

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**PRENATAL DÖNEMDE ELEKTROMANYETİK ALANA
MARUZ BIRAKILAN SIÇAN HİPOKAMPUSUNDA
MELATONİN VE OMEGA 3'ÜN ETKİLERİNİN
STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülüna ERDEM KOÇ

**Samsun
Şubat-2014**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**PRENATAL DÖNEMDE ELEKTROMANYETİK ALANA
MARUZ BIRAKILAN SIÇAN HİPOKAMPUSUNDA
MELATONİN VE OMEGA 3'ÜN ETKİLERİNİN
STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülüna ERDEM KOÇ

Danışman

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

Samsun

Şubat-2014

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gülüna ERDEM KOÇ tarafından Prof. Dr. Süleyman KAPLAN danışmanlığında hazırlanan “*Prenatal Dönemde Elektromanyetik Alana Maruz Bırakılan Sıçan Hipokampusunda Melatonin ve Omega-3’ün Etkilerinin Stereolojik Yöntemlerle Araştırılması*” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 13 /02 /2014 tarihinde yapılan sınav ile Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Süleyman KAPLAN,
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. Aydın HİM,
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. B. Zühal ALTUNKAYNAK,
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)

ONAY:

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

13 /02 /2014

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

“Prenatal dönemde elektromanyetik alana maruz bırakılan sıçan hipokampusunda melatonin ve omega 3’ün etkilerinin stereolojik yöntemlerle araştırılması” adlı tezin hazırlanmasında büyük emeği geçen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Süleyman KAPLAN’a teşekkür ederim. Ayrıca Sayın Prof. Dr. Hasan GÜMÜŞ’e, Sayın Doç. Dr. B. Zühal ALTUNKAYNAK’a ve Sayın Doç. Dr. M. Eyüp ALTUNKAYNAK’a teşekkür ederim. Sıçanların bakımında ve çalışmamın deneysel kısmının uygulanmasında yardımlarını esirgemeyen ve beni manen destekleyen sevgili Sümeyye GÜMÜŞ ve Vicdan AYDOĞAN’a, Uzm. Dr. Aysin Pınar TÜRKMEN’e, yüksek lisans ve doktora çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmanın stereolojik analizlerinin yapılması için, laboratuvarları bünyesinde bulunan stereoloji analiz sistemini kullanmama izin veren İstanbul Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Suzan DAĞLIOĞLU, sayın Prof. Dr. Hakan BOZKURT ve sayın Doç. Dr. Abit AKTAŞ’a gösterdikleri sevgi ve güler yüzlerinden dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Emeklerini ve sabırlarını sonsuz biçimde sunan sevgili annem ve babama, sabrını bana da aşıl原因an eşim Emrah KOÇ’a teşekkür ederim. Tez çalışmamı PYO.TIP.1904.11.021 no’lu proje ile destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonu’na teşekkürlerimi sunarım.

* Bu tez PYO.TIP.1904.11.021 no’lu proje ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

PRENATAL DÖNEMDE ELEKTROMANYETİK ALANA MARUZ BIRAKILAN SIÇAN HİPOKAMPUSUNDA MELATONİN VE OMEGA 3'ÜN ETKİLERİNİN STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Amaç: Cep telefonlarına uzun süreli maruziyet, genç yaşlarda başlamakta ve cep telefonu kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu noktada; cep telefonlarının beyne yakın kullanımları nedeniyle, ortaya çıkabilecek olası yan etkilerinin değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada her bir grubun üç gebe sıçandan oluştuğu yedi grup mevcuttur. Çalışma gruplarından olan elektromanyetik alan (EMA), EMA+Melatonin (EMA+MEL), EMA+Omega 3 (EMA+w3) grupları, gebelik sürecinin başlangıcından bitimine kadar (19-21 gün), günde 60 dakika 900 megahertz (MHz) EMA'ya maruz bırakıldılar. Kontrol, MEL ve w3 grupları maruziyet tüplerine konulmadığı gibi çalışma süresince EMA'ya da maruz bırakılmadılar. Doğumdan dört hafta sonra yavru sıçanlar kardiyak perfüzyon işlemine tabi tutularak ardından beyin dokuları çıkarıldı ve gerekli histolojik işlemlerden sonra sıçan CA(Cornu ammonis)'sında piramidal hücre sayısı optik parçalama tekniği kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar EMA grubunun CA'sındaki piramidal hücre sayısının kontrol, sham, EMA+MEL, MEL ve EMA+w3 gruplarına göre önemli bir şekilde düşüş gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak EMA grubu ile w3 grubu CA piramidal hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Elde edilen bulgular 900 MHz EMA maruziyetinin sıçanların piramidal hücre sayılarında düşüğe neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca; melatonin ve omega-3'ün EMA maruziyetinin etkilerini önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında 900 MHz EMA'nın beyin üzerindeki olumsuz etkilerine dikkat çekilerek araştırmacılar üzerinde bir farkındalık oluşturulmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektromanyetik alan; hipokampus; melatonin; omega 3; rat; stereoloji

**Gülüna ERDEM KOÇ, Yüksek Lisans Tezi,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Şubat-2014**

ABSTRACT

INVESTIGATION OF MELATONIN AND OMEGA-3 EFFECTS ON PRENATAL EXPOSURE OF 900 MHZ ELECTROMAGNETIC FIELD IN THE RAT HIPPOCAMPUS USING STEREOLOGICAL METHODS

Aim: Life-long exposure from mobile phones, starting at a young age, is becoming increasingly common among the new generations of mobile phone users. In this point evaluation of the possible adverse effects of electromagnetic field (EMF) exposure on the human brain due to the close proximity of the mobile phone is a great importance.

Material and Method: In the presented study we have seven groups of pregnant rats each group consists of three rats. Each rat group (EMF, EMF+Mel, EMF+w3) was exposed to 900 MHz. The EMF group was exposed for 60 min/day from the first to the last day of the gestation period in an exposure tube. The remaining groups (Cont, Mel and w3) were not placed into the exposure tube nor were they exposed to EMF during the study period. The rat group offspring underwent cardiac perfusion for stereological analyses at the end of the 4th week. Pyramidal cell number in rat cornu ammonis was estimated using the optical fractionator technique.

Results: Results showed that the total number of pyramidal cells in the cornu ammonis of the EMF were significantly lower than those of the cont, sham, EMF+MEL, MEL and EMF+w3. No significant difference was found, when comparing EMF group to the w3 group.

Conclusion: Our experiment showed that prenatal exposure to 900 MHz, EMF results in neuronal damage in the CA of the hippocampus of the rat. It was observed that melatonin and omega-3 reduced the effect of the EMF exposure. These results may encourage researchers to evaluate the chronic effects of 900 MHz EMF.

Keywords: Electromagnetic fields; hippocampus; melatonin; omega 3; rat; stereology

**Gülüna ERDEM KOÇ, Master of Science Thesis,
Ondokuz Mayıs University - Samsun, February 2014**

SİMGELER VE KISALTMALAR

μm : Mikrometre

AHA: Amerikan kalp cemiyeti

ALA: Alfa linoleik asit

AÖO: Alan Örnekleme Oranı

B: Manyetik akı yoğunluğu

c: Işık hızı

C: Karbon

CA: Cornu ammonis

CA1: Cornu ammonis 1

CA2: Cornu ammonis 2

CA3: Cornu ammonis 3

CA4: Cornu ammonis 4

c-AMP: Siklik adenozintrifosfat

cm: santimetre

ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri

DHA: Dokosaheksaenoik asit

DK: Değişim katsayısı

DNA: Deoksiribonükleik asit

EEG: Elektroensefalografi

EM: Elektromanyetik

EMA: Elektromanyetik alan

EMA+MEL: 900 MHz EMA'ya maruz bırakılan+Melatonin grubu

EMA+w3: 900 MHz EMA'ya maruz bırakılan+Omega-3 grubu

EMD: Elektromanyetik dalga

EPA: Eikosapentenoik asit

f: Frekans

G: Gauss

GD: Girus dentatus

GHz: Gigahertz

GSM: Mobil iletişim için küresel sistem

H: Manyetik alan şiddeti

HIOMT: Hidroksiindol-o-metiltransferaz
I: Şiddet
KBB: Kan beyin bariyeri
kHz: Kilohertz
Kont: Kontrol grubu
KÖO: Kesit örnekleme oranı
LA: Linoleik asit
m: Metre
MEL: Melatonin
mg/ml: Miligram/mililitre
MHz: Megahertz
MN: Mikronükleus
MS: Multiple sclerosis
MUFA: Tekli doymamış yağ asidi
mV/m: Milivolt/metre
NAT: N-asetiltransferaz
NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
OH: Hidroksil radikali
ONOO: Peroksinitrit
PUFA: Çoklu doymamış yağ asidi
PVN: Periventriküler nukleus
RF: Radyo frekans
RFR: Radyofrekans radyasyonu
ROS: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)
SAR: Specific Absorption Rate (Özgül soğurma Hızı)
sc: Subkütan
SCN: Suprachiasmatic nukleus
SFA: Doymuş yağ asidi
SOD: Süperoksit dismutaz
SRÖ: Sistemik rasgele örnekleme
SS: Standart sapma

T: Tesla

UV: Ultraviole

v: Dalganın ortalama hızı

V: Ventrikül

W/kg: Watt/kilogram

w: Omega

W: Watt

w3: Omega-3 grubu

λ : Dalga boyu



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	ix
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Tanımlar	18
2.1.1. Frekans	18
2.1.2. Dalga Boyu	18
2.1.3. Anten	18
2.1.4. Özgül Soğurma Oranı, SAR (Specific Absorption Rate).....	18
2.1.5. Yük ve Alan Kavramı.....	19
2.1.6. Elektromanyetik Alan Büyüklük ve Birimleri	19
2.1.7. Elektrik Alan	20
2.1.8. Manyetik Alan	21
2.1.9. Elektromanyetik Alan (EMA)	24
2.1.10. Elektromanyetik Dalgaların Frekanslara göre Uluslararası Sınıflandırılması	26
2.2. Hipokampus	26
2.2.1. Hipokampusun Embriyolojisi.....	26
2.2.2. Hipokampusun Anatomisi	27
2.2.3. Hipokampusun Histolojisi	27
2.3. Melatonin	37
2.3.1. Melatonin Sentezi	38
2.3.2. Melatonin Antioksidan Etkileri	40
2.4. Yağ Asitleri	44
2.4.1. Yağ Asitlerinin Tanımı, Sınıflandırılması ve Kimyasal Yapısı	44
2.4.2. Zincir Uzunluklarına Göre Sınıflandırma	46
2.4.3. Doymuşluk Derecesine Göre Sınıflandırma.....	46
3. MATERYAL ve METOD	49
3.1. Deney Hayvanları.....	49
3.2. Grupların Oluşturulması.....	50
3.3. Deney Düzenegi	54

3.4. Perfüzyon, Tespit, Doku Takibi, Kesit Alımı, Kresil Viyole ile Boyama	57
3.4.1. Perfüzyon.....	57
3.4.2. Rutin Histolojik Doku Takip İşlemi	58
3.4.3. Kesit Alımı	59
3.4.4. Boyama.....	60
3.5. Stereolojik Çalışmalar	62
3.5.1. Hipokampusun sınırlarının belirlenmesi	62
3.5.2. Kesit Örnekleme Oranı (KÖO)	63
3.5.3. Alan Örnekleme Oranı (AÖO)	63
3.5.4. Uygulama Aşaması.....	64
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	66
4. BULGULAR.....	66
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	82
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	96



