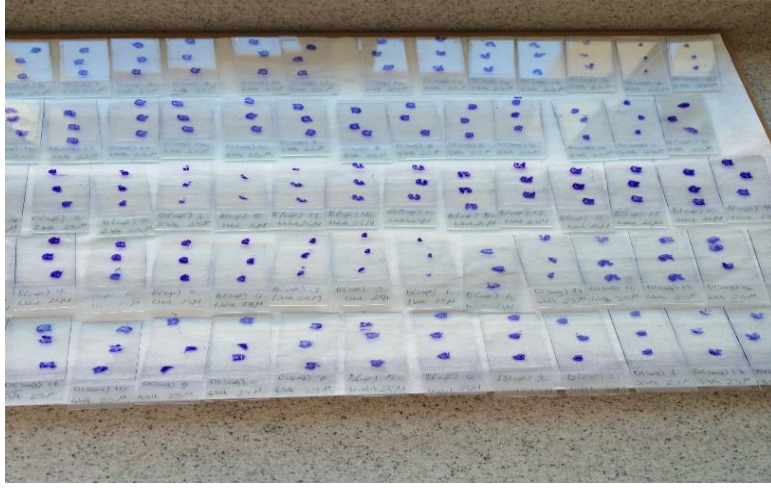
Kesit almaya başlamadan önce 45 oC' ye kadar ısıtılan benmari içindeki suya lamın üzerindeki dokuların lam üzerinden dökülmemesi için dokunun özelliğine göre ayrı bir kaptaki % 5 lik toz jelatin (Tekkim) çözündürülerek ilave edildi. Her bloktaki beyin horizontal düzlemde tümüyle kesildi. Alınan kesitlerin bu havuzda tamamen açılması sağlandıktan sonra kesitler sırasıyla ve aynı yönelimde her lamda üç adet olacak şekilde sıralandı. Sonrasında bir gece etüvde bekletilerek kesitlerin lama yapışması sağlandı ve boyama işlemine geçildi.



Şekil 8. Mikrotom (Leica RM2125RT) ile kesit alımı

3.4.4. Kresil viyole ile Boyama

100 ml distile suya 0,1 gr kresil viyole katılarak kresil viyole boyası hazırlandı ve boya etüve koyularak ısıtıldı. Boyama işleminde kullanılacak olan diğer alkol serileri de hazırlandıktan sonra boyama işlemine geçildi. Tüm dokular boyanmadan önce birkaç kesit üzerine deneme yapıldıktan sonra dokuların özelliğine göre boyada bekletilme süreleri belirlenerek aşağıdaki prosedüre göre tüm dokular boyandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra boyanın doku üzerine sabitlenmesi için çeşitli alkol aşamalarından geçirildi. En son aşama olarak entellan ile kapatılan lamlar kurutma tablalarının üzerinde birkaç gün bekletilerek kurutuldu (Tablo 6) (Şekil 9).



Şekil 9. Kesitlerin boyama sonrası görünümüleri

Tablo 6. Kesitlerin boyanmasında kullanılan kimyasallar ve süreleri

Kullanılan Kimyasallar	Süreleri
Ksilen (x4)	30 dakika
% 100'lük alkol (x2)	10 dakika
% 96'lık alkol	10 dakika
% 80'lik alkol	10 dakika
% 70'lik alkol	10 dakika
Distile su	10 dakika
Kresil viyoleto	4 dakika
Distile su	5 dakika
% 70'lik alkol	2 dakika
% 80'lik alkol	5 dakika
% 96'lık alkol	5 dakika
% 100'lük alkol	5 dakika
Ksilen (x2)	30 dakika
Entellan (SIGMA)	Kapama

3.5. Stereolojik Analizler

İki boyutlu kesitlerden elde edilen veriler kullanılarak, gerçekte üç boyutlu özelliklerine dair yorum yapmayı sağlayan bilim dalına stereoloji denilmektedir (Mayhew ve Gundersen, 1996). Stereolojik yöntemler, hacim, yüzey alanı ve sayı gibi birçok önemli sayısal değerlerin tarafsız ve etkin şekilde hesaplanmasına imkan tanımaktadır (Kaplan ve ark., 2012). Stereolojik metodların temelini sistematik rastgele örnekleme (SRÖ) oluşturur ve bu yöntemle yapının her noktası eşit olarak örneklenme olasılığına sahip olur. Bu örnekleme biçiminin temel özelliği, çalışılacak olan yapıdan örnekler alınmanın gerekli olduğu durumlarda, yapının her noktasının eşit örneklenme olasılığına sahip olmasını sağlamasıdır (Canan, 2002).

Çalışmamızın stereolojik sayım ve hesaplamalar bölümü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Stereolojik sayıma geçilmeden önce sayım kurallarının belirlenebilmesi için bir pilot çalışma uygulandı (Şekil 11). Böylelikle etkin ve tarafsız sayım gerçekleştirildi. Bu şekilde çalışmanın özelliklerine uygun olan örnekleme yöntemi ve analiz stratejileri belirlendi ve stereolojik metotlardan birisi olan optik parçalama tekniği kullanarak mikroskopik kesitlerdeki hipokampüste bulunan toplam nöron sayısı ve beyincikte bulunan toplam Purkinje hücre sayısı hesaplandı. Optik parçalama, bir organda, dokuda veya belirli bir yapıdaki toplam taneciklerin tarafsız ve etkin bir şekilde hesaplanmasını sağlayan yöntemdir. İncelenecek bölge hacminin sistematik rastgele örneklemeyle elde edilen belli bir bölümünde, optik disektörle hücre veya hücre topluluklarının oluşturduğu taneciklerin sayımından ibarettir. Optik parçalama yöntemi, uygulama kolaylığı sebebiyle, en çok tercih edilen tanecik örnekleme yöntemidir. Sadece tanecik sayımında değil, tanecik çapı, yüzey alanı ve hacim hesaplamaları gibi uygulamalarda da sıklıkla kullanılmaktadır (Andersen, 1992).

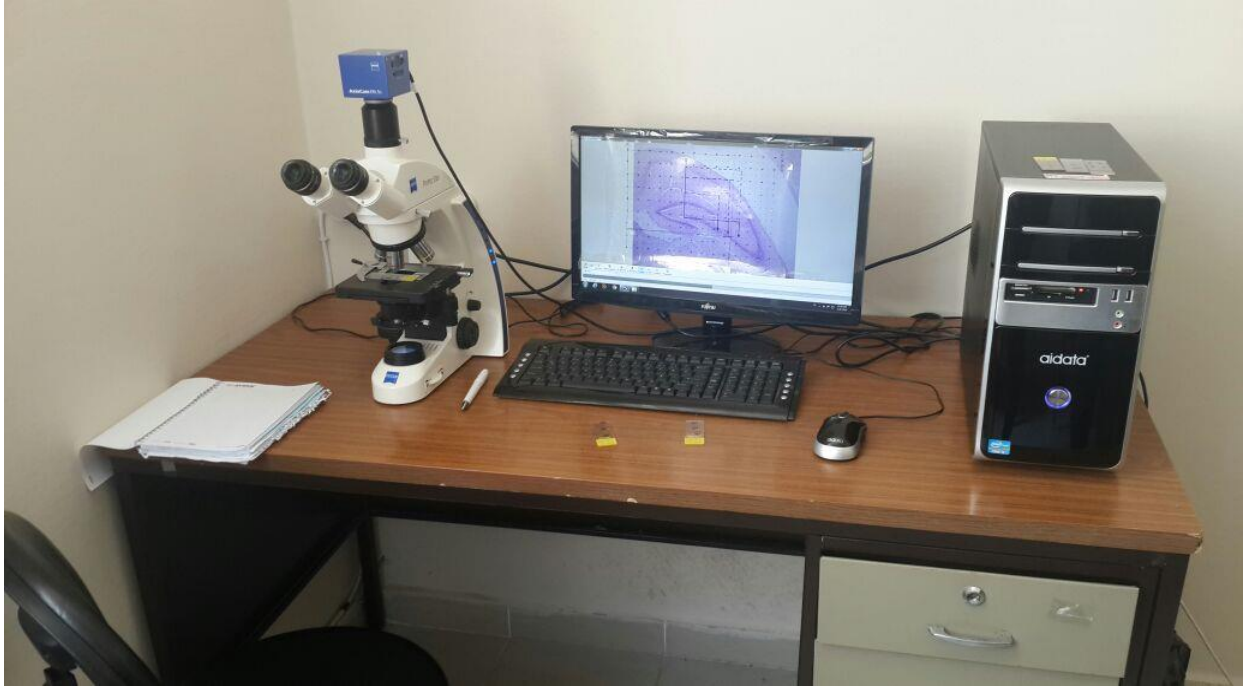
Çalışmamızda belirlenen kesit örnekleme aralığı hipokampus için 1/6'dır. Rasgele bir kesitten başlayıp her 5. kesitten sonraki 6. kesit lam üzerine alınmıştır. Her sıçan beyninden 25 µm kalınlığında 20-30 kesit elde edilmiştir. Beyincik için kesit örnekleme aralığı 1/15'dir. Rastgele bir kesitten başlayıp her 14. kesitten sonraki 15. kesit lam üzerine alınmıştır ve her sıçan beyinciğinden 12 µm kalınlığında 15-20 kesit elde edilmiştir.

Beyin ve beyincik dokularına ait kesitlerde, hipokampus bölgesindeki piramidal nöron sayısı analizi için 60 mm x 40 mm, beyincik bölgesindeki Purkinje hücre sayısı için 70 mm x 70 mm ölçülerindeki tarafsız sayım çerçevesi ile hücre sayımı yapıldı (Kaplan vd., 2012). Sistematik rasgele örnekleme işlemi ile alınan kesitlerin, kamera ataçmanlı ışık mikroskopunda x 40'luk büyütmede resimleri elde edildi. Tüm stereolojik analizlerde uygun hata katsayısı ≤ 0.05 , uygun değişim katsayısı değeri ise ≤ 0.20 olarak kabul edildi.

Hücre sayımının temel uygulanma şekli, aralarında asgari tanecik yüksekliğinden daha az bir mesafe olan iki kesitin alınarak karşılaştırılmaları şeklindedir. Kesitler arası mesafenin, minimum tanecik çapından küçük olmasının gerekmesi, taneciklerin, kesitler arasında örnekleme amacına uygun olarak yapılmasına yöneliktir. Bu ilişkiden yola çıkılarak, belli bir hacimde bulunan taneciklerin toplam sayısı (veya sayısal yoğunlukları) şu formülle hesaplanabilir:

$$N = (N_s \times t) / (t \times D)$$

N: toplam tanecik sayısı; N_s: sayılan tanecikler; t: kesit kalınlığı; D: ortalama tanecik çapı (Pakkenberg ve Gundersen, 1988).



Şekil 11. Hücre sayımı yapılan sistemin genel görünümü

3.6. İstatistiksel değerlendirme

Stereolojik analizler sonucu elde edilen sayısal veriler SPSS programı (IBM SPSS for Mac, version 21.0 ; SPSS, USA) ile istatistiksel açıdan değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark, parametrik testlerden One-way ANOVA ve posthoc testler Tukey ve Tamhane kullanıldı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde gözlenen $p < 0,05$ fark değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Elektromanyetik alana maruz bırakılan sıçanlarda hipokampus piramidal nöron ve beyincik Purkinje hücre kaybına kafeinin etkilerinin stereolojik yöntemlerle araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada; 28 gün boyunca içme suyu olarak çeşme suyu yerine, 1 gr/L kafein içeren su kullanılan Kafein grubu, 28 gün boyunca günde 60 dakika 900 MHz elektromanyetik alan uygulanan EMA grubu, 28 gün boyunca günde 60 dakika 900 MHz elektromanyetik alan uygulanan ve içme suyu olarak çeşme suyu yerine 1gr/L kafein içeren su kullanılan EMA+Kafein grubu, sadece 900 MHz elektromanyetik alan uygulama şekline maruz bırakılan ancak elektromanyetik alan uygulanmayan Sham grubu ile hiçbir işlemin uygulanmadığı kontrol grubunun her bir bireyinin optik parçalama sonucu elde edilen hipokampus piramidal nöron sayıları ve beyincik Purkinje hücre sayıları ortalama standart hata ile birlikte verilmiş olup varyasyon katsayıları (CV) da (Tablo 7 ve 8’de) belirtilmiştir.

Tablo 7. Grupların Hipokampus bölgesinde bulunan ortalama piramidal nöron sayısı ve ortalama standart hata (OSH)

Grup	Ortalama \pm OSH	CV
Kontrol	764.400 \pm 190.437	0,06
Sham	732.500 \pm 239.371	0,08
EMA	596.900 \pm 303.125	0,09
Kafein	844.500 \pm 143.413	0,05
EMA + Kafein	728.900 \pm 283.110	0,09

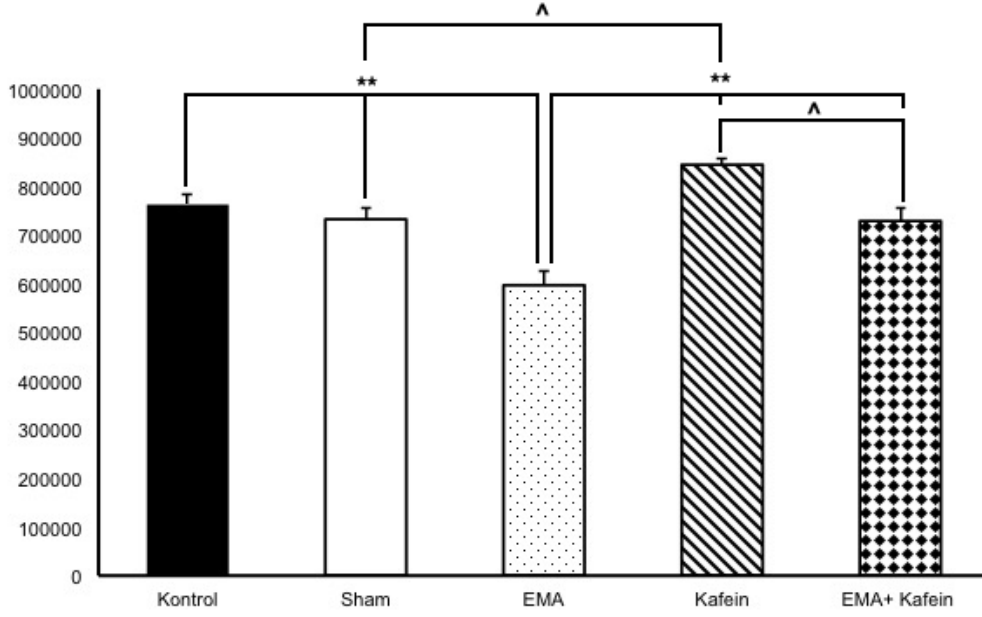
Tablo 8. Beyincikte bulunan ortalama Purkinje hücre sayısı ve ortalama standart hata (OSH)

Grup	Ortalama \pm OSH	CV
Kontrol	421.000 \pm 62.939	0,03
Sham	426.133 \pm 125.978	0,07
EMA	284.933 \pm 184.838	0,15
Kafein	369.000 \pm 133.326	0,08
EMA + Kafein	428.333 \pm 281.367	0,16