1. GİRİŞ

Çağımızda, bilimsel çalışmaların hayata yansması olarak ortaya çıkan teknoloji, yararlarının yanı sıra bilinen ve bilinmeyen zararları da beraberinde getirmektedir. Bu noktada; elektromanyetik dalgalar, birçok doğal ve insan yapımı kaynak tarafından yayılmakta ve hayatımızda önemli bir rol oynamaktadır. Elektromanyetik radyasyon türleri; iyonlaştırıcı radyasyon ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere iki grupta toplanır. İyonlaştırıcı radyasyon; madde içerisinden geçerken enerjisini ortama aktarmak suretiyle ortamdaki atomları doğrudan veya dolaylı yollarla iyonlaştıran radyasyon türüdür. Örneğin; x ve gama ışınları ile α , β ve nötron parçacıklarının yayılması buna örnek teşkil edebilir. Yeteri kadar enerjiye sahip olamadıkları için radyo dalgaları, mikrodalgalar, sabit telekomünikasyon cihazları olan baz istasyonları, radyo ve televizyon vericileri ile elektrik iletim hatları, trafo merkezleri iyonlaştırıcı olmayan radyasyon grubunda yer alır. Bilim ve teknolojideki gelişmelere paralel olarak bireysel, endüstriyel ve ticari amaçlı, yaşamın her alanında yaygın biçimde kullanılmaya başlanan televizyon, radyo vericileri, bilgisayar, cep telefonu ve baz istasyonu gibi iyonlaştırıcı olmayan radyasyon yaydığı bilinen sistemlerin çevre ve insan sağlığı açısından bir takım riskler oluşturduğu bilim insanları arasında tartışmalara neden olmuş ve bunun sonucunda çok sayıda araştırma yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Elektromanyetik alan ile ilgili yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarda çeşitli zararlar bildirilmektedir. Elektromanyetik dalgaların, biyolojik sistemler ve insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri, yapılan çok sayıda deneysel çalışmalarla kanıtlanmaya çalışılmaktadır. Cep telefonları ve baz istasyonları gibi elektromanyetik (EM) radyasyon ve EM alan oluşturan cihazların etkilerinin toplum sağlığı açısından çok ciddi sağlık riskleri oluşturabileceğini; bu olumsuzlukların ortaya konmasının uzun yıllar alabileceğini, bu nedenle, bugünden önlem alınarak ileride ortaya çıkabilecek olası zararların engellenebileceğini değerlendirmek doğru bir amaç olacaktır. Bu noktada yapılan deneysel çalışmalar ile insan araştırmalarına temel oluşturmak amacı taşımaktayız. Günümüzde bu dalgaların insan sağlığı üzerine zararlı etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar göz önüne alındığında, bu konunun önemli bir sağlık problemi haline geldiği görülmektedir. Elektromanyetik dalgaların çeşitli biyolojik cevaplar oluşturabileceğini göstermek için birçok laboratuvar denemeleri

yapılmıştır. Deney hayvanlarından elde edilen sonuçların, benzer şekilde insanda ortaya çıkabileceği düşüncesi son yıllarda yapılan çok sayıdaki çalışmanın da çıkış noktasını oluşturmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların bir kısmı canlıların olumsuz yönde etkilendiğini belirtirken, bazıları elektrik ve manyetik alanların canlılar üzerinde herhangi bir etki yapmadığını, ancak çalışmaların sürdürülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Çalışmaların büyük bir çoğunluğunu kanser çalışmaları kapsamaktadır. Bunun yanında bazı çalışmalarda kromozom anormallikleri ve hücre aktivitesindeki değişiklikler incelenmiştir. 1982 yılından itibaren yapılan kanser araştırmalarında, belli elektrik işlerinde çalışan işçiler ile başka işlerde çalışan işçiler arasında kıyaslama yapıldığında, elektrik işlerinde çalışanlarda beklenenden daha fazla lösemi vakası görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmalardan ilki, 1982 yılında Dr. Milham tarafından tamamlanmıştır.

Diğer yandan elektromanyetik alanın (EMA), pineal bez tarafından salgılanan ve bazı bilim adamları tarafından bir takım kanser hücrelerinin büyümesini engellediği ifade edilen bir hormon olan melatonin düzeyini azalttığı ve bu nedenle kanser gelişimini arttırdığı da bildirilmektedir (Aksoy, 2006).

Cep telefonu iletişimde yaygın olarak 900 ve 1800 megahertz (MHz) radyo dalgası kullanılmaktadır. Bu nedenle aşırı cep telefonu kullanımında yoğun bir biçimde EMA etkisine maruz kalma söz konusu olmaktadır (Kaplan ve ark., 2011).

Hayvan modelleri ve insanlarla yapılan çalışmalar oldukça düşük frekansların dahi merkezi ve çevresel sinir sistemi faaliyetlerini değiştirdiğini göstermiştir. Bu değişiklikler sinaptik plastisite regülasyonunu, nörotransmitter salınımını, sinyal iletişimini (Fritze ve ark., 1997), nöronal yaşamı, öğrenme ve bellek gibi nöronal fonksiyonları etkilemektedir (Koivisto ve ark., 2000a; Brillaud ve ark., 2007; Manikonda ve ark., 2007; Bas ve ark., 2009; Maskey ve ark., 2010a). Cep telefonunun uzun süreli kullanımı baş ağrıları (Frey, 1998), uyku düzeninin bozulması gibi rahatsızlıklara ve elektroensefalografi (EEG) sonuçlarında önemli değişimlere neden olmaktadır (Wagner ve ark., 1998; Dubreil ve ark., 2002; Mausset-Bonnefont, 2004; Maskey ve ark., 2010). Kısa süreli hafıza kaybına, bulantıya, diğer merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında değişimlere ve uyku bozukluklarına da neden olmaktadır (Repacholi, 2001). Bunların yanı sıra testisler ve göz merceği de oldukça duyarlıdır (Forgacs ve

ark., 2006). Oldukça düşük frekanslı EMA'nın sıçır retinasında çubuk hücrelerinde adenilat siklazın enzim aktivitesini % 54 oranında düşürdüğü rapor edilmiştir (Morelli ve ark., 2005). Çalışmalar, ayrıca EMA'nın nörotransmitterlere ve kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenliğine (Mausset ve ark., 2001; Maskey ve ark., 2010b) etki ettiğini de ortaya koymuştur. Salford ve ark., (1993, 2003) elektromanyetik maruziyetin KBB geçirgenliğini değiştirdiğini ve albümin proteininin KBB'den kolaylıkla geçtiğini yaptıkları çalışmalar sonucunda bildirmişlerdir. Seyhan ve ark., (2010) günde 20 dk 900 MHz elektromanyetik alana maruz bıraktıkları erkek sıçanlarda KBB'de yapısal bozulmalar olduğunu bildirmişlerdir. Yine yapılan bir çalışmada da dişi sıçanlarda herhangi bir etki görülmez iken erkek sıçanlarda KBB geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir (Sirav ve Seyhan, 2009). Hayvanlarla yapılan çalışmalar sonucu 900 MHz EMA maruziyetinin nöron sayısını azalttığı, bununla birlikte korteks, beyincik, hipokampus ve bazal ganglionda nöronal hasara neden olduğu da kanıtlanmıştır (Maskey ve ark., 2010b). Radyofrekanslar ve mikrodalgalar biyolojik sistemleri, serbest radikalleri artırarak (lipid peroksidasyonu artışına bağlı olarak) ve dokuların antioksidan mekanizmalarını değiştirerek etkilerler ve oksidatif strese yol açarlar (Ammari ve ark., 2008; Güler ve ark., 2008; Tomruk ve ark., 2010). EMA çok çeşitli hücre fonksiyonlarını; iyon kanalları, zar reseptörleri ve enzimleri de içine alan hücre içi ve zar proteinleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Grassi ve ark., 2004).

Bazı hayvan çalışmaları uzun süreli cep telefonu kullanımının merkezi sinir sistemi tümörleri oluşumuna neden olduğunu, cep telefonlarının beyne yakın kullanımları ve beyindeki yoğun elektriksel aktivite dolayısıyla sinir sisteminin elektromanyetik radyasyondan en fazla etkilenen sistem olduğunu kanıtlamışlardır. Gelişen sinir dokusu, çok çeşitli fiziksel sinyallere oldukça duyarlıdır. Dış kaynaklı elektrik ve elektromanyetik alanlar normal beyin gelişimini, nöron-yüzey etkileşimini, nöron gelişimini, farklılaşmasını ve akson yönünü hassas bir şekilde etkilemektedir (Vecchio ve ark., 2009). Ayrıca Vecchio ve ark. (2009) 900 MHz EMA maruziyeti sonucu yapılan çalışmada akson sayısının azaldığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca Xu ve ark. (2006), kültür ortamındaki sıçan hipokampal nöronlarıyla yaptıkları çalışmada, uyarıcı sinaps aktivasyonunda ve uyarıcı sinaps sayısında azalma olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanında; elektromanyetik alanın hücresel düzeyde, beyin hücrelerinde deoksiribonükleik asit (DNA) tek ve çift zincirlerinde kırılmalara neden

olabileceği ileri sürülmektedir (Kesari ve ark., 2010; Tomruk ve ark., 2010). Panagopoulos ve ark. (2007) *Drosophila melanogaster* ile yaptıkları çalışmada, 900 MHz elektromanyetik radyasyonun % 60'a kadar yumurtlama oranını düşürdüğünü bulmuşlardır. Rodentlerle ve çoğunlukla sıçanlarla yapılan çalışmalarda, EMA'nın başlıca beyin dokusunu etkilediği, davranışsal, hafıza ve öğrenmeye yönelik özel bir ilginin geliştiği ileri sürülmektedir (Fragopoulou ve ark., 2010). Mobil telefonlardan emilen elektromanyetik radyasyonun KBB'nin geçirgenliğini artırdığı, sonucunda da albümin ekstrasvazyonunun gerçekleştiği ifade edilmiştir (Nittby ve ark., 2009). Radyo frekans (RF) maruziyeti boyunca bazı genlerin up-regülasyonunun gözlemlendiği açıklanmıştır (Zhao ve ark., 2007).

Cep telefonu kullanımının Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz (MS) gibi sinir hastalıklarının oluşma riskini artırdığı ve kulaklık-mikrofon seti kullananların % 80' inde bu tip sorunların olmadığı gözlenmiştir (Bold ve ark., 2003).

Daşdağ ve ark. (1999) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda, konuşmaya açık durumda olan telefonlara maruz bırakılan sıçanların testislerinde bazı histolojik değişiklikler gözlemlendiği ve bu sıçanlarda rektal sıcaklıkların istatistiksel olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Robison ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada elektromanyetik alan maruziyetinin HL-60 ve HL-60R soylarında DNA tamir oranında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaya paralel olarak Lai ve Singh (1997), radyofrekans dalgalarına maruz kalmanın sıçan beyin hücrelerinde DNA kırıkları oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.

Maes ve ark. (1993) insan periferik kan lenfositleri ile yaptıkları sitogenetik bir çalışma sonucunda 2450 MHz radyofrekans dalgalarının, kromozom anormallikleri sıklığında belirgin bir artışa ve mikronükleusların (MN) oluşumuna neden olduğunu belirtmişlerdir. MN, hücre bölünmesi sırasında serbest kalan kromozom fragmentinin ya da kromozomların ortamda varlığını sürdürmesidir. Bir nükleoplazma ile sarılarak sitoplazma içerisinde ana nükleusun yanında yer alan nükleer materyaldir. MN oluşumunun temelini, DNA hasarı oluşturmaktadır (Üstüner, 2011).

Grigor'ev (2005) ise cep telefonlarından yayılan elektromanyetik dalgaların (EMD) çocuklarda uyku bozuklukları, hafızada azalma, yorgunluk, KBB geçirgenliğinde bozulma ve beyinde sinir hücreleri değişikliklerine yol açtığını

belirtmiştir ayrıca tahmin edilen uzak sonuçlar olarak da beyinde ve duyma sinirinde tümör gelişimine dikkat çekmek istemiştir.

Loughran ve ark. (2005) uyku öncesinde 30 dk boyunca cep telefonlarından kaynaklanan elektromanyetik alana maruz kalan insan uykusundaki hızlı göz hareketleri fazının azaldığını ve uyku EEG spektral gücünde artış gerçekleştiğini ispatlayarak cep telefonu elektromanyetik dalgalarının uyku bozukluğuna yol açtığını göstermişlerdir.

Crasson (2003) ve Eliyahu ve ark. (2006) yaptıkları çalışmalarla, elektromanyetik alan maruziyetinin insan bilişsel fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

Berman ve ark. (1980) erişkin sıçanlarla yaptıkları çalışmalar sonucu, üremede geçici azalma, rektal ısıda 41 C°'ye kadar yükselme ve testiste 37 C°'ye kadar sıcaklıkta artma tespit etmişlerdir.

Daşdağ ve ark. (2004), cep telefonlarının sıçan beyninin dokusal yapısı, malondialdehid konsantrasyonu, immün sistemde rol oynayan p53 ve 18 fosfolipidlerdeki yağ asidi kompozisyonu üzerindeki etkisini araştırmışlar ve sonuçlara göre, beyin yağ asitleri kompozisyonunda değişimler, dokusal bozulmalar ve immün sistemde rol oynayan p53'de herhangi bir değişim gözlemlenmezken, malondialdehid konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Panagopoulos ve ark. (2004), 900 MHz'de insan sesi ile ayarlanmış mobil iletişim için küresel sistem (GSM) mobil telefonun *Drosophila melanogaster*'in üreme kapasitesi üzerindeki etkisini araştırmışlar ve GSM alanının hem erkek hem de dişi üzerinde etkisinin olduğunu ve bu alanın böceklerdeki gonad gelişimi sırasında meydana gelen hücresel süreç hızında azalma oluşturabileceğini saptamışlardır.

Panagopoulos ve ark. (2007), GSM 900 ve 1800 mobil telefonun *Drosophila melanogaster*'in üreme kapasitesi üzerindeki etkisini araştırmaya devam etmişler ve ovaryumda folikül gelişimi esnasında hücre ölümlerinde (DNA parçalanmalarında) kuvvetli bir artış gözlemlemişlerdir.

Odacı ve ark. (2008), 900 MHz EMA'nın sıçan hipokampusunda dentat girus granüler hücrelerinin gelişimini etkilediğini ve hücre kayıplarının olduğunu bunun da dentat girusda granüler hücre nörogenezisinin inhibe edilmesi sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Baş ve ark. (2009), yaptıkları çalışmayla birlikte postnatal dönemde sıçanlara 900 MHz EMA maruziyetinin cornu ammonis (CA) piramidal nöron sayısında

belirgin bir düşüşe neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Baş ve ark. (2009), ayrıca; prenatal dönemde EMA'na maruz bıraktıkları dört haftalık sıçanların hipokampus piramidal nöronlarının kayba uğradığını ortaya koymuşlardır. Sönmez ve ark. (2010), 900 MHz EMA uyguladıkları gruptaki sıçanların beyincik purkinje hücrelerinin toplam sayısında belirgin bir düşüşün olduğunu gözlemlemişlerdir.