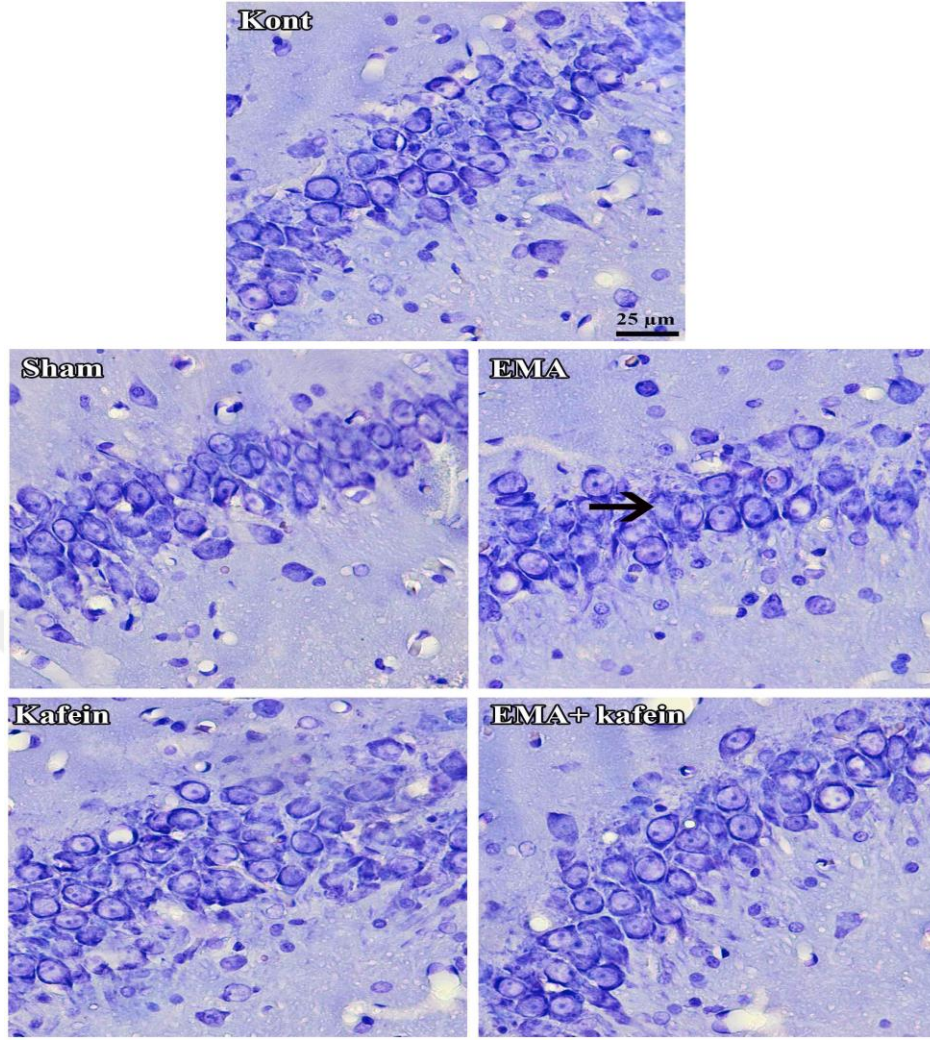
4.1. Grupların hipokampüsteki piramidal hücre sayısının karşılaştırılması

Stereolojik analizlerin istatistiksel olarak yorumlanması sonucu kontrol ve sham grubu arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p=0.98$), EMA grubuna ait nöron sayısında, kontrol grubuna kıyasla, ileri derecede anlamlı azalma bulundu ($p=0,0001$). Benzer olarak, EMA grubundaki piramidal hücre sayısında sham grubuna ($p=0,004$) ve EMA+Kafein grubuna ($p=0,005$) kıyasla ileri derecede anlamlı azalma saptandı. Bunun aksine kontrol grubu ile kafein grubu arasında ($p=0,158$) ve kontrol grubu ile EMA+Kafein grubu arasında ($p=0,831$) anlamlı derecede fark gözlemlenmedi. Ayrıca sham ve kafein grubu arasında anlamlı derecede fark gözlemlenirken ($p=0,022$), kontrol grubu ile kafein grubu arasında piramidal hücre sayısı bakımından fark görülmedi ($p=0,158$). EMA grubuna ait piramidal hücre sayısında EMA+Kafein grubuna kıyasla ileri derecede anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0,005$). Bu bulgulara ek olarak, EMA+Kafein grubu ile kafein grubu arasında anlamlı derecede fark görüldü ($p=0,017$) (Şekil 12). Hipokampus kesitlerinin kresyl viyolet ile boyanmış histolojik görüntülerinde EMA grubuna ait piramidal nöron dejenerasyonu ve sayısındaki azalma belirgin olarak görülmektedir (Şekil 13).

Hipokampüsteki toplam piramidal nöron sayısı



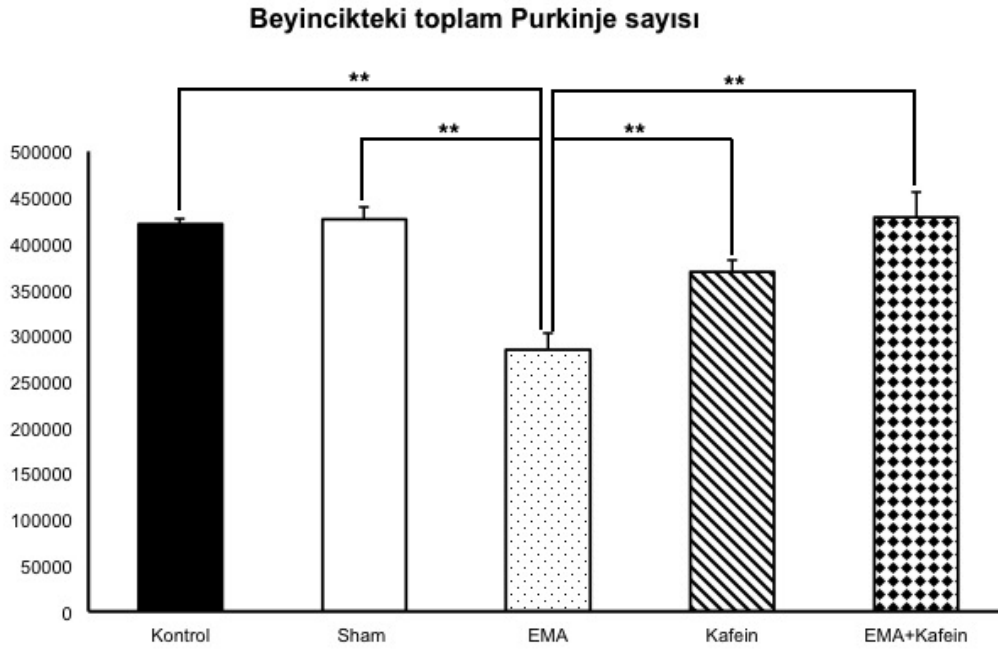
Şekil 12. Hipokampus bölgesindeki piramidal nöron sayısının gruplara ait değerleri. EMA grubunda piramidal nöron sayısında kontrol grubuna göre anlamlı azalış varken EMA+kafein grubunda piramidal nöron sayısı kontrol grubuyla benzerdi. **: $p < 0,01$, ^: $p < 0,05$.



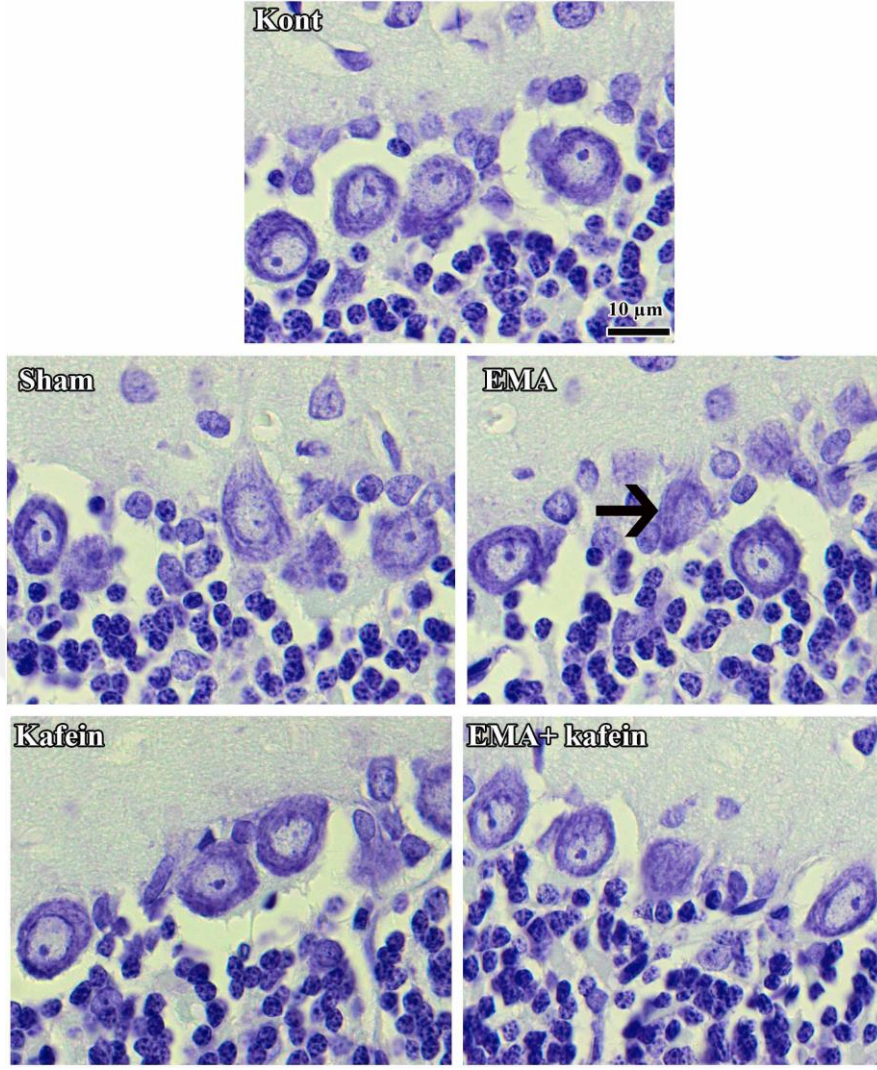
Şekil 13. Hipokampus bölgesindeki piramidal nöronların kresyl viyolet ile boyanmış histolojik görüntüleri. EMA grubuna ait histolojik görüntüde, piramidal nöron dejenerasyonu ve sayısında azalma dikkat çekmektedir. Barlar: 25 µm.

4.2. Grupların beyincikteki Purkinje hücresi sayısının karşılaştırılması

Stereolojik analizlerin istatistiksel olarak yorumlanması sonucu, sham grubu ile kontrol grubu arasında Purkinje hücre sayısı bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=1,0$). Bununla birlikte, EMA grubunun Purkinje hücresi sayısında, diğer gruplara kıyasla ileri derecede anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p=0,0001$). Ayrıca EMA+kafein grubu ile kont grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,998$) (Şekil 14). Beyinciğin kresyl viyolet ile boyanmış histolojik görüntülerinde EMA grubuna ait Purkinje nöron dejenerasyonu ve sayısındaki azalma belirgin olarak görülmektedir (Şekil 15).



Şekil 14. Beyincikteki Purkinje hücre sayısının gruplara ait değerleri. EMA grubunda Purkinje nöron sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış iken EMA+kafein grubunda Purkinje nöron sayısı kontrol grubu ile benzerdi. **: $p < 0,01$.



Şekil 15. Beyincikteki Purkinje hücrelerinin kresyl viyolet ile boyanmış histolojik görüntüleri. EMA grubuna ait histolojik görüntüde, Purkinje nöron dejenerasyonu ve sayısındaki azalış dikkat çekmektedir. Barlar: 10 µm.

5. TARTIŞMA

5.1 Elektromanyetik alanın hipokampüs ve beyincik nöron sayısına etkisi

Uluslararası Kanser Araştırmaları Derneği şimdiye kadar insan ve deney hayvanlarından yapılan çalışmaların sonuçlarına göre radyofrekanslı elektromanyetik alanı “olası kanserojen” olarak sınıfladı (International Agency for Research on Cancer, 2012). Elektromanyetik dalgaların deney hayvanlarında kanserojen etkisini gösteren çok sayıdaki çalışmanın yanı sıra cep telefonlarının özellikle beyne yakın olarak kullanılması nedeniyle merkezi sinir istemine olan etkileri de çok sayıda bilimsel çalışmanın konusu olmuştur. Ancak deney hayvanlarında yapılan moleküler çalışmalar ve insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara rağmen radyofrekanslı elektromanyetik alanın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri hala tartışma konusudur (Hietanen, 2006).

Düşük frekanslı cep telefonlarının bile insan veya hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar hem periferik hem de merkezi sinir sisteminin aktivitesini ve morfolojisini önemli derecede değiştirdiğini göstermektedir. Bunların arasında sinaptik plastisite, nörotransmitter salınımı, sinir hücresi yaşamı, öğrenme ve hafıza üzerinde olan etkiler özellikle dikkat çekicidir. Bu çalışmalar bir bütün olarak ele alındığında özellikle aşırı cep telefonu kullanmanın ve uzun süreli elektromanyetik alan etkisine maruz kalmanın beyin sinir hücresi yapısında ve fonksiyonunda önemli değişikliklere yol açtığı söylenebilir (Manikonda ve diğerleri, 2007).

Bu çalışmada radyofrekans olarak 900 MHz kullanılmış olup bu frekans tüm dünyada yaygın olarak kullanılan cep telefonu radyo dalga frekansıdır. Erişkin sıçanların 28 gün boyunca günde bir saat 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılmaları hipokampüs piramidal nöron ve beyincik Purkinje nöron sayılarında anlamlı azalmaya neden oldu. Elektromanyetik alanın beynin farklı bölgelerinde nöron hasarına neden olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır. Bas vd. (2008), 900 MHz elektromanyetik alan etkisinde bırakılan ratların beyinlerinin korteksinde ve hipokampüsünde nöronal defekt ve toplam piramidal hücre sayılarında kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı azalma gözlemişlerdir. Odacı vd. (2008), tarafından yapılan bir çalışmada ise ratların dentat gyruslarında prenatal dönemde elektromanyetik alan maruziyetinden dolayı granül hücrelerinde sayısal azalmanın olduğu stereolojik yöntemlerle gösterilmiştir. Xu vd. (2006), in vitro hipokampüs kesitlerinde yaptığı çalışmada, 8 gün süreyle günde 15 dakika 1800 MHz radyo dalgalarına maruziyetin AMPA minyatür post sinaptik akımlarda azalma ve PSD95 sinaps protein ifadesinde azalmaya neden olduğunu göstererek cep telefonu radyo dalgalarının sinaptik aktivite seviyesi ve uyarıcı sinaps

sayısını etkileyebileceğini ileri sürmüştür. Sıçan beyincğinde ise 900 MHz radyo dalgalarına maruziyet beyincik nöronlarında GABA miktarında azalmaya neden olmuştur (Mausset vd., 2001). Salford vd. (2003), GSM cep telefonu radyasyonuna maruz bırakılan sıçanların beyin korteksi, hipokampus ve bazal gangliyonlarında nöronal hasar geliştiğini bildirmiştir. Dişi sıçanların 28 gün süreyle günde bir saat 900 MHz radyo dalgalarına maruz bırakılmaları beyincik Purkinje nöron sayısında azalmaya neden olmuştur (Sönmez, 2010). Prenatal olarak cep telefonları radyo dalgalarına maruz bırakılan farelerde de hem hipokampus hem de beyincikte nöron sayısında azalma bildirilmiştir (Ragbetli vd., 2009, 2010). Beyincğin ve özellikle hipokampusün elektromanyetik alan maruziyetinden etkilenmelerinin bir nedeni de bu beyin alanlarında görülen plastisite yeteneğinin fazla olması olabilir (McEwen, 1994). Beynin farklı bölgelerindeki nöron sayısına olan olumsuz etkilerine rağmen elektromanyetik alan maruziyetinin deney hayvanlarında davranışsal olarak beyin işlevlerinde bozukluk oluşturmadığına dair bulgular da vardır. Dubreuil vd. (2003), sıçanların 45 dak. süreyle 900 MHz radyo dalgalarına maruz bırakılmalarının spasyal ve nonspasyal hafıza performansını etkilemediğini bildirmiştir.