Sonuç olarak insanlar doğada var olan iç ve dış manyetik alan yanında kendi ürettikleri cep telefonları, elektrikli ev cihazları ve yüksek gerilim hatları gibi manyetik alan kirliliğinin etkisi altındadırlar. Manyetik alan oluşturan cihazlar hayatımızın bir parçası haline gelmiş bulunmaktadır. Bununla birlikte bunların olası zararları konusunda bilinçlendiğimizde kısmen de olsa önlemlerimizi almaya çalışmamız gerekecektir. Manyetik alan kirliliği gözle görülemeyişi ve etkisinin çoğu zaman doğrudan hissedilemeyişi ve uzun zaman sonra birikerek görülmesi nedeniyle insanlar tarafından yeterince önemsenmemektedir. Manyetik alan kirliliğinin kaynakları tespit edilerek önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması kaçınılmazdır. Hava, gürültü gibi kirlilikler yanında mutlaka manyetik kirlilik de beraber önemsenerek toplumun duyarlılığı artırılmalıdır.

Yukarıdaki araştırmaların sonuçları doğrultusunda elektrik ve manyetik alanlar ile yüksek gerilim hatlarının neden olduğu elektromanyetik alanların, canlılar üzerine çeşitli etkilerinin olabileceği görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, araştırmacıların bir kısmı bu alanların oldukça zararlı olduğunu vurgularken, bir kısmı herhangi bir zararı olmadığını ve hatta bazen yararlı olabileceğini vurgulamaktadır. Bu tür araştırma sonuçları bize, bu konuda yapılan araştırmaların henüz yetersiz olduğunu, doğal yaşam alanlarında oluşan veya laboratuvar şartlarında oluşturulan elektrik ve manyetik alanların, etkilerinin değişik organizmalarda, değişik test metodları ile araştırılmasının, bu alanların etkileri hakkında daha da aydınlatıcı sonuçlar verebileceğini düşündürmüştür. Bu çalışma, cep telefonlarından kaynaklanan elektromanyetik alanın sıçan hipokampusu üzerindeki nöronal etkilerini belirlemek, melatonin ve omega'3'ün elektromanyetik alan maruziyetindeki etkilerini araştırmak, toplumun bu konuda bilinçlenmesini ayrıca bilinçlendirilmesini sağlamak ve varsa bunların zararlarından korunmak veya en aza indirilebilmesi için önerilerde bulunmak amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. Frekans

Elektromanyetik dalgaların saniyede yaptığı salınım sayısına yani kendilerini tekrarlama sıklığına frekans denir. Frekansın birimi Hz'dir. 1 Hz saniyede bir salınım; 1 kilohertz (kHz) ya da kHz saniyede 1000 Hz; 1 megahertz (MHz) ya da MHz saniyede bir milyon Hz; 1 gigahertz (GHz) ya da GHz saniyede bir milyar Hz ya da 10⁹ Hz'dir (Yükseksöylemez, 2005).

2.1.2. Dalga Boyu

Elektromanyetik dalgaların bir salınımda aldıkları yola dalga boyu denir. Dalga boyunun birimi mesafe birimleridir (Yükseksöylemez, 2005).

2.1.3. Anten

Anten, elektrik sinyallerini (voltaj ve akım) elektromanyetik dalgalara ya da elektromanyetik dalgaları elektrik sinyallerine dönüştürmek için kullanılan araçtır (Yükseksöylemez, 2005).

2.1.4. Özgül Soğurma Oranı, SAR (Specific Absorption Rate)

Elektromanyetik radyasyonun biyolojik sistemlerle etkileşme mekanizmalarını incelemek için kullanılan en önemli büyüklük "ölgül soğurma oranı" (SAR=Specific Absorbtion Rate)'dır. SAR, vücudun birim kütesine birim zamanda geçen enerji olarak tanımlanır (Yükseksöylemez, 2005) ve elektromanyetik enerjinin vücut dokuları tarafından soğurulma hızıdır. Birimi Watt/kilogramdır (W/kg). Radyofrekans radyasyonun (RFR) dokuda oluşturabileceği 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 (Aslan, 2008). Bugüne dek yapılan araştırmalar insan vücudunun bir derecelik sıcaklık artışını düzenleyemediğini ve sorunlara neden olduğunu göstermektedir. İnsan vücudunda bir derece sıcaklık artışı için bir kilogram doku başına 4 Watt (W) güç soğurulması gerekmektedir. İnsanların genel yaşam alanlarında bu değerin 50'de biri olan 0,08 W/kg SAR sınır değeri olarak kabul edilmiştir. Ölgül soğurma hızının doğrudan ölçülmesi hemen hemen olanaksızdır. Bundan dolayı, sınır değerlerin belirlenmesinde kolay ölçülebilen ve/veya gözlemlenebilen parametreler kullanılmaktadır. Bu parametreler, elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç

yoğunluğudur (Pakbaş, 2008). Mobil telefonlar için 900 MHz'de en yüksek çıkış gücü 2 W, 1800 MHz'de 1 W'dır (Pakbaş, 2008).

2.1.5. Yük ve Alan Kavramı

Yük, kabaca bir cismin üzerinde birikmiş elektrik yükleri tarafından belirlenen bir niceliktir. Yükü taşıyan parçacıklar elektron ve protondur. Eğer bir cisim yüklü ise bu üzerinde bulunan yük taşıyıcılarının dengesiz dağılımına ya da sayıca birinin diğerinden fazla olmasına bağlıdır. Bilindiği üzere proton artı, elektron eksi yüklü olarak kabul edilir ve fiziksel olaylar bu kabullenmeler doğrultusunda açıklanabilir. Bir cisim artı yüklü demek üzerinde taşıdığı protonları, elektronlardan fazla demektir. Eğer cisim eksi yüklü ise bunun tam tersi geçerlidir. Yükler arası etkileşim yüklerin cinsleri ile ilgilidir. Aynı işaretli yükler birbirini iterken, farklı olanlar birbirini çeker. Yükler arası etkileşimler, yükler arası kuvvetlerin bir sonucudur. Alan kavramı, yükler tarafından yüklerin etrafında oluşan, yüklerin karakterine göre ve yükten uzaklığa bağlı olarak (ayrıca yüklerin hareketine bağlı olarak) değişen ve yüklerin birbirlerine olan etkilerini ve bu etkilerin yönünü açıklamak için ortaya konmuş bir kavramdır. Bir yük bir başka yüke etki etmek için fiziksel olarak dokunur ya da yükler alanların ortak etkileşimi ile aralarında bir itme veya çekme kuvveti uygularlar. Alan, enerji ve momentum taşıyabilmektedir. Bu özellik alanı madde ve enerji kadar gerçek yapmaktadır. Madde ve enerji arasındaki bağlantı kadar, madde ve alan arasında da bir bağlantıdan söz edilir. Alan etkileri, yüklü parçalardan olan uzaklığın karesi ile ters orantılıdır. Alan kavramlarından en önemlileri elektrik alan, manyetik alan ve bu iki alanın Faraday ve Maxwell tarafından birleştirilmesi ile oluşan elektromanyetik alandır (Ermol, 2008).

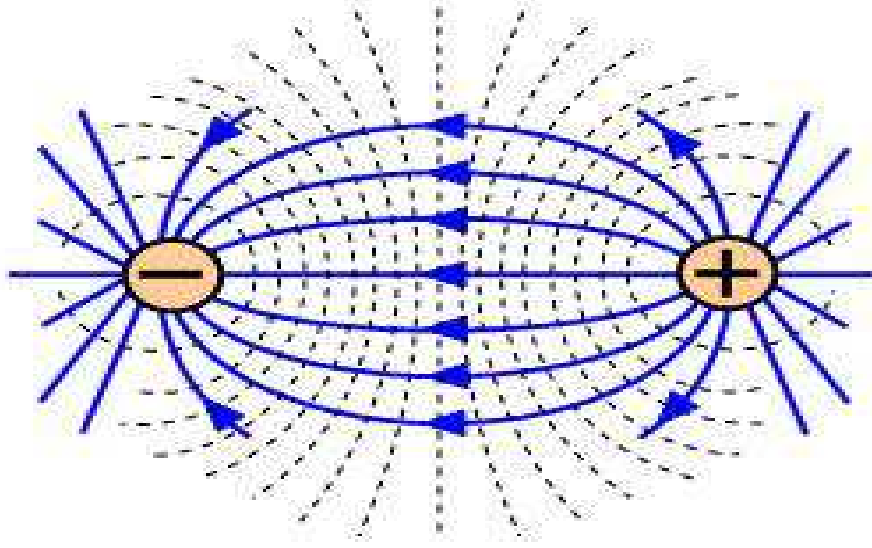
2.1.6. Elektromanyetik Alan Büyüklük ve Birimleri

Manyetik alan yüklerin hareketli olmasıyla (akım akmasıyla) oluşur. Benzer şekilde manyetik alanlar da ortamdaki yüklere kuvvet uygularlar, ancak tek koşul yüklerin hareketli olmasıdır. Elektrik ve manyetik alanların hem şiddeti hem de yönü söz konusudur, yani vektörel büyüklüklerdir. Manyetik alandan iki şekilde söz edilebilir. Birincisi *manyetik akı yoğunluğu* (B) olup birimi “Tesla” dır (1 Tesla (T)=10.000 Gauss (G)’dur), ikincisi ise *manyetik alan şiddeti* (H) olup birimi “A/m” dir. Bu iki büyüklük ortam manyetik geçirgenliği ile birbirine $B=\mu H$ ilişkisi ile bağlıdır (Elmas, 2007).

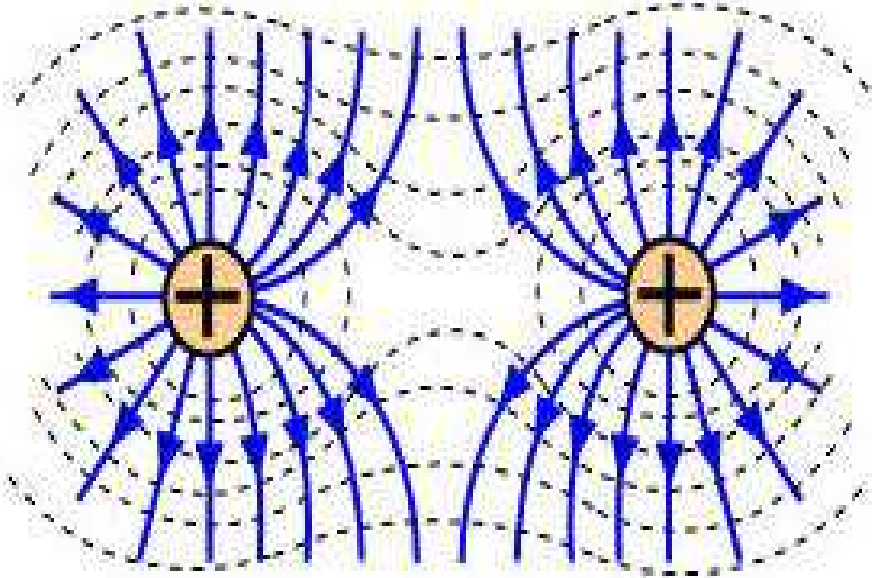
2.1.7. Elektrik Alan

Elektrik alan oluşumu ortamda yüklerin varlığına bağlıdır (Elmas, 2007). Elektrik yükü maddenin ana niteliklerinden biridir ve temel parçacıklardan kaynaklanır. Elektronların bir yerden bir yere göçmesi veya birikmesi elektriksel olguların temelini oluşturur. Bu olguda etkili bir diğer parçacık ise pozitif işaretli olan protondur. Maddenin ana niteliklerinden biri elektrik yüküdür. Yüklü parçaların yol açtığı fiziksel olguya elektrik denir. Elektrik akımı, elektrik yüklerinin bir noktadan başka bir noktaya hareket etmesine verilen isimdir (Ermol, 2008). Ortamda bulunan diğer bir yüke uygulanan kuvvet (Elmas, 2007; Semerci, 2011) şeklinde de açıklanan elektrik alan birimi “V/m” dir (Elmas, 2007). Elektrik alan, E vektörü ile gösterilir. E bir vektördür ve yönü vardır (Şekil 1) (Semerci, 2011).

Eksi yük için elektrik alan vektörü E radyal (yükten olan doğrusal uzaklık) olarak eksi yüke doğru yönelmiştir. Artı yük için ise durum, radyal olarak yükten dışarı doğrudur. 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 gösterir (Şekil 1) (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 (Şekil 2) (Semerci, 2011).



Şekil 1. Elektrik alan çizgileri (Semerci, 2011)

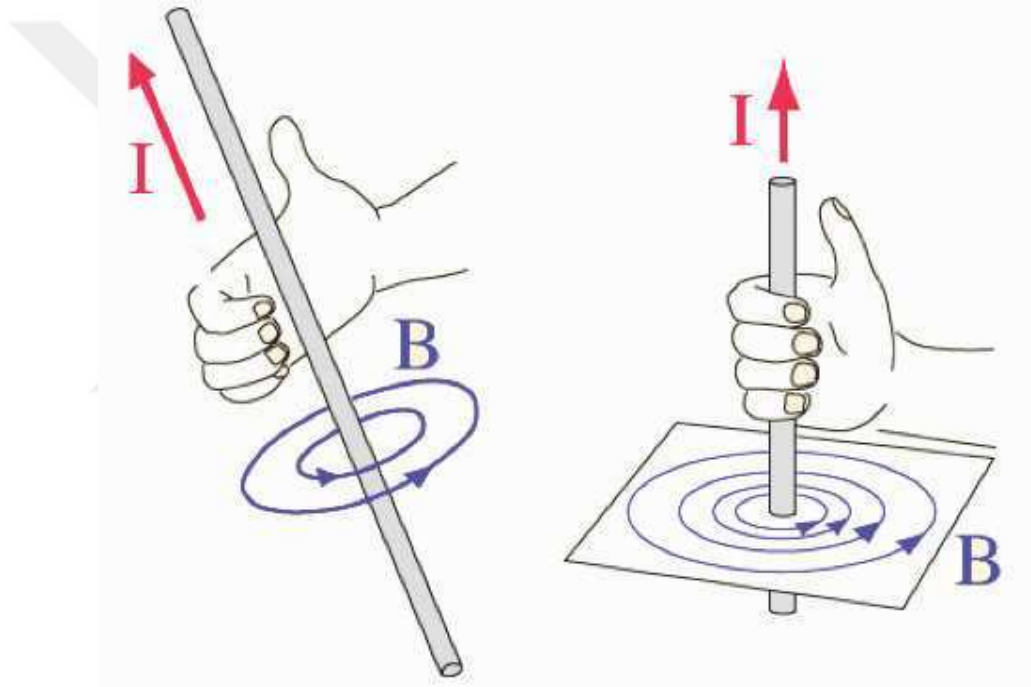


Şekil 2. Elektrik alan çizgileri (Semerci, 2011)

2.1.8. Manyetik Alan

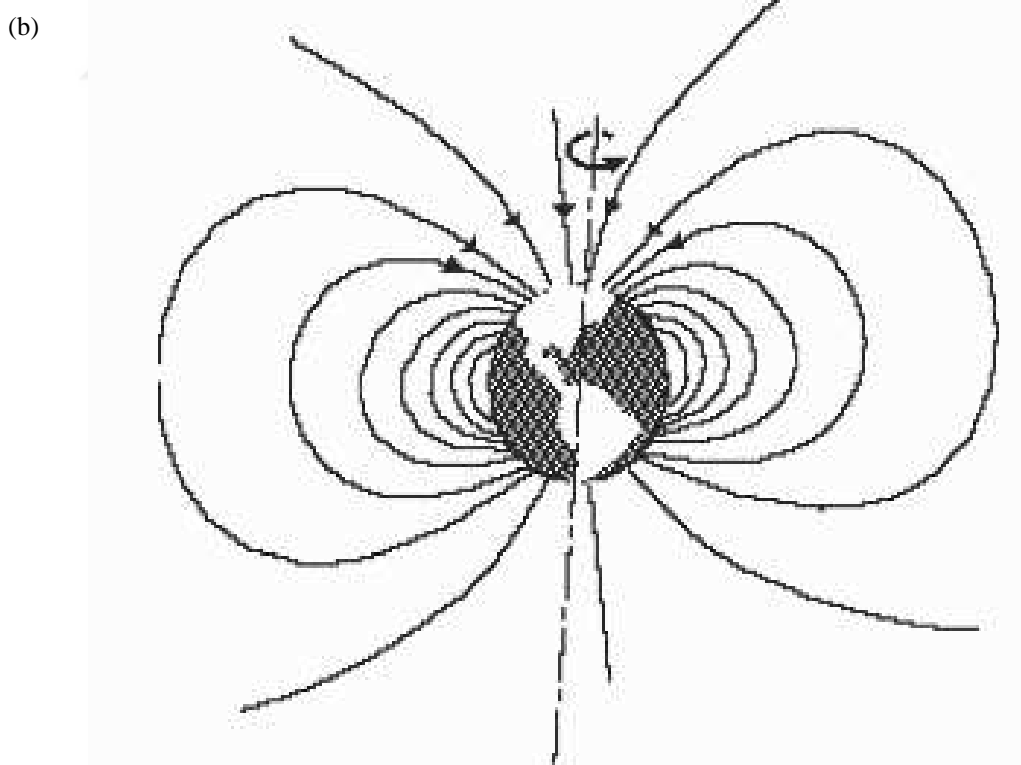
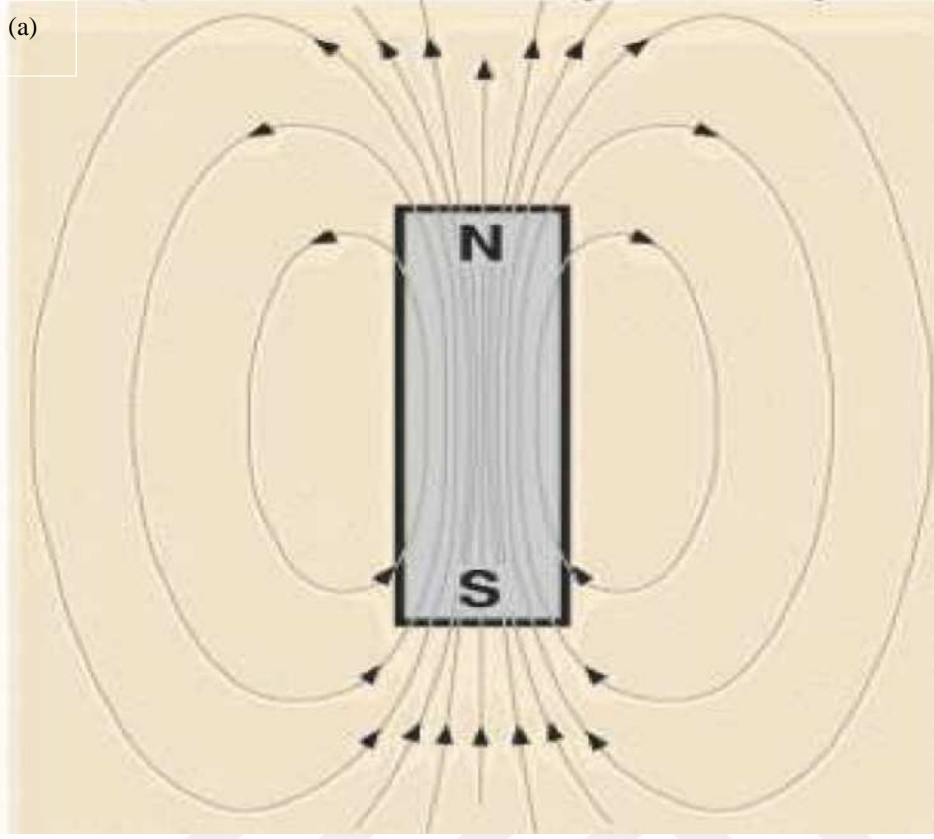
Elektrik alanı, bir gözlemciye göre duran yüklerin oluşturduğu bir alan çeşidi iken, manyetik alan bir gözlemciye göre düzgün doğrusal (ivmesiz) hareket eden yüklerin oluşturduğu bir alandır. Akım geçiren her şey, manyetik alan oluşturduğundan manyetik alan, günlük yaşamımızda her yerde karşımıza çıkmaktadır. Manyetik alan da elektrik alanı gibi vektörel (büyüklüğü ve yönü olan) bir niceliktir. Manyetik alan

vektörü, H simgesiyle gösterilir. 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 bir yükte 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, akım geçen telden radyal uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır (elektrik alan çizgilerinde olduğu gibi) (Semerci, 2011). Bilimsel otoritelerce kabul edilen sağ el kuralında, sağ el başparmağını akım yönünde tutup diğer parmaklarımızı akım yönünde doladığımızda, manyetik alan vektör yönünü buluruz (Şekil 3).



Şekil 3. Sağ el kuralı, B: Manyetik akı yoğunluğu; I: Akım yönü (Semerci, 2011)

Manyetik alan günlük yaşantımızda her zaman karşımıza çıkmaktadır. Akım geçiren herşey manyetik alan oluşturur. Mıknatıslar manyetik alan oluşturur (Şekil 4a). Hatta dünyanın akışkan olan iç kesimleri de manyetik alan oluşturur (Şekil 4b) (Ermol, 2008).



Şekil 4. a. Bir mıknatısın oluşturduğu manyetik alan (Ermol, 2008) **b.** Dünyanın manyetik alanı (Ermol, 2008)

2.1.9. Elektromanyetik Alan (EMA)

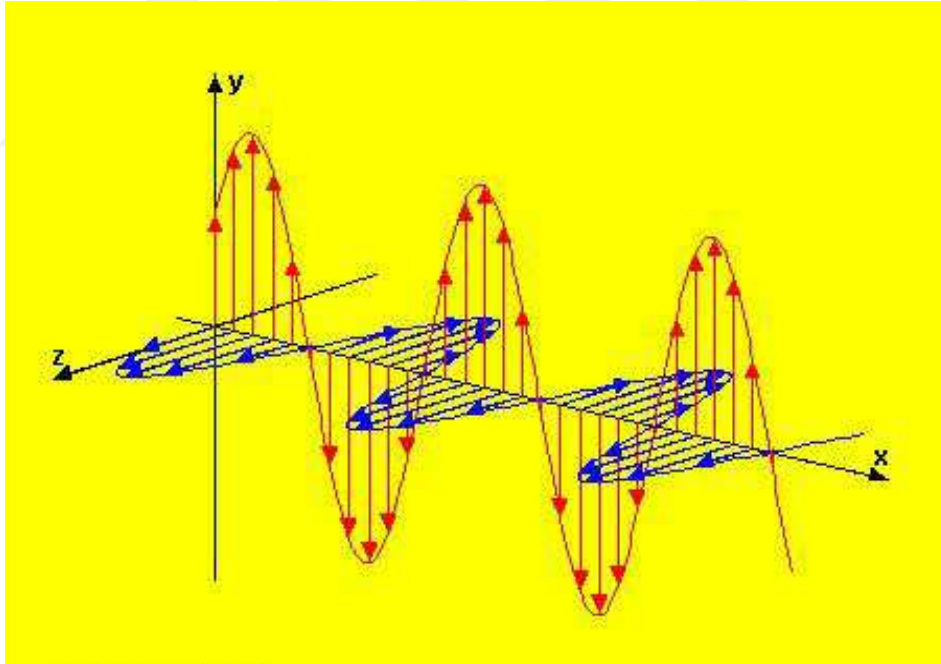
Elektromanyetik alan, hareket halindeki elektrik yüklü taneciklerin, bir gücün etkisi altında kaldıkları boşluk olarak tanımlanır. Elektromanyetik dalga ise bir radyofrekans kaynağından üretilen ve boşlukta yayılan dalgadır (Seçkin, 2010). Bir ortamda elektrik alanı değiştirmek için yüklü cisimleri ivmeli hareket ettirmek gerekir. Dolayısıyla ivmeli hareket eden yükler *elektromanyetik dalga* yayar. İlişkili olduğu yüklerden ve akımlardan ayrı olarak kendi başına düşünülen elektromanyetik alan, elektrik alanı ile manyetik alanın karşılıklı etkileşimi sonucu oluşur. Bir elektromanyetik alan, belirli koşullar altında, elektromanyetik enerji taşıyan bir dalga hareketi olarak da tanımlanabilir. Elektromanyetik dalgalar biçiminde yayılan enerjiye *elektromanyetik radyasyon (ışınım)* denir. Boşlukta elektrik ve manyetik alan vektörleri birbirine diktir ve elektromanyetik dalga biçiminde, doğrultusu her iki alana da dik olarak yayılır (Elmas, 2007).