5.2. Kafeinin nöron koruyucu etkisi

Kafeinin hipertansiyon, arterioskleroz ve kanser oluşumu gibi bazı olumsuz etkileri olabileceği ile ilgili bazı çalışmalar olmasına rağmen nöroprotektif etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Fredholm vd., 1999; Xie vd., 2007). Singh vd. (2010), yapmış oldukları çalışmada Parkinson hastalığının fare modelinde, kafein uygulamasının MPTP ile oluşan dopaminerjik nörodejenerasyonu hücre ölümü, oksidatif stres, hücre döngüsü ve mitokondri fonksiyonunda yer alan pek çok genin ifadesini değiştirerek azalttığını bildirmişlerdir. Kafein progresif Parkinson hastalığı fare modelinde MPP+'nin beyin ventrikül içine enjekte edilmesiyle oluşan substansiya nigradaki dopaminerjik nöron kaybını azaltmıştır (Sonsalla vd., 2012). Bir başka çalışmada kafein ve etanolün oral yolla verilmesinin sıçanlarda orta serebral arter oklüzyon ile oluşturulan iskemi modelinde beyinde oluşan infarktüs alanını azalttığı ve nöron koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (Strong vd., 2010). Gohary vd. (2013), yaptığı bir çalışmada kafein alınımının beyin motor korteksinde özellikle alfa EEG dalgaları genliğini üzerine baskılayıcı etkileriyle elektromanyetik alanın muhtemel zararlı etkilerini azalttığı ve kafeinin nöroprotektif etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Intraperitoneal kafein enjeksiyonu farelerin hipokampusünde beyindeki başlıca antioksidan olan glutatyon seviyesini artırdığı ve bu yol ile de nörodejenerasyonu azaltıcı etki gösterebileceği bildirilmiştir (Aoyama vd., 2011).

Ratlarda iskemik beyin hasarının kronik düşük doz (10 mg/kg) kafein tedavisi sonucunda azaldığı belirtilmiştir. Kafeinin bu nöroprotektif etkisinin sebebi; onun adenozin reseptör yolundaki inhibitör etkisi ve adaptasyon yeteneği olduğu düşünülmektedir.

Kafein ve onun metabolitlerinin iskemi tedavisinde verildiği doza ve uygulanma şekline göre, iskeminin modeline bağlı olarak farklı etkileri olabileceği gösterilmiştir (Strong ve ve diğerleri, 2000).

Kafeinin elektromanyetik alanın nöronlarda neden olduğu hasarı koruyucu etkisinin moleküler mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Kafein beyinde esas olarak adenozin reseptörlerinin kompetitif antagonisti olarak etkisini göstermektedir. Adenozin reseptörlerinin özellikle hipokampus, beyin ve beyincik korteksinde yüksek oranda eksprese ediliyor olması kafeinin bu bölgelerdeki nöronlara olan koruyucu etkisine aracılık edebileceğini göstermektedir (Goodman ve Snyder, 1982; Fastbom vd., 1987). Adenozin reseptörleri uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitter salınımı ile merkezi sinir sistemi nöronal aktivite seviyesinin düzenlenmesine aracılık etmekte ve bu reseptörlerin kafein ile bloklanması onun nöroprotektif etkisine aracılık ediyor olabilir (Dunwiddie, 1985; Fredholm ve Dunwiddie, 1988). Kafeinin kronik olarak verilmesi beyindeki adenozin reseptör sayısında artmaya neden olmakta ve bu yolla inhibitör adenozin sinyal ileti yollarındaki uyarım ile de nöroprotektif etki gösterebilmektedir (Rudolphi vd., 1989; Miller ve Hsu, 1992).

Bu çalışmada kafein sıçanların içme suyuna 1 gr/L konsantrasyonda ilave edildi. Kafeinin bu kullanılan dozu her bir sıçan için yaklaşık 60-80 mg/kg/gün dozuna denk gelmektedir. Bu uygulanan doz insanlarda günde 3-4 fincan kahve tüketimine karşılık gelen 10-20 mg/kg/gün kadardır (Stavric vd., 1988). Bu çalışmada sıçanlarda kullanılan kafein dozu insanların tükettiği kahve dozuna göre yüksek gibi görünse de sıçanlarda kafeinin yarılanma ömrünün yaklaşık 1 saat insanlardakinin ise yaklaşık 5 saat olduğu düşünüldüğünde sıçanlarda aynı plazma ve beyin konsantrasyonunu elde etmek için daha fazla doza ihtiyaç vardır (Xu vd., 2010; Gandhi vd., 2010). İnsanlarda günlük kafein alımı toplumdan topluma ve kişiden kişiye değişmekle birlikte 70-400 mg/gün kadardır (Fredholm vd., 1999).

Sadece kafein verilen sıçanlar ile kontrol grubu arasında hipokampus ve beyincik nöron sayıları arasında ve hayvanların vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda vücut ağırlığı ve nöron sayısı dışında uzun süreli kafein uygulamasının etkileri davranış deneyleriyle test edilmemiş olmasına rağmen literatürde verilen bilgiler ışığında olumsuz etkilerinden ziyade bazı faydalı etkileri olacağı bildirilmiştir. Uzun süreli kafein uygulamasının deney hayvanlarında spasyal öğrenme kapasiteni artırdığı (Von Lubitz vd., 1993), iskemik beyin hasarına duyarlılığı azalttığı (Rudolphi vd., 1989), epilepsi

nöbetlerine duyarlılığı azalttığı (Johansson vd., 1996), bildirilmiştir. İlerleyen yaşla birlikte beyincik dahil olmak üzere beynin farklı bölgelerinde nöron sayısında azalma olmaktadır (Renovell vd., 1996; Luft vd, 1999). Kafeinin yaşlanmaya bağlı nöron sayısında azalmaya olan etkileri ile ilgili bir çalışma olmayıp patolojik olmayan süreçlerde de nöroprotektif etkileri olabileceği düşünülerek bu konu da bir araştırma yapılmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Bu çalışmada 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan sıçan hipokampus ve beyincik nöronlarında meydana gelen nöronal hasar üzerine kafeinin nöroprotektif etkileri tarafsız bir değerlendirme yöntemlerinden olan stereolojik sayım metotları kullanılarak araştırıldı.

2- 28 gün boyunca günde 60 dakika 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan EMA grubu sıçanların hipokampus piramidal nöronlarında ve Purkinje hücrelerinde anlamlı bir azalma olduğu çalışma ile gösterilmiştir. ($p < 0,01$) Bu durumda elektromanyetik dalgaların nöronal hasara sebep olduğu sonucu çıkarılabilmektedir.

3- 28 gün boyunca içme suyu olarak çeşme suyu yerine 1mg/L kafein içeren su kullanılan Kafein grubu sıçanların hipokampus piramidal nöron sayılarında ve Purkinje hücre sayılarında, ayrıca hayvanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma görülmemiştir. ($p > 0,05$)

4- 28 gün boyunca günde 60 dakika 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan ve içme suyu olarak çeşme suyu yerine 1mg/L kafein içeren su kullanılan EMA+Kafein grubu sıçanların hipokampus piramidal nöronlarında ve Purkinje hücrelerinde Kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada radyofrekansı elektromanyetik alana maruziyetin sıçanlarda hipokampus piramidal nöronlarında ve beyincik Purkinje nöronlarında dejenerasyona neden olduğunu ve elektromanyetik alan uygulaması ile birlikte oral yolla kafein verilmesinin bu beyin bölgelerindeki nöronal hasarı engellediği gösterilmiştir. İnsanların özellikle cep telefonları başta olmak üzere giderek daha fazla elektromanyetik alana maruz kaldıkları ve çalışmada kullanılan kafein dozunun insanların günde 3-4 fincan kahvenin tüketilmesiyle alınan kafein miktarına eşdeğer olduğu düşünüldüğünde günlük kahve tüketiminin cep telefonlarının olası nörodejeneratif etkilerini azaltabileceği öngörülmektedir. Bundan sonraki çalışmalarda kafeinin hangi mekanizmalarla elektromanyetik alanın

nörodejeneratif etkilerini azalttığı araştırılması elektromanyetik alanın çok az bilinen biyolojik etkilerinin mekanizmalarının aydınlatılabilmesini sağlayabilecektir. Yakın zamanda cep telefonlarının da dahil olduğu radyofrekans elektromanyetik alanın Uluslararası Kansere Araştırmaları Derneği tarafından “olası kanserojen” olarak sınıflandırılması bu konuda yapılacak çalışmaların önemini de artırmaktadır.