Manyetik alan hareketli ve elektrik yüklü taneciklerin güç etkisinde kaldığı boşluk olup; atomların içindeki elektronların kendi çevreleri ve çekirdek çevresinde dönmesi ile oluşur. EMA gözle görülemez, hissedilemez ancak hassas cihazlarla ölçülebilir ve sonuçları saptanabilir (Aslan, 2008). Elektromanyetik dalgaların ideal (hiçbir madde içermeyen, başka alanların ya da kuvvetlerin bulunmadığı) boşluktaki yayılma hızı (c) evrensel bir sabittir ve değeri saniyede 299729,458 km'ye eşittir (ışık hızı) (Elmas, 2007). EM dalgalar uzay boşluğunda ışık hızı ile yayılırlar. EM dalgalar bir doğru boyunca yayılırlar. EM dalgaların saniyede yaptığı salınım sayısı yani kendilerini tekrarlama sıklığına frekans (f) denir ve birimi Hz'dir. Birim yüzeyden geçen ortalama güç ise EM dalga şiddeti olarak adlandırılır ve (I) ile gösterilir. Dalganın bir salınımda aldığı yola dalga boyu (λ) denir. Birimi metredir (m). Dalganın ortalama hızı ise (v) ile gösterilir (Ermol, 2008). Elektromanyetik dalgalar, bütün dalga hareketleri gibi, yansıma, kırılma, kırınım ve girişim özellikleri gösterir; enine bir dalga olduğu için de kutuplanma özelliği gösterir. Elektromanyetik dalga bir ortamdan başka bir maddesel ortama geçtiği zaman, dalgayı oluşturan elektrik ve manyetik alanlar yayılma doğrultusuna tam dik olmaktan çıkar, bir başka deyişle yayılma doğrultusunda bileşenlere sahip olur. Bu bileşenler, dalganın yayılması sırasında enerji yitirmesine yol açar (Elmas, 2007). Elektromanyetik dalganın frekansını dalgayı oluşturan kaynak belirler. Dalganın hızı ise yayıldığı ortama ve dalga boyuna bağlıdır. Boşluktaki

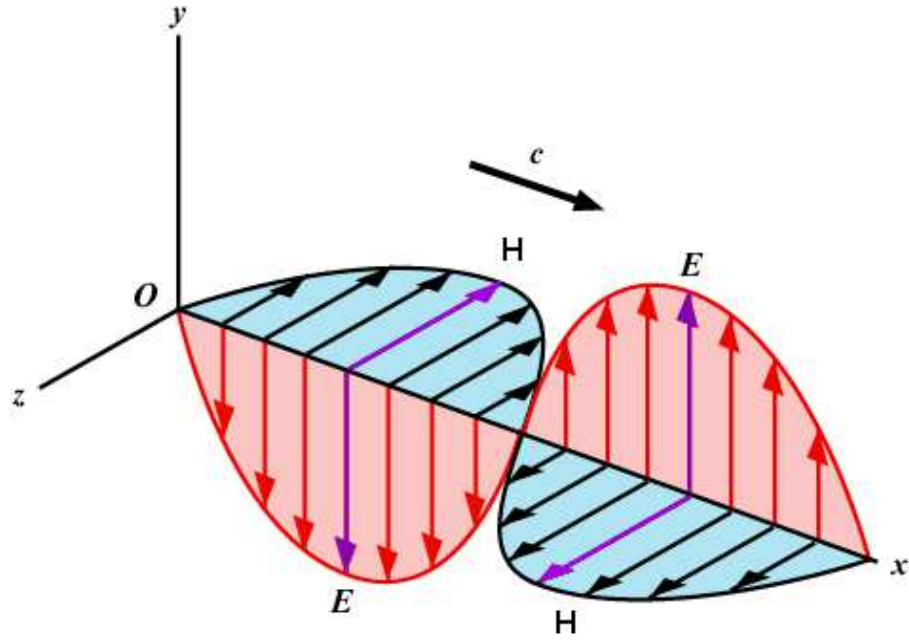
yayımla hızı c 'ye eşit olan elektromanyetik dalgaların maddesel bir ortamdaki hızları ise c 'den küçüktür (Elmas, 2007).

EM dalgalar zamanla değişim gösteren bir akım kaynağı tarafından yaratıldığında kaynağın çevresine belli bir hızda yayılır. Dalga yayılımı olarak adlandırılan bu olay sistemlerin temas etmeden de birbirleri ile etkileşimini sağlar. Boşlukta ışık hızı ($c=3,10^8$ m/s) ile ilerleyen bir dalganın değişim yapısı ilerlediği yönde belirli aralıklar ile kendisini tekrar eder. Bu tekrarlama uzaklığı EM dalganın dalga boyu (λ) olarak adlandırılır. Boşluk için dalga frekansı ile $c=f \times \lambda$ bağıntısı ile birbirlerine bağlıdır. Elektromanyetik dalganın titreşim yönü ve ilerleme yönü şekil 5 ve 6'da gösterilmektedir. EM dalganın ilerleme yönü titreşim yönüne diktir. Polarizasyon yönü titreşim yönü olarak kabul edilmektedir (Semerci, 2011).

Doğadaki her madde bir manyetik alan oluşturur. Günlük yaşantımızda ne kadar sık ve uzun süreli kullandığımız farkına bile varamadığımız elektronik cihazlar elektromanyetik alan oluşturmaktadır (Seçkin, 2010).



Şekil 5. Elektromanyetik ışınım (Semerci, 2011)



Şekil 6. Elektrik alan ve manyetik alan vektörleri birbirlerine 90 derece açıyla ilerlemektedir (Semerci, 2011)

2.1.10. Elektromanyetik Dalgaların Frekanslara göre Uluslararası Sınıflandırılması

Ses frekansı (20-20,000 Hz), radyo frekansı (10 kHz-300,000 MHz), çok düşük frekans (10-30 kHz), kısa frekans (30-300 kHz), orta frekans (300-3,000 kHz), yüksek frekans (3-30 MHz), çok yüksek frekans (30-300 MHz), ultra yüksek frekans (300-3000 MHz), süper yüksek frekans (3.000-30,000 MHz), ekstrem yüksek frekans (30,000-300,000 MHz), ısı ve infrared, görünür bölge, ultraviole, X-ışınları, gama ışınları ve kozmik ışınlar'dır. Ultra yüksek frekans bölgesi, 880-960 MHz arasında GSM 900 ve 1710-1880 MHz arasında DCS1800 cep telefonu haberleşmesi, baz istasyonları, 2,450 MHz'de evlerde kullandığımız mikrodalga fırınlar, radarlar ve TV yayınlarını içermektedir (Ermol, 2008).

2.2. Hipokampus

2.2.1. Hipokampusun Embriyolojisi

Beynin sağ ve sol hemisferleri birbirinden ayrı olarak gelişir, aralarında orta çizgi üzerinde bir derinleşme ile Fissura interhaemisphaerica meydana gelir. Bu yarık içindeki mesenkimden Falx cerebri gelişir. Hemisferler kalınlaşıp korteks veya Pallium'u yaparken, Diencephalon'un üst bölümünde kalan ve foramen Monroi

(interventriküler foramen)'nin üst sınırını oluşturan kısımda, neuroblastlar gelişmediğinden (Sadler, 1996), sadece tek sıralı endoderm hücrelerinin bulunduğu bu bölge oldukça ince kalır. Üstü mezenkim ile örtülü bu yerden gelişen Plexus choroideus yan ventriküller içine doğru büyür ve Plexus choroideus'un gelişmesinden sonra bu uç kalınlaşarak hipokampusu yapar (Petorak, 1984).

2.2.2. Hipokampusun Anatomisi

Girus dentatus, hipokampus ve subikulum, embriyonik hipokampal formasyondan gelişir. Korpus kallosum bu üç yapının üzerinde uzanmaktadır. Korpus kallosumca fazla etkilenmeyen temporal lobun alt kısmı hipokampusa farklanır. Hipokampal fissürün dudakları ise embriyolojik olarak girus dentatusa ve parahipokampal girusa dönüşür (Kaplan, 1990). Hipokampus, temporal lob korteksinin bir bölümünün, lateral ventrikülün ventral yüzünü oluşturmak üzere içeriye doğru katlanması ile meydana gelir. Öne doğru uzanan ve parmak şeklinde genişleyerek sonlanan kısmına pes hippocampi; yukarıda ventriculus lateralis komşu yüzünü örten beyaz cevher kısmına ise alveus hippocampi adı verilir. Alveus hippocampi içerisinde yer alan lifler medialde birleşerek fimbria hippocampiyi oluşturur. Korteks yapıları altı tabakalı iken hipokampus üç tabakalı histolojik yapıya sahiptir. Serebral korteks bölümlerinin çoğu ile bağlantısı vardır. Bunun yanında limbik sistemin temel yapıları olan amigdala, hipotalamus, septum pellucidum ve mamillar cisim ile de sayısız bağlantısı bulunur (Kurtuluş, 2005). Yaklaşık beş cm uzunluğunda olan bu yapı kesitlerinde C harfine benzemektedir. İnsanlar ve diğer memelilerde, beyin içinde her iki yanında simetrik olarak yer alan iki hipokampus bulunur. Hipokampus, filogenetik olarak beyin en eski bölümlerindedir. Koronal kesitlerde C harfi şeklinde görülen hipokampus'a bu isim, denizatına benzerliğinden dolayı verilmiştir. Aynı zamanda dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı cornu ammonis (CA) adı ile de anılmaktadır (Ammon: Koç başlı bir Mısır Tanrısına verilen isim) (Bektaşlı, 2008; İşgen A, 2009).

2.2.3. Hipokampusun Histolojisi

Hipokampus polimorfik, piramidal ve moleküler olmak üzere üç ana tabakadan oluşmaktadır. Bu üç tabakadaki hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok sekonder tabaka oluşmuştur. Bu üç esas tabaka dıştan içe doğru şu şekilde düzenlenir:

1. Stratum molekölare,
2. Stratum piramidale,
3. Stratum polimorfe (Kaplan, 1990).

Stratum Molekölare

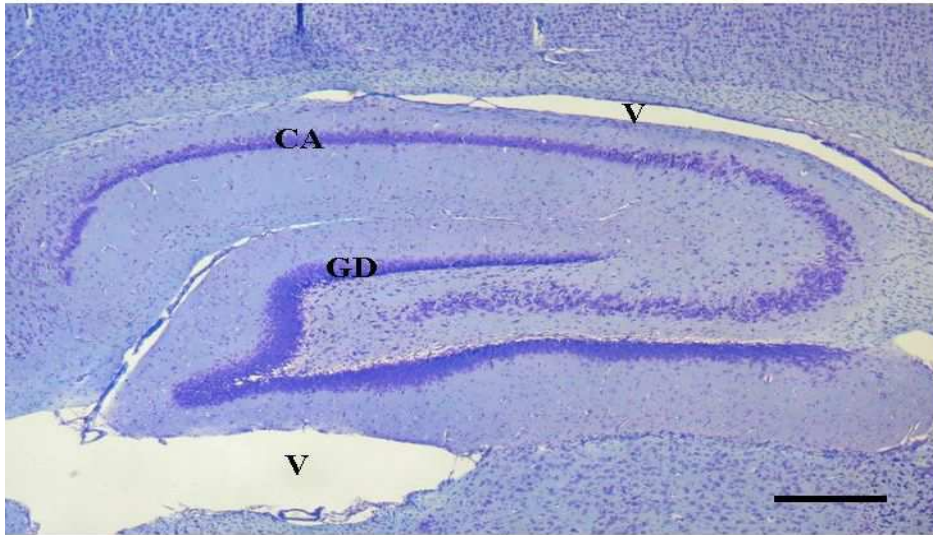
Yüzeyel bir tabakadır. Diğer tabakalardan gelen zengin lif ağını içeren bir lamina gibi de düşünölmektedir. Çok az sayıda nöron bulundurur. Eumolekölare, lokunosum ve radiatum adını alan alt bölgelere ayrılır ve bu alt bölgeler CA1 olarak adlandırılan hipokampus bölgesinde en iyi gözlenir (Kaplan, 1990).

Stratum Piramidale

Piramidal tabaka, hipokampusun hüresel elemanlarından biri olan piramidal hücreler tarafından oluşturulur. Piramidal hücrelerin tabanları hipokampusun ventriküler yüzeyine dönüktür. Aksonları sekonder bir tabaka olan stratum oriensten geçerek alveusa girerler. Dendritleri ise stratum molekölareye doğru uzanır (Kaplan, 1990). Aksonların düzenlenmesi ile oluşan sekonder tabakaya ise stratum radiatum denir. Bu tabakada piramidal hücreler bulunur. Piramidal hücrelerin tabanları hipokampusun ventriküler yüzeyine dönüktür. Karakteristik olarak bu tabakada küçük piramidal ve Golgi tip II hücreleri bulunmaktadır. 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 piramid gibi görünmektedir. Piramidal hücrelerin bazal ve apikal dendritleri komşu tabakalara, aksonları ise stratum oriensten geçerek alveusa girerler. Hipokampusun sepet hücreleri çoğunlukla stratum oriens ve stratum piramidale arasındaki geçiş zonunda bulunurlar. Bu hücrelerin aksonları alveusa geçmez. Fakat aksi yönde ilerleyerek piramidal hücre gövdelerinin çevresinde yoğun pleksus yaptıktan sonra stratum radiatuma geçerler. Piramidal hücre aksonları geriye dönebilen kolletareller verebilirler. Bunların çoğu stratum radiatuma girerler. Diğerleri ise stratum oriense geçerek forniks yoluyla hipokampusu terkederler. Düzenli sıralanan piramidal hücreler hipokampusun şeklini belirler. 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 benzer yapıdadır. Bu tabakadaki nöronların bir kısmının aksonları fornikte bulunur. Diğerleri ise aksonlarını moleküler tabakaya gönderirler. Bu özelliklerinden dolayı neokorteksteki Martinotti hücrelerinden ayırmak zor olabilir (Kaplan, 1990). Girus dentatus da, hipokampus gibi üç esas tabakaya sahiptir. Hipokampustan farklı yönü, piramidal hücre tabakası yerine, küçük nöronların oluşturduğu granüler hücre tabakasının bulunmasıdır. Çok yoğun olan hücre dendritleri perforant yollara ve diğer afferent liflerin girdiği moleküler tabakaya uzanırlar. Girus dentatusun polimorfik tabakasını değişik tipte modifiye piramidal hücreler ve sepet hücreleri oluşturur. Girus dentatusun lifleri hipokampal formasyonun dışına çıkmazlar. Bu lifler herhangi bir yere uğramadan hipokampusa direkt gelmektedirler. Girus dentatusun açık tarafı fimbriaya yönelik C şeklindedir (Şekil 7). Diğer tarafı ise hipokampal sulkusun dorsal yüzeyini oluşturur. Moleküler tabakası bu sulkusa komşu, polimorfik tabakası ise fimbriaya yakın yerleşmiştir. Hipokampal formasyonun güçlendirilmesi ve düzenlenmesinden girus dentatusun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Girus dentatus, afferentlerinin çoğunu entorhinal korteksten, perforant yollar aracılığıyla almaktadır. Girus dentatusun nöronlarından çıkan ve yosunsu lif olarak adlandırılan liflerin çoğu CA3 bölgesine dağılmaktadır. Sıçanda ise hipokampus dorsal ve ventral olmak üzere iki kısımda oluşmaktadır (Kaplan, 1990).

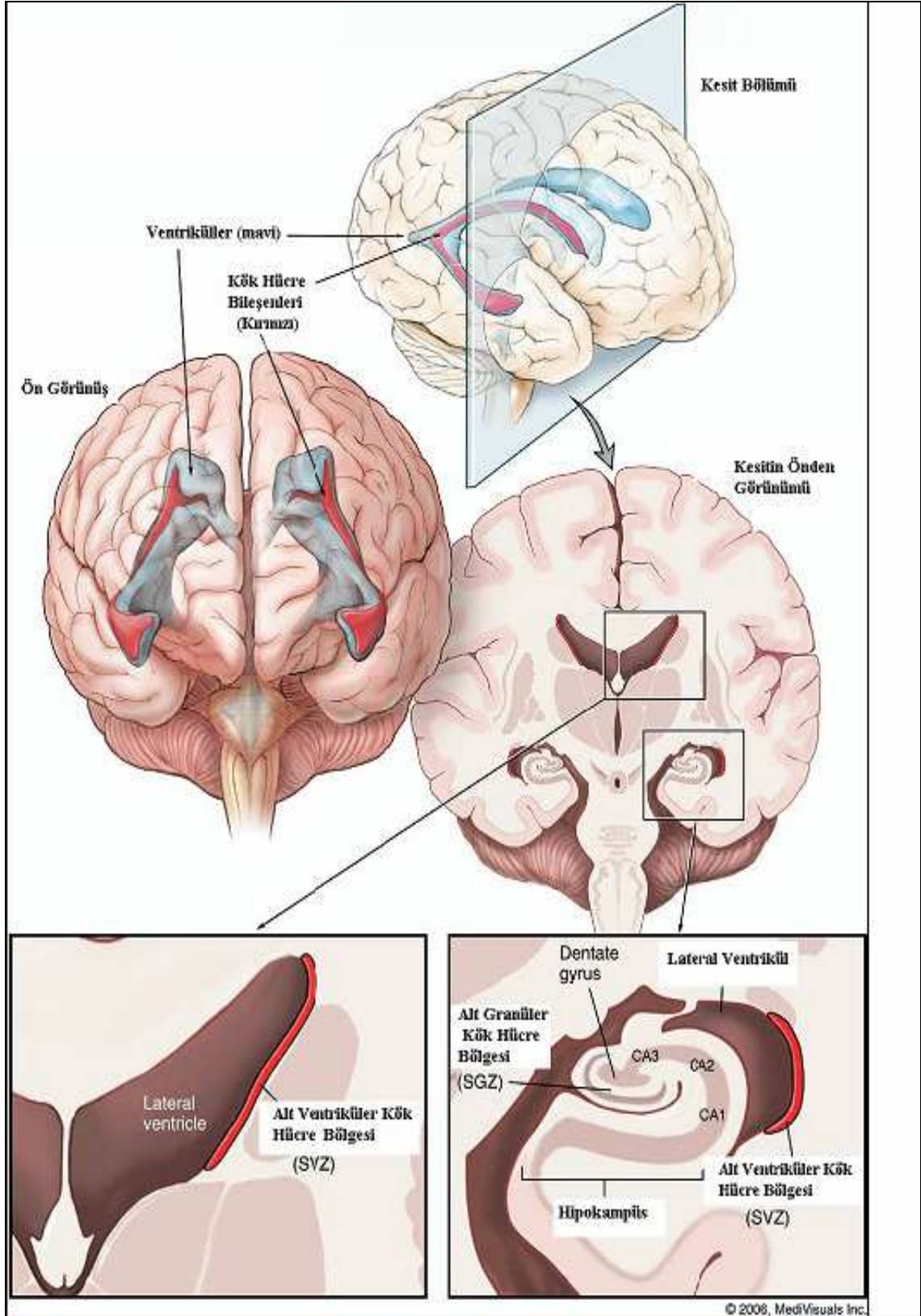


Şekil 7. Memelilere ait hipokampusun panoramik görüntüsü (CA: cornu ammonis; GD: girus dentatus; V: ventrikül; bar: 250 µm).

Dorsal hipokampus yanlardan lateral ventriküllerce çevrelenmektedir. Frontalden kaudale doğru ilerledikçe iki hipokampal formasyon birleşirler. Sıçan girus dentatusu beynin medialinde ve geniş bir yer kaplamaktadır. Araştırmacılar en iyi gelişmiş girus dentatusu insanda gözlemişlerdir (Kaplan, 1990).

Cornu ammonis'in baş harflerini temsilen CA olarak da ifade edilebilen hipokampus, hücre yapılanmasına göre incelendiğinde CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört alt bölgeye ayrılır. CA1, subikulum ile hipokampus arasındadır. CA2 ve CA3 hipokampusda (Şekil 8), CA4 ise hipokampusun girus dentatus ile birleşim yeridir (İşgen, 2009). İnsanlarda kıvrımlı bir şekle sahip olup anatomik olarak bir denizatını andırırlar (Bektaşlı, 2008).

Hipokampus piramidal ve granüler olarak adlandırılan iki hücre çeşidine sahiptir. Hipokampusun CA bölgesindeki piramidal hücrelerin çoğu 11-19. embriyonik günlerde gelişirken dentat girusun granüler hücreleri 17. embriyonal günden postnatal yaşam boyunca devam eder, ancak birçoğu doğumun üçüncü haftası şekillenir (Rodier, 1980, Gokcimen ve ark., 2007).



Şekil 8. Hipokampüsün beyindeki lokalizasyonu (Bektaşlı, 2008)

Hipokampal yollar; hipokampal efferent liflerin büyük bir kısmını piramidal hücreler oluşturmaktadır. Hipokampusun afferentleri ise parahipokampal giristan ve daha çok entorhinal alandan gelmektedir. Afferent lifler perforant veya alveolar yollar ile hipokampusa ulaşmaktadır. Entorhinal korteksten alveolar yolla gelen lifler hipokampusun CA1 kısmına ve subikulumun iç tabakasına, perforant yolla entorhinal alanın lateral bölgesinden gelen lifler ise girus dentatus ve CA4 hariç tüm hipokampusa dağılmaktadır (Demir, 1999; Harmancı, 2006; Susan, 2009).

İç Bağlantılar

Hipokampal devrenin birinci basamağını girus dentatus oluşturur. Girus dentatus hücreleri hipokampus dışına uzantı göndermezler. Girus dentatusun granüler hücrelerinin lifleri (yosunsu lifler), girus dentatusun polimorfik tabakasında ve hipokampusun CA3 bölgesi piramidal hücrelerinin proksimal dendritleri üzerinde sinaps yaparlar. Girus dentatusun derin ve polimorfik tabakasında karşı tarafa uzanan assosiasyon lifleri vardır (Demir, 1999; Kurtuluş, 2005).

Entorhinal korteksin I ve II tabakasından çıkan hücrelerin aksonları perforant yolu oluştururlar. Perforant yol subikulumu, hipokampusu ve girus dentatusu delerek girus dentatusun moleküler tabakasına yayılır. Bu yola ait bir kısım uzantılar hipokampal fissuru takip ederek yine moleküler tabakada sonlanmaktadır.

Büyük bir kısmı ise CA1 VE CA3'ün stratum lakunosum molekülaresinden geçerler. CA3 piramidal hücreleri, CA1'e ve subkortikal yapılara özellikle septal nukleusa lifler gönderir. Ayrıca stratum radiatum ve stratum oriens'de sonlanan lifler verir. CA3 bölgesi çok sayıda nonpiramidal hücre bulundurur. Bu nöronların çoğu ara nöronudur. Forniks, subikulum ve hipokampusun büyük piramidal hücrelerinden gelen aksonlardan ibarettir. Hipokampusun ana efferent lif sistemini oluşturan bu bant da hem projeksiyon hem de komisural lifler bulunur (Demir, 1999).

Dış Bağlantılar

Hipokampusun dış bağlantılarını genellikle "Papez devresi" ifade eder. Papez (1937) hipokampal korteksi çeşitli kortikal bölgelerden, duyuşal bilginin kabul edildiği alan olarak kabul etmiştir. Forniks büyük ölçüde hipokampustan çıkan yolu oluşturur. Subikulum, entorhinal alan, peririnal korteks, parahipokampal alan gibi bölgelere hatta orbitofrontal kortekse lifler gönderir. Hipokampal yapı ayrıca amigdalooid ve striatuma etki etmektedir (Demir, 1999, Susan, 2009).

Komisural Bağlantılar

Blackstad 1950’de sıçanda sağ ve sol hipokampusun birbiriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda da sağ ve sol hipokampus arasındaki bağlantının varlığı gösterilmiştir. Sıçan beyinde kontralateral entorhinal korteksin üçüncü tabakasında sona eren komisural projeksiyonlar gösterilmiştir (Demir, 1999; Harmancı, 2006).

Kortekse Ait Bağlantılar

Dejenerasyon metoduyla sıçanda yapılan çalışmalarda, hipokampustan neokortekse direkt olan bağlantılar gösterilmiştir. Bunun yanında retrograd taşınma teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, peririnal korteks (alan 35 ve 36), singulat korteks, insular korteks ve parahipokampal girusun korteksle direkt bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Demir, 1999).

Hipokampusun organizasyonunu daha iyi anlaşılabilmesi için efferent ve afferent bağlantıları hakkında bilgi sahibi olunması gerekmektedir.

Hipokampusa gelen afferent liflerin çoğu entorhinal alandan gelmektedir. Entorhinal alan (28. alan) hücreyel organizasyonu ve lif bağlantıları bakımından homojen bir yapıda değildir. Bu alan insanda oldukça geniş olup medial ve lateral bölgelere ayrılır (28a-28b). Bu iki bölge arasında belirgin yapısal farklılıklar bulunmaktadır. Lateral bölgeye bulbus olfaktorius, pre-piriform ve periamygdaloid korteks, neokortikal temporal alan, prefrontal granüler korteks, hipokampal formasyon, medial septal nukleus, dorsal raphe nukleusu ve nukleus lokus koruleusdan lifler gelmektedir (Kaplan, 1990; Kurtuluş, 2005).

Afferent lifler entorhinal korteksin farklı tabakalarında sonlanır örneğin; bulbus olfaktorius’tan gelenler IA tabakasında, lateral amygdaloid nukleus lifleri III. tabakada, prepiriform korteks lifleri ise IB tabakasında sonlanır. Entorhinal alanın medial bölgesi ise lateral bölgeye gelen alanların dışındaki bölgelerden afferent lifler almaktadır. Afferentleri bakımından farklı olan entorhinal alanın iki bölgesi, fonksiyonel olarak da farklı kabul edilir. İki bölgenin fonksiyonel benzemezliği, efferent projeksiyonlarına da yansımıştır. Bu alanın lateral ve medial bölgelerinden çıkan lifler, lateral ve medial perforant yolu takip eder (Kaplan, 1990; Harmancı, 2006). Hipokampusa gelen liflerin çoğu entorhinal alandan gelir. Medial ve lateral perforant yollar hipokampus ve girus dentatusun tümünü innerve eder.

Bu lifler hipokampusun CA1 kısmına ve subikulumun derin zonuna dağılmaktadır. Perforant yol olarak da adlandırılan entorhinal alanın lateral bölgesinden gelen lifler subikulumdan geçer. Bu lifler girus dentatus ve CA4 hariç tüm hipokampusta dağılır. Bu yollarla gelen afferentler piramidal hücre gövdesi ile dendritlerinde ve granüler hücrelerde sonlanırlar. Bu bağlantıların özel bir topografik modeli mevcuttur. Bu iki komponentteki lifler oldukça farklı laminar dağılım göstererek sonlanırlar. Yapılan çalışmalar entorhinal-hipokampal projeksiyonların özel biçimde düzenlendiğini göstermiştir. Bu alanın hipokampal aktiviteyi etkilediği, ilk fizyolojik çalışmalarla bile gösterilebilmiştir (Kaplan, 1990). Hipokampusun aktivitesini etkileyen diğer afferentler arasında septohipokampal bağlantılar son zamanlarda ilgi çekmektedir. Bunlar entorhinal alana nazaran hipokampusa daha az lif gönderirler. Liflerin çoğu medial septal nukleustan kaynaklanmaktadır. Bunların kolinerjik lifler olduğu bildirilmektedir. Hipokampusa forniks yoluyla da afferentler gelmektedir. HRP çalışmaları, hipokampusa yukarıda belirtilenlerden başka afferentlerin de geldiğini göstermiştir. Hipotalamus, hipokampus üzerinde oldukça kuvvetli inhibitör etki yapmaktadır. Anterior talamik nükleus ve mamiller cisimlerden hipokampusa lifler gelmektedir. Girus dentatusun granüler hücrelerinden büyük bir afferent yolun hipokampusa geldiği daha önceden de bilinmektedir. Bu lifler (granüler hücre aksonları) piramidal hücre dendritlerinin hücre bedenine yakın bölümlerine genişlemiş sonlanmalarla bağlanırlar. Bu sonlanmalar gümüş reaksiyonu ile görülebilirler. Sepet hücrelerinin aksonları piramidal hücre gövdelerine bağlanan tek afferent lifler olarak gözükmektedir. Geriye dönen piramidal akson kollateralleri piramidal hücrenin bazal ve apikal dendritlerinde sonlanırlar (Kaplan, 1990; Harmancı, 2005).