KAYNAKLAR

- Akbal A. Elektromanyetik Dalgaların Mitotik Kromozomlar, Bakteri Gelişimi, Enzim Aksoy M. Ansiklopedik Beslenme, Diyet ve Gıda Sozluđu. Hatipođu Yayınları, Ankara, 2007: 300-1.
- Aktan ZA. Limbik Sistem. Sendrom, 1997; 9 (1): 65-9.
- Al Moutaery, K. Al Deeb, S. Ahmad Khan, H. Tariq, M. Caffeine impairs short-ter neurological outcome after concussive head injury in rats. Neurosurgery. 2003;53(3), 704-11.
- Andersen BB, Korbo L, Pakkenberg B. A quantitative study of the human cerebellum with unbiased stereological techniques. J. Comparative Neurology. 1992; 326: 549-560.
- Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. Andreoli and carpenter's cecil essentials of medicine. Mıstık S editör, 7. Baskı, İstanbul, Yüce Yayınları, 2008; 1031-1164.
- Aoyama, K. Matsumura, N. Watabe, M. Wang, F. Kikuchi-Utsumi, K. Nakaki, T. Caffeineand uric acid mediate glutathione synthesis for neuroprotection. Neuroscience. 2011;181, 206-215.
- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2001;318-393.
- Azam, S. Hadi, N. Khan, N. U. Hadi, S. M. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine,theobromine and xanthine. Med Sci Monit. 2003;9(9), 335-330.
- Barone, J. J. Roberst, H. 1996. Caffeine consumption, Food Chem Toxicol. 1996;34,119-29.
- Barr ML, Klernam JA: The human nervous system. Beşinci baskı. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1988: 266-269
- 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 Research. 2009;1265, 178-85.
- Bayrakçı E. Elektromanyetik Alan Teorisi. Birsen Yayınevi, İstanbul. 2000.
- Benowitz, N. L. Peng, M. Jacob, P. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2003;74 (5), 468-474.
- Berry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ Editors. Gray's Anatomy. 38th edition, New York, Churchill Livingstone, 1995;1124-1126.

- Brian, D. Keisler, M. D. Thomas, D. Armsey, M. D. Caffeine as an ergogenic aid. *CurrentSports Medicine Reports*. 2006;5, 215-219.
- Brodal H. *Neurological Anatomy*. 3rd Edition, Oxford University Press, Oxford. 1981.
- Cameron, I. W. Hardman, W. E. Winters, W. D. Zimmerman, S. Zimmerman, A. M. Environmental magnetic fields: Influences on early embryogenesis. *J Cell Biochem*. 1993;51, 417-425.
- Canan S, Şahin B, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, Kaplan S. Parçacıkların toplam sayılarının hesaplanması için bir metot: Parçalama. *Türkiye Klinikleri*. 2002; 22(1): 30-46.
- Cesur G. 900 MHz Elektromanyetik Alanın Hormonal Sistem Üzerine Etkiler. Yüksek Lisans Tezi. 2004; Isparta.
- Concas, A., Porcu, P., Sogliano, C., Serra, M., Purdy, P. H., Biggio, G. Caffeine-Induced Increases in the Brain and Plasma Concentrations of Neuroactive Steroids in the Rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2000;66(1), 39-45.
- Cox DR. Communication of risk: Health hazards from mobile phones. *J Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 2003;166:241-5.
- Crossmann AR, Neary D. *Neuroanatomy An Illustrated Colour Text*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2000; 89-160.
- Çimen A. *Anatomi, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları* Bursa. 1994; 544-620.
- De Seze, R., Peray, P. F., Miro, L. GSM radiocellular telephones do not disturb to secretion of antepituitary hormones in humans. *Bioelectromagnetics*, 1998;19:271-8.
- Deeb SA, Moutaery KA, Arshaduddin M, Biary N, Tariq M. Effect of acute caffeine on severity of harmaline induced tremor in rats. *Neurosci Lett* 2002; 325: 216-8.
- Dere, F. Sayfa 428. *Nöroanatomi (3. Basım)*. Adana: Nobel Tıp Kitabevleri. 2000.
- Devasagayam TP, Kamat JP, Mohan H, Kesavan PC. Caffeine as an antioxidant; inhibition of lipid peroxidation induced by ROS. *Biochim et Biophys Acta* 1996; 1282(1) : 63-70.
- Dodd, S. L., Herb, R. A., Powers, S. K. Caffeine and exercise performance. An update, *Sports Medicine*. 1993;15(1), 14-23.
- Donovan JL, DeVane CL. A primer on caffeine pharmacology and its drug interactions in clinical psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35(3):30-40.
- Dubreuil, D., Jay, T., Edeline, J.M. Head-only exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields does not alter rat's memory in spatial and non-spatial tasks. *Behav. Brain Res*, 2003;145, 51-61.
- Dunwiddie, T.V. The physiological role of adenosine in the central nervous System. *Int Rev Neurobiol*. 1985;27, 63-139.

- Duvernoy HM. The human hippocampus. In: Cattin F. ed. 3th edition. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
- Elmas, O. 50 Hz EMA maruziyetinin kalp üzerine anlık etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Isparta. 2007.
- Ermol, C. 900 ve 1800 MHz Mobil Telefonların Oluşturduğu Elektromanyetik Alanın Tendon İyileşmesine Etkisi: Ratlarda Deneysel Çalışma. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta. 2008.
- Fastbom, J., Pazos, A., Palacios, J. M. The distribution of adenosine A1 receptors and 5'-nucleotidase in the brain of some commonly used experimental animals. *Neuroscience*. 1987;22, 813–826.
- Fredholm, B. B., Dunwiddie, T. V. How does adenosine inhibit transmitter release?. *Trends Pharmacol Sci*. 1988;9, 130–134.
- Fredholm, B. B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., & Zvartau, E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. 1999;51(1), 83-133.
- Fitz G, Folan J, (eds). *Limbic System: Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience*. 4th Edition. Saunders; 2002; 276-92.
- Gandhi, K. K., Williams, J. M., Menza, M., Galazyn, M., Benowitz, N. L. Higher serum caffeine in smokers with schizophrenia compared to smoking controls. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110, 151–155.
- Garipagaoglu M, Kuyrukçu N. Çocuk sağlığı ve kafein. *Çocuk Derg* 2009; 9(3): 110-5.
- Gohary, M. I., Salama, A. A., Saeid, A. A., Sayed, T. M., Kotb, H. S. Influence of magnetic field on brain activity during administration of caffeine. *Cell biochemistry and biophysics*. 2013; 67, 929-933.
- Gol A, Faibisch GM. Hippocampectomy for relief of intractable pain. *Tex Med*. 1966; 62(10): 76–79.
- Goodman, R. R., Snyder, S. H. Autoradiographic localization of adenosine receptors in rat brain using [3H]cyclohexyladenosine. *J Neurosci*, 1982; 2, 1230–1241.
- Gökmen FG (editör). *Sistemik Anatomi*. İzmir, Güven Kitabevi, 2003; 671-680.
- Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H editors. 9. Baskı. Nobel Tıp kitabevi, İstanbul. 1996; 715-759.
- Gül, E. İyonize Radyasyon Ve Güçlü Manyetik Alan Etkisi Altında Bırakılan Rat Kemik İligi Stem Hücrelerinde Mikroçekerdek Sıklığı. Cumhuriyet Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, Sivas. 2005.
- Harland, B. F. Caffeine and nutrition. *Nutrition*. 2000; 16(7-8), 522-526.

- Hietanen, M. Establishing the health risks of exposure to radiofrequency fields requires multidisciplinary research. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32, 169–170.
- Hossmann KA, Hermann DM. Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system. *Bioelectromagnetics* 2003; 24: 49-62.
- International Agency for Research on Cancer. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. France, WHO Press. 2012.
- Jafari M, Rabbani A. Dose and time dependent effects of caffeine on superoxide release, cell survival and DNA fragmentation of alveolar macrophages from rat lung. *Toxicology* 2000; 149: 101–08.
- Johansson, B., Georgiev, V., Kuosmanen, T., Fredholm, B. B. Long-term treatment with some methylxanthines decreases the susceptibility to bicuculline and pentylene tetrazol-induced seizures in mice. Relationship to c-fos expression and receptor binding. *Eur J Neurosci*. 1996; 8, 2447–2458.
- Kalkan TM, Körpınar MA, Pişiriciler R, Toprak N, Birman H., Hacbekiroğlu M. 50 Hz frekanslı manyetik alanın, sıçanların vücut ağırlıkları, kan parametreleri ve tavuk embriyosu üzerine etkileri. Bilişim toplumuna girerken elektromanyetik kirlilik etkileri sempozyumu, Ankara, Türkiye Sempozyum Özet Kitabı, 1999; 73-87.
- Kandel, E. The cerebellum. *Principles of Neural Science*, Editör: Kandel, E.R., 5th edition, New York: Elsevier. 2013.
- Kaplan, S. 4 ve 20 haftalık erkek ve dişi sıçanların hipokampusunda nöronal asimetri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, Samsun. 1990.
- Kaplan, S. Odacı, E. Canan, S. Önger, M. E. Aslan H. Ünal, B. The disector counting technique. *Neuroquantology*. 2012; 10 (1), 44-53.
- Kesari, K.K. Kumar, S. Behari, J. Effects of radiofrequency electromagnetic wave exposure from cellular phones on the reproductive pattern in male wistar rats. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011; 164(4), 546-59.
- Kingsley, R. E. Basal ganglia and cerebellum. *Concise Text of Neuroscience*, Editör: Kingsley, R. E. Baltimore: Williams and Wilkins. 1996.
- Klüver H, Bucy PC: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry*. 1939; 42:979- 1000.
- Kolaylı, S. Ocak, M. Küçük, M. Abbasoğlu, R. Does caffeine bind to metal ions?. *Food Chemistry*. 2004; 84, 283-288.
- Koyu A, Gökalp O, Özgüner F, Cesur G, Mollaoğlu H, Özer MK, et al. Subkronik 1800 MHz elektromanyetik alan uygulamasının TSH, T3, T4, kortizol ve testosteron hormon düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Derg* 2005;15:101-5.

- Lai, H. Research on the neurological effects of non-ionizing radiation at the University of Washington. *Bioelectromagnetics*. 1992; 13, 513-26.
- Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol*. 2001; 169(2): 205–231.
- Llinas, R. R. Walton, K. D. Lang, E. J. Ch. 7 Cerebellum in *The Synaptic Organization of the Brain*. Editor: Shepherd, G.M. New York: Oxford University Press. 2004.
- London, S. J. Thomas, D. C. Bowman, J. D. Sobel, E. Cheng, T. C. & Peters, J. M. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol*. 1991;134(9), 923-937.
- Lorist, M.M. Tops, M. Caffeine, fatigue, and cognition. *Brain and Cognition*. 2003; 53, 82–94.
- Lu, S. T. Lebeda, N. Michaelson, S. M. Pettit, S. Serum-thyroxine levels in microwave-exposed rats. *Radiat Res*. 1985; 101, 413-23.
- Luft, A. R. Skalej, M. Schulz, J. B. Welte, D. Kolb, R. Burk, K. Klockgether, T. Voight, K. Patterns of age-related shrinkage in cerebellum and brainstem observed in vivo using three-dimensional MRI volumetry. *Cereb Cortex*. 1999; 9(7), 712-721.
- Manikonda, P.K., Rajendra P, Devendranath D, Gunasekaran B, Channakeshava, Aradhya RS, Sashidhar RB, Subramanyam C. Influence of extremely low frequency magnetic fields on Ca²⁺ signaling and NMDA receptor functions in rat hippocampus. *Neuroscience Letters*. 2007; 413: 145–149.
- 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 TM, Gundersen HJG. 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.
- Michaelson, S. M. Biological effects and dosimetry of non-ionising radiation: Radiofrequency and microwaves energies. New York: NATO Advanced Study Institutes Series: Series A, Life Sciences. 1983; Vol 49.
- Miller, L. P. Hsu, C. Therapeutic potential for adenosine receptor activation in ischemic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 1992; 9 (2), 563–577.
- Moss M, Mahut H, Zola MS. Concurrent discrimination learning of monkeys after hippocampal, entorhinal or fornix lesions. *J Neurosci*. 1981; 1:227-40.
- Murphy, J. A. Deurveilher, S. Semba, K. Stimulant doses of caffeine induce c-Fos activation in orexin/hypocretin-containing neurons in rat. *Neuroscience*. 2003;121, 269–275.

- Nawrot, P. Jordan, S. Eastwood, J. Rotstein, J. Hugenholtz, A. Feeley, M. Effect of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003;20(1), 1-30.
- Nehlig A. Boyet S. Dose–response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a specific focus on dependence. *Brain Research.* 2000; 858, 71–77.
- Ocaktan M.E. Akdur R. Cep Telefonu Teknolojisi ve Sağlık. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2008; 28: 58–65.
- 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 Research.* 2008; 1238, 224-229.
- Öber, A, İzzetoğlu, G. T. Sayfa 1666-167. *Histoloji (1. Basım).* İzmir: Nobel Basımevi. 2006.
- Özen S. Canlıların Direkt Etkilendiği 27 Mhz–1000 Mhz Frekans Aralığındaki Elektromanyetik(EM) Enerji Kaynaklarının Oluşturduğu EM Enerji Yoğunluk Seviyelerinin Belirlenmesi, Sonuçların *_n*vitro-*_n*vtvo Araştırmalar Ve Epidemiyolojik Bulgularla Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. 2000 Isparta.
- Pakkenberg, B., Gundersen, H. J. G. Total number of neurons and glial cells in human brain nuclei estimated by the disector and the fractionator. *Journal of Microscopy.* 1988; 150 (1), 1-20.
- Park HK, Kim KJ, Moon HJ, Kim SJ, Yun CH, Park SH: Klüberbücy syndrome with isolated bilateral hippocampal atrophy following status epilepticus. *J Epilepsy Res.* 2012; 2(1):10-12.
- Rağbetli, M. C. Aydınlioğlu, A. Koyun, N. Rağbetli, 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.
- Rağbetli, M.C. Aydınlioglu, A. Koyun, N. Rağbetli, C. Bektas, S. Ozdemir, S. The effect of mobile phone on the number of Purkinje cells: a stereological study. *Int J Radiation Biol.* 2010; 86, 548–554.
- Raitiere MN. Proposed role of septohippocampal and pallido-habenulo–raphe systems in photoperiodic time measurement. *Med Hypotheses.* 1992; 38(3): 229–235.
- Reid, M. Caffeine. Its use and misuse in sport. *Sports Coach,* 1988; 33-36.
- Renovell, A. Giner, J. Portoles, M. Loss of granule neurons in the aging human cerebellar cortex. *Int J Dev Biol, Suppl.* 1996; 1, 193-194.
- Rogacheva, S. M. Kuznetsov, P. E. Malinina, U. A. Popyhova, E. B. Denisova, S. A. Somov, A. U. Combined effect of electromagnetic radiation of extremely high frequencies and chemical compounds on biological objects. *Toxicology Letters.* 2006;164, 123-123.
- Rowland, D.C. Moser, M.B. Time finds its place in the hippocampus. *Neuron.* 2013; 78(6), 953-954.

- Rudolphi, K. A. Keil, M. Fastbom, J. Fredholm, B. B. Ischaemic damage in gerbil hippocampus is reduced following upregulation of adenosine (A1) receptors by caffeine treatment. *Neuroscience Letters*. 1989; 103, 275–280.
- Ruit KG, Neafsey EJ. Cardiovascular and respiratory responses to electrical and chemical stimulation of the hippocampus in anesthetized and awake rats. *Brain Res*. 1988; 457(2): 310–321.
- Sabuncu, H.H. Elektromanyetik Radyasyonlarla Veya Elektromanyetik Alanlarda Çalışanların Sağlık Riskleri. *Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*. Temmuz, 2000; 15–18.
- Sadler TW: Langman's medical embryology. Altıncı baskı, Baltimore: Williams & Wilkins Press, 1990: 356
- Sadler, T.W. Langman's Medikal Embriyoloji. 7. Baskı. (Çev. Ed. Başaklar A.C.), Palme Yayıncılık, Ankara. 1996.
- Sagdilek E. Çok düşük frekanslı ve zayıf elektromanyetik alanların trombosit agregasyonu üzerine etkileri. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, İzmir. 2009.
- Sakamoto W, Nishihira J, Fujie K, Iizuka T, Handa H, Ozaki M, et al. Effect of coffee consumption on bone metabolism. *Bone* 2001; 28(3) : 332–6.
- 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, 881–883.
- Saransaari P, Oja SS: Taurine release from the developing and ageing hippocampus: Stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mech Ageing Dev*. 1997; 99(3):219-232.
- Schmidt B, Marrone DF, Markus EJ: Disambiguating the similar: The dentate gyrus and pattern separation. *Behav Brain Res*. 2012; 226(1):56-65.
- Schreier, N. Huss, A. Rösli, M. The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: a cross-sectional representative survey in Switzerland. *Soz Präventiv Med*. 2006; 51, 202-209.
- Seçkin, E. GSM radyofrekans kaynaklarından yayılan elektromanyetik alanın koklea üzerine etkisinin distorsiyon ürünü otoaküstük emisyon ile değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Uzmanlık Tezi, Samsun. 2010.
- Seitz, H. Stinner, D. Eikmann, T. Herr, C. Rösli, M. Electromagnetic hypersensitivity (EHS) and subjective health complaints associated with electromagnetic fields of mobile phone communication –a literature review published between 2000 and 2004. *Science of the Total Environment*. 2005; 349, 45-55.
- Selkoe, D. J. Physiological production of the beta-amyloid protein and the mechanism of the Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1993; 16, 403- 9.