Hipokampal formasyon ayrıca lateral olfaktor alanın bir bölümünü meydana getiren entorhinal alandan olfaktor uyarı alır. Farklı yerlerden kaynaklanan afferentler piramidal hücre apikal dendritlerinin değişik seviyelerinde sonlanmaktadırlar (Kaplan, 1990; Kurtuluş, 2006).

Hipokampal efferentlerinin bir kısmı, piramidal hücrelerden kaynaklanmaktadır. Diğer bir kısmının subikulum ve polimorfik hücrelerden çıktığı bildirilmektedir. Hipokampusun esas efferentleri alveusta ilerleyip, fimbriada toplanarak, fornikse geçerler. Hipokampal formasyon bazı liflerini entorhinal alan ve

singulat kortekse geri göndermesine rağmen esas çıkış yolunu forniks oluşturur. Bu geniş lif demeti, korpus kallosumun altından ileriye doğru karakteristik bir yön takip eder. İnterventriküler foramen önünde bu lif demeti aşağıya döner ve farklı bölgelere giden küçük birimlere ayrılırlar (Kaplan, 1990). Forniks hem projeksiyon hem de kommissural lifleri bulundurur. Liflerin yaklaşık yarısı anterior komissuraya doğru ilerler. Bunlara prekomissural forniks lifleri adı verilmektedir. Diğer lifler onun arkasına geçer ki bunlara ise postkomissural forniks lifleri denmektedir (Kaplan, 1990; Vago ve Kesner, 2008). Postkomissuraler anterior komissürün kaudaline, prekomissuraler ise kranial tarafına geçmektedir. Forniks, hipokampal efferentlere ilaveten, zıt istikamette giden lifleri de bulundurmaktadır (Kaplan, 1990).

Forniks, takriben insanda 1.000.000 maymunda ise 500.000 lif bulundurmaktadır. Hipokampus lezyonlarından sonra forniks liflerinin sonlanma yeri ve yönleri çeşitli hayvanlarda deneysel olarak gösterilmiştir (Kaplan, 1990). Postkomissural forniks lifleri mamiller cisime ve talamusun anterior nukleusuna dağılır. Bu nukleus genelde forniksten gelen lifler kadar mamillotalamik yoldan da lifler alır. Bazı postkomissural forniks lifleri mamillar cisimlerin kaudalından inerek orta beynin tegmentumuna girer (Kaplan, 1990; Harmancı, 2005). Prekomissural forniks liflerinin bazıları mamillar cisim ve talamusun anterior nukleusuna ulaşırlar. Diğerleri ise preoptik bölge, lateral hipotalamus ve septum nukleuslarına dağılırlar (Kaplan, 1990). 1975 yılına kadar forniksteki liflerin çoğunu hipokampusun piramidal hücre aksonlarının meydana etirdiği kabul edilmekteydi. Gelişen metodlarla forniksteki liflerin kaynağı daha detaylı incelenebilmiştir. Bunlardan otoradyografik inceleme metoduyla bir grup araştırmacı, önceden anılanın aksine hipokampal formasyonda daha kompleks bir efferent projeksiyonu ortaya koydular. Bu grubun en önemli bulgularından birisi de forniksteki liflerin çoğunu yüz yıldır inanılanın aksine hipokampustan değil de subikulumdan kaynaklandığı şeklindeydi. Forniksten hipotalamusa giden tüm lifler ile septuma giden liflerin çoğu postkomissural ve prekomissural forniksten geçmektedir. Hipokampusun bizzat kendisinden (CA) çıkan forniks liflerinin hepsi prekomissural forniks boyunca ilerler ve septumda sonlanırlar (Kaplan, 1990; Kempermann, 2006; Kurtuluş, 2006).

Prekomissural forniks yoluyla septuma giden projeksiyon hipokampustan (CA) çıkan ana akımı gösteriyorsa da ilaveten bazı diğer efferent projeksiyonlar da vardır. Lezyon ve dejenerasyon deneyleri ışığında böyle birkaç projeksiyon, otoradyografik çalışmalarla gösterilmiştir. Esas hipokampustan çıkan lifler girus singuliye, entorhinal alana ve subikuluma geçmektedir (Kaplan, 1990). Hipokampal formasyonun morfolojisini bitirmeden önce komissural bağlantıları ve esas hipokampusun (CA) intrinsik organizasyonuna ait bazı özelliklerden kabaca bahsetmek gerekmektedir. İki hipokampal formasyon arasındaki komissural bağlantılar çok azdır. Gümüşleme boyama metodu, hipokampal komissürün kısmen karşılıklı bölgeler, kısmen de heterotipik bağlantılar içerdiğini göstermiştir. Mesela entorhinal alanın bazı lifleri karşı hipokampusun belirli bölgelerinde sonlanırlar (Kaplan, 1990). Andersen ve arkadaşları hipokampal formasyonun esas uyarıcı yollarının lamellar tarzda organize olduğunu ileri sürmüşlerdir. Transvers kesitlerde hipokampusun düzenli görünümü hipokampusun lamellar organizasyonunu düşündürmektedir. Hipokampusun anatomik organizasyonunu açıklayan lamellar hipotez, hipokampal bilgi akışının anlaşılmasına büyük katkısı olmuştur. Bilhassa in vitro çalışmalar bu hipotezin açıklanmasında önemli rol oynamıştır. Bu hipotez aynı zamanda klasik nöroanatomi ile de uyum gösterir. Hipokampal formasyonun anatomik organizasyonu hakkında şunlar söylenebilir. Hipokampusun ana projeksiyonları hipokampus boyunca veya septotemporal eksendeki kadar transvers ekseninde de yaygın ve geniştir. Girus dentatustan ayrılan projeksiyonlar gibi hipokampal projeksiyonlar da formasyonun uzak seviyeleri ile bağlantı kurarlar (Kaplan, 1990; Bektaşlı, 2008). Hipokampus; duyulanım, öğrenme ve hafıza fonksiyonları (Bannerman ve ark., 2004; Vago ve Kesner, 2008) üzerinde önemli role sahiptir. Bu yüzden beynin birçok bölgesinden hipokampus'a duyu lifleri gelmektedir. Bu duyular, miyelinli liflerden oluşan forniks aracılığıyla talamus, hipotalamus ve septal sahaya ulaştırılmaktadır. Ayrıca hipokampus subkortikal alanlarla olan bağlantısı sayesinde, beyinde birçok bölge ile iletişim halindedir. Hipokampus yeni elde edilen bilgilerin depolanması ve anıların kısa süreli hafızadan uzun süreli hafızaya geçirilmesinde (McQuiston, 2011) fonksiyon görmektedir. Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi için pekiştirilmesi gerekir. Hipokampus bilginin hafızada pekiştirilmesini sağlar. Hipokampus'u çıkarılmış kişiler, anıları kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe

geçirme yeteneklerini kaybederler. Hipokampusu çift taraflı çıkarılan kişilerin ise hemen hemen yeni hiçbir şey öğrenemedikleri görülmüştür. Özellikle verbalizasyon ya da sembolik tipte zekayı ilgilendiren fiziksel becerileri öğrenemezler. Yalnız kısa süreli primer bellekleri vardır. Böylece anterograd amnezi (Harmacı, 2006) denen uzun süreli belleği oluşturma yeteneğinden yoksun kalırlar. Bunun yanında hipokampus lezyonlu bazı şahıslarda, retrograd amnezi de görülür. Retrograd amnezi, uzun süreli bellek deposundaki anıları hatırlama yeteneğinin kaybıdır. Yakın zamana ait olayların unutulma oranı daha yüksektir (Kurtuluş, 2005). Hatta orta süreli bellek depolama fonksiyonları bile kaybolur. Bu kişiler, hem zekanın temelini oluşturacak yeni ve uzun süreli bellekler oluşturamazlar, hem de geçmişe ait anıların orada olduklarının bilinmesine rağmen hatırlama yeteneğini kaybederler (Zararsız ve ark., 2008). Hipokampusun hafıza olaylarında büyük rol oynadığı yapılan çalışmalar sonucunda bilinmektedir. Beyinde bilgi deposu olarak işlev görür. Hipokampus hafızada neyin tutulup neyin unutulacağına karar vermektedir. Hasarı ağır hafıza kaybına neden olmaktadır. İnsanlarda büyük bir hipokampus hasarında, yeni bilgilerin hafızada tutulma kaybı olarak bilinen amnezi hastalığı meydana gelir. Ayrıca beyinde bir hipokampus hasarında “mesiyal temporal lobe epilepsi” olarak bilinen şiddetli oksijen eksikliği (anoksi) ile sonuçlanabilir. Alzheimer hastalığında, hipokampus beynin ilk zarar gören bölgelerinden biridir. Bu durumda, hafıza problemleri ve yön şaşırma ilk olarak görülen semptomlardır (Bektaşlı, 2008).

2.3. Melatonin

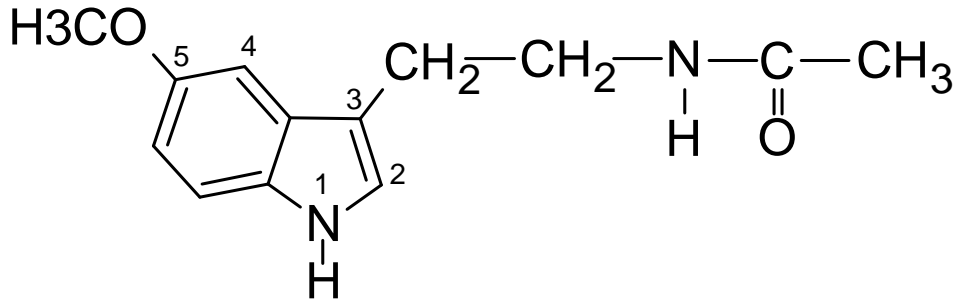
Pineal bez, yaklaşık üç yüz yıl önce Fransız Filozof Descartes tarafından “ruhun tahtı” olarak tanımlanmış ancak (Brezezinski, 1997; Beyer ve ark., 1998), melatoninin pineal bezden ilk olarak keşfi Lerner ve arkadaşları tarafından 1958’de gerçekleşmiştir (Pandi-Perumal ve ark., 2008). Melatoninin bu dönemde tanımı “*melanophorecontracting hormon*” olarak yapılmış ve gerek kurbağa derisindeki melanoforların beyaz görünüşüne neden olduğu için ve gerekse serotoninden türediği için bu isim verilmiştir (Beyer ve ark., 1998).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) (El-Shenawy ve ark., 2002), memelilerin başlıca beyinde serebral yarıküreler arasındaki pineal bezden (Canpolat ve ark., 2001; Baydas ve ark., 2002; Gomez ve ark., 2005; Kavaklı ve ark., 2007; Doğan, 2008; Ergin ve Başaloğlu, 2008; Soysal ve ark., 2008; Güney ve ark., 2012) ve ayrıca

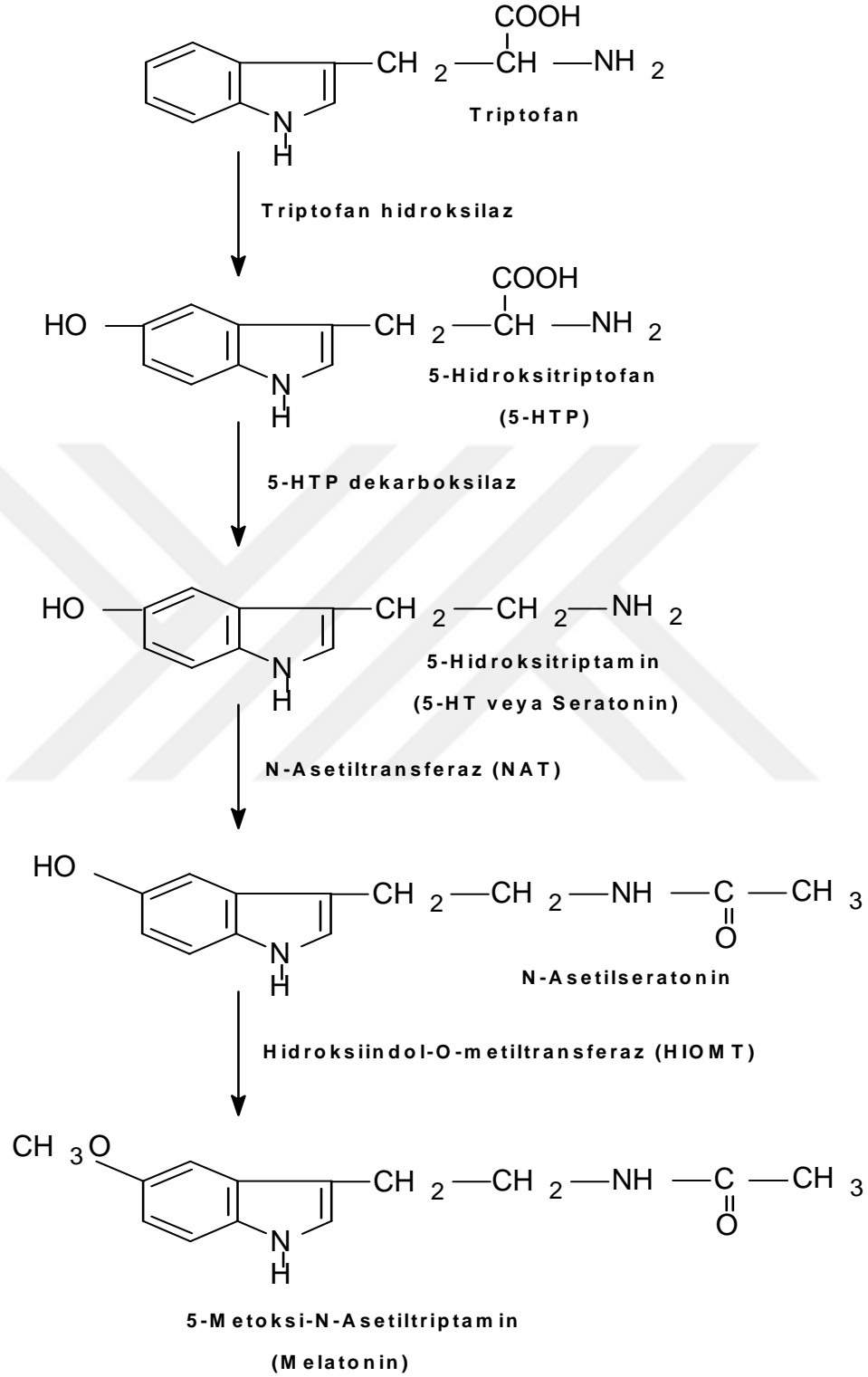
over, lens ve kemik iliği hücreleri (Pandi-Perumal ve ark., 2008) ile safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanan bir hormondur (Subramanian ve ark., 2007; Şener, 2010). Retinada sentezlenen melatonin retinal pigment epitel fonksiyonunun ve fotoreseptörlerdeki gece-gündüz varyasyonuna karşı retinanın vereceği yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Beyer ve ark., 1998; Maldonado ve ark., 2010). Deride; pigment granüllerin değişiminden ve derin dokuların güneşin zararlı radyasyonuna karşı korunmasından sorumlu olan melatonin, gastrointestinal kanalda (Pandi-Perumal ve ark., 2008) enterokromofin hücrelerde sentezlenmekte ve postprandial olarak dolaşıma salıverilmektedir (Şener, 2010). Safrada sentezlenen melatonin ise okside kolesterol türevlerine ve safra asitine karşı safra yollarının mukozasını ve epitelini oksidatif hasara karşı korumaktadır (Şener, 2010).

2.3.1. Melatonin Sentezi

Pineal bezde melatonin sentezi (Şekil 10) suprakiazmatik nükleus tarafından kontrol edilen ritimlerden biridir (Pandi-Perumal ve ark., 2008). Melatonin (Şekil 9) sentezinde birinci basamak bir indol aminoasit olan triptofanın (Anisimov ve ark., 2006; Paredes ve Reiter, 2010; Maldonado ve ark., 2010; Rodriguez-Naranjo ve ark., 2012) pinealositler içine alınması ve orada pinealositlerde triptofan hidroksilaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenmesidir (Şekil 9), (Şener, 2010). Bu bileşik, 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptamin (Serotonin)'e dekarboksillenir, pineal bir enzim olan N-asetiltransferaz (NAT) tarafından N-asetil serotoninine dönüştürülür. Bu bileşik de melatonin sentez hızını tayin eden enzim olan hidroksiindol-o-metil transferaz enziminin etkisiyle melatonine (N-asetil 5-metoksitriptamine) dönüşür (Şekil 10) (Şener, 2010).



Şekil 9. Melatonin (N-Asetil 5-Metoksitriptamine) kimyasal yapısı (Şener, 2010)



Şekil 10. Melatonin sentezi (Şener 2010'dan uyarlandı)

N-asetil serotoninin melatonine dönüşümü diğer bir pineal enzim olan hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) aracılığı ile olur (Brzezinski, 1997; Noyan, 1998). Sentezin düzenlenmesi primer olarak geceye, diğer bir deyişle karanlığa bağlıdır (Letelier ve ark., 2010). Sentezlenen melatonin pineal bezin endokrin hücreleri olan pinealositlerden hızla salgılanmaktadır. Sentezden sorumlu N-asetiltransferaz'ın (NAT) aktivitesi dolayısıyla melatonin sentezi spesifik c-AMP-bağımlı transkripsiyon faktörleri ve fotoperiyodik şartlar tarafından düzenlenir. Işık altında, retinadan başlayan nöronal impulslar, hipotalamusta suprakiazmatik nukleus (SCN) ve diğer hipotalamik yapılara aktarılır (Şener, 2010). Uyarı SCN ve periventriküler nukleus (PVN) aracılığı ile superior servikal gangliyonaya geçer. İnsanda karanlığın başlaması ile postganglionik sempatik liflerden salıverilen noradrenalin esas olarak $\beta 1$ reseptörlere bağlanarak, depolardaki serotonin ve NAT'nin intrasellüler salıverilmesine neden olur. Nöronlarda ve pineal bezdeki biyokimyasal sinyallerin bu döngüsü insanda melatonin anabolizmasını hızlandırır ve aynı zamanda melatoninin gün içi ritme bağlı olarak sentez ve salıverilmesini oluşturur (Şener, 2010).

2.3.2. Melatonin Antioksidan Etkileri

Melatonin sentez ve salınımı günün karanlık evresinde artan, aydınlık evresinde ise azalan, diurnal varyasyon gösteren siklik bir ritme sahiptir (Macchi ve Bruce, 2005; Ergin ve Başaloğlu, 2008). Pineal bezden salgılanan melatonin (Baydas ve ark., 2002; Djeridane ve ark., 2005), direkt radikal süpürücü ve güçlü bir antioksidandır (Gomez ve ark., 2005; Oktem ve ark., 2005; Mogulkoc ve ark., 2006; Kavaklı ve ark., 2007; Doğan, 2008) ve özellikle en zararlı serbest radikallerden birisi olan 'hidroksil radikali' (OH) ile reaksiyona girerek, onu indolil katyonuna dönüştürerek etkisizleştirmektedir (Meki ve ark., 2001; Patat ve ark., 2003). Ayrıca; dokuların hasara uğramasının gecikmesine destek olabilmektedir (Mollaoğlu ve Fehminer, 2005). Melatonin; hücrede DNA'yı serbest radikallerin neden olduğu hasardan korumanın yanı sıra (Soysal ve ark., 2008), onkostatik, anti-inflamatuar ve antikonvülzan etkilere ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesi, reproduktif aksın düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip bir hormondur (Doğan A, 2008). Bu hormon, nörodejeneratif hastalıklarda antioksidan ve nöron koruyucu olarak önemli bir role sahiptir (Venkataraman ve ark., 2008). Melatoninin yüksek lipofilik bir yapıya sahip (Özgüner ve ark., 1998; Kavaklı ve ark., 2007) olduğu çok iyi bilinmektedir ve hücrenin

tüm komponentlerine kolayca girebilir (Salie ve ark., 2000; Oktem ve ark., 2005; Kavaklı ve ark., 2007). Diğer taraftan melatoninin lipofilik yapısı sayesinde kan beyin bariyerini kolayca geçebilmesi ve ayrıca farmakolojik dozlarının hayvanlarda tüm yaşam süresince ya da insanlarda uzun periyodlarla uygulanımının herhangi bir toksisiteye ya da pro-oksidan etkiye neden olmadığı gösterilmiş olması bu indolün güvenle kullanılabilirliğini desteklemektedir (Şener, 2010).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Membranlarda lipid peroksidasyonunun meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer aminoasit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS: Reactive oxygen species) ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak isimlendirilen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır. En iyi bilinen antioksidanlar C ve E vitaminleri ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimlerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda melatoninin çok daha güçlü antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Carneiro ve Reiter, 1998; Altun ve ark., 2001; Anisimov ve ark., 2006; Letelier ve ark., 2010). Hidroksil radikalini, hidrojen peroksidi, süperoksit radikalini detoksifiye eder. Melatonin en fazla hidroksil radikaline etki etmekle beraber MEL'in antioksidan etkisi pirol halkasından kaynaklanmaktadır. Serbest radikallerin varlığında MEL'in pirol halkasından N₁-asetil-N₂-formil, 5-metoksinüramin oluşumuyla serbest radikalleri tuttuğu gösterilmiştir (Reiter ve ark., 2012). MEL'in lipid peroksidasyonunu da peroksil radikalini yakalayarak engellediği de bilinmektedir. SOD, GSH-Px, glutatyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimlerinin gen ekspresyonlarını veya aktivitelerini artırmakta ve bu yolla oksidatif stresi baskılamaktadır (Reiter, 1998; Karbownik ve ark., 2001; Bonnefont-Rousselot ve

Collin, 2010). MEL'in bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla antioksidan sistemi desteklediği Reiter'in çalışmalarında öne sürülmüştür (Reiter ve ark., 2012). İnvitro ve in vivo şartlarda, nitrik oksit (NO) ve daha ileri aşamada peroksinitrit (ONOO) oluşumuna neden olan nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin, fizyolojik MEL konsantrasyonlarında inhibe edildiği bildirilmektedir (Reiter, 1998; Karbownik ve ark., 2001; Cuzzocrea ve Reiter, 2001). MEL, elektrondan zengin bir moleküldür ve direkt antioksidan özelliği (Şahin ve ark., 2004), hem yağda hem de suda çözünür özelliğe sahip olması nedeniyle, vücudun her hücresine, sitozole ve hücre içindeki diğer yapılara kolaylıkla girer ve bu sebeple de vitamin ve mineral antioksidanlara göre çok daha etkilidir (Manda ve Reiter, 2010). Ayrıca melatonin birçok antioksidanın aksine kolaylıkla kan beyin bariyerini geçer, bu da melatoninin büyük oranda nöral antioksidan olduğunun göstergesidir (Carneiro ve Reiter, 1998). Direkt çekirdeğe girebilme özelliğinden dolayı melatonin oldukça güçlü bir antioksidandır. MEL'in E vitaminine göre daha etkili bir antioksidan olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Reiter ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda MEL'in vitamin E ve vitamin C'nin antioksidan etkilerine sinerjik etki yaptığı ve mitokondrideki elektron transportu sırasında oluşan serbest radikallerin oluşumunu inhibe edici etkisi olduğu da bilinmektedir. Böylece dejeneratif ve proliferatif değişikliklere neden olan hastalıklara karşı nükleer DNA'yı, membran lipidlerini ve sitozolik proteinleri korumakla beraber iskemi ve reperfüzyon sırasında iskemik dokunun tekrar oksijenlenmesi ile oluşan serbest radikallere karşı hasarı engelleyici etkiside mevcuttur (Letechipia-Vallejo ve ark., 2001). Beyin de yapılan çalışmada da melatonin iskemi reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azaltabilmiştir (Kavaklı, 2007). MEL'in reperfüzyon aritmeleri ve hasarını azaltmasında antioksidan özelliği yanında, kalsiyum kanalları üzerine etkisi ile hücre içi kalsiyum kümeleşmesini engellemesi, sempatik sinir sistemini baskılaması ve miyokarda adrenerjik reseptör fonksiyonunu azaltmasında, adriamisin ve doxorubisinin kardiyomyopati yapıcı etkisini engellemede önemli rolü vardır (Özdemir, 2010). MEL'in toksik ilaçlara, bakteriyel toksinlere, şiztosomiaya, ağır metallerle maruz kalmaya karşı koruyucu etkileri mevcut olmakla beraber Alzheimer, tardive diskinezisi, demir ve eritropoetin alımı, ultraviyole (UV) radyasyonun neden olduğu cilt eritemine karşı protektan etkileri gösterilmiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalarla antiproliferatif ve antioksidan etkilere de sahip olduğu

gösterilen MEL'in radyoterapi (RT) esnasında sekonder oluşan doku hasarını engelleyici etkisi de mevcuttur. Sekonder radikallerin (SR) temizlenmesinde görev alan ve SR yakalama özelliğinden dolayı antioksidan olarak etki eden MEL, radyasyonun sebep olduğu SR'ler ile oluşan hücresel hasarda modülatör bir rol oynadığı ve RT'ye karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir (Özdemir, 2010). MEL'in RT'nin karaciğer, akciğer, ince bağırsak, lens ve spinal kord üzerindeki etkilerini engelleyici etkisinin serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırması ile veya SOD gibi antioksidan enzimlerinin aktivasyonunu sağlayarak oluşturduğu yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Özdemir, 2010). Melatonin en zararlı radikal olan hidroksil (OH) radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır (Reiter ve ark., 2011). Melatonin hidroksil ve peroksil radikallerinin güçlü bir süpürücüsüdür (Abuja ve ark., 1997; Yılmaz ve ark., 2008). Melatonin ayrıca inflamasyon reaksiyonları sırasında makrofajların aktivasyonu ile oluşan ve toksik bir oksijen türevi olan (HOCl)'e karşı da süpürücü etki göstermektedir. Ancak melatoninin hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijen (O_2) radikalleri üzerine direkt süpürücü etkisi zayıftır.

Melatoninin H_2O_2 ile reaksiyonu sonucu N_1 -asetil- N_2 -formil-5-metoksi knüramin (AFMK) oluştuğu, AFMK'nın ise katalazla N_1 -asetil-5-metoksi knüramine