- Selmaoui, B. Lambrozo, J. Touitou, Y. Endocrine functions in young men exposed for one night to a 50-Hz magnetic field. A circadian study of pituitary, thyroid and adrenocortical hormones. *Life Sci*, 1997; 61, 473-86.
- Semerci, M. Telekomünikasyon cihazlarından kaynaklı EMA şiddeti ölçüm yöntemleri: Samsun il merkezi saha çalışması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Samsun. 2011.
- Sendrowski K, Sobaniec W: Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2013; 65(3):555-565.
- Seyhan Atalay N. Karakaş Ü. Elektromagnetik Kirlilik Sempozyumu. Elektromagnetik Kirlilik Türkiye. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1999.
- Silva, R.S. Bruno, A.N. Battastini, A. M. O. Sarkis, J. F. Lara, D. R. Bonan, C. D. Acute Caffeine Treatment Increases Extracellular Nucleotide Hydrolysis from Rat Striatal and Hippocampal Synaptosomes. *Neurochemical Research*. 2003; 28(8), 1249–1254.
- Singh, K. Singh, S. Singhal, N. K. Sharma, A. Parmar, D. Singh, M. P. Nicotine- and caffeine-mediated changes in gene expression patterns of MPTP-lesioned mouse striatum: Implications in neuroprotection mechanism. *Chemico-biological Interactions*. 2010; 185, 81-93.
- Son, H. Y. Nishikawa, A. Kanki, K. Okazaki, K. Kitamura, Y. Lee, K. Y. Umemura, T. Hirose, M. Synergistic interaction between excess caffeine and deficient iodine on the promotion of thyroid carcinogenesis in rats pretreated with N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine. *Cancer Sci*, 2003; 94 (4), 334–337.
- Songur, A. Özen, O. A. Sarsılmaz, M. Hipokampus. *T Klin Tıp Bilimleri*, 2001; 21, 427- 431.
- Sonmez OF, 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.
- Sonsalla, P. K. Wong, L. Y. Harris, S. L. Richardson, J. R. Khobahy, I. Li, W.. German, D. C. Delayed caffeine treatment prevents nigral dopamine neuron loss in a progressive rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2012; 234(2), 482-487.
- Spiller, G. A. Overview of the methylxanthine beverages and foods and their effect on health. *Prog Clin Biol Res*, 1984, 158: 1-7.
- Stavric, B. Klassen, R. Watkinson, B. Karpinski, K. Stapley, R. Fried, P. Variability in caffeine consumption from coffee and tea: possible significance for epidemiological studies. *Food Chem. Toxicol*. 1988; 26, 111–118.
- Strong R, Grotta JC, Aronowski J. Combination of low dose ethanol and caffeine protects brain from damage produced by focal ischemia in rats. *Neuropharmacology* 2000; 39, 515–22.
- Şeker S, Çerezci O. Radyasyon Kuşatması: Elektriğin ve nükleer enerjinin sağlığınıza etkileri. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. İstanbul, 2000

- Taktak F, Tiryakioğlu İ, Yılmaz İ (2005). GPS' de kullanılan elektromanyetik dalgaların insan sağlığına etkilerinin irdelenmesi. Harita ve Kadastro Mühendisleri Odası, II. Mühendislik Ölçümleri Sempozyumu, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul 23-25 Kasım 2005, 641-648.
- Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol Biochem Behavior* 2000; 66(1): 47-64.
- Taner, D. Fonksiyonel Nöroanatomi (6. Basım). Ankara: ODTÜ yayınevi. 2007.
- Tanuma, A. Saito, S. Ide, I. Sasahara, H. Yazdani, M. Gottschalk, S. Nakamoto, T. Abiko, Y. Caffeine Enhances the Expression of the Angiotensin II Type 2 Receptor mRNA in BeWo Cell Culture and in the Rat Placenta. *Placenta*. 2003; 24, 638-647.
- Tanyolaç,A.: Özel Histoloji. 3.baskı. Yorum basın Yayın, No.46 1993.
- Tofovic, S.P. Kusaka, H. Rominski, B. Jackson, E.K. Caffeine increases renal renin secretion in a rat model of genetic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;; 33 (3), 440-50.
- TÜBİTAK. Elektromanyetik Dalgalar ve İnsan Sağlığı, Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları. 2001.
- VanderPloeg, L. C. Wolfrom, D. M. Welsch, C. W. Influence of caffeine on development of benign and carcinomatous mammary gland tumors in female rats treated with the carcinogens 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and N-methyl-N-nitrosourea. *Cancer Res*. 1991; 51, 3399-3404.
- Von Lubitz, D.K, Paul, I.A. Bartus, R.T. Jacobson, K.A. Effects of chronic administration of adenosine A1 receptor agonist and antagonist on spatial learning and memory. *Eur J Pharmacol*. 1993; 249, 271-280.
- Waxman SG. "Korelatif Nöroanatomi" Ed. Yıldırım M. 24. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. 2002, p. 81-248.
- Wertheimer, N. Leeper, E. Electrical wiring configuration sand childhood cancer. *Am J Epidemiol*. 1979; 109, 273-284.
- WHO (Environmental Health Criteria), *Extremely Low Frequency Fields*, vol. 35, Geneva, Switzerland, 1984.
- WHO, "Electromagnetic fields and public health. Exposure to extremely low frequency fields," Fact Sheet no. 322, 2007.
- Williams, P. L. Sayfa 1124-1126. *Gray's Anatomy* (38.Basım). New York: Churchill Livingstone. 1995.
- Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG. Topographical organisation of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci* 1989; 9: 216-28.

- Wolf, U. Rapoport, M. J. Schweizer, T. A. Evaluating the affective component of the cerebellar cognitive affective syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 21 (3), 245–53
- Xie, X. Ramkumar, V. Toth, L.A. Adenosine and dopamine receptor interactions in striatum and caffeine-induced behavioral activation. *Comparative medicine.* 2007; 57, 538–545.
- Xu, S. Ning, W. Xu, Z. Zhou, S. Chiang, H. Luo, J. Chronic exposure to GSM 1800-MHz microwaves reduces excitatory synaptic activity in cultured hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* 2006;398, 253–257.
- Xu, K. Xu, Y. H. Chen, J. F. Schwarzschild, M. A. Neuroprotection by caffeine: time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2010; 167, 475–481.
- Yasser M, Randa MM, Belacy SH, Abou-El-Ela Fadel MA. Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidase activities in human erythrocytes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2001; 26: 605-608.
- Yaykashlı, E.O. Cep Telefonu Radyasyonunun Sıçan (Wistar Albino) Karaciger Dokusundaki Oksidant/Antioksidant Dengesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. 2006 Ankara.
- Yıldırım, M. Okar, İ. Dalgıç, H. Klinik Yöntemler ile İnsan Emriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 1.Baskı, İstanbul, 2002, s.468-470.
- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis FE, Roberts JL, Squire LR. *Fundamental Neuroscience.* London: Academic Press; 1999; 1458-1559.

<http://www.paulines.net/manyet/v>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Nimet Burcu DENİZ

Doğum Yeri: Denizli

Doğum Tarihi: 25.03.1987

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: Orta derecede İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Ondokuz Mayıs Üniversitesi Biyoloji Bölümü - 2011

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Uzman Grup Etüt Merkezi – 2013-2015
Kızılırmak Özel Öğretim Kursu – 2016-

E-posta: burcudeniz18@gmail.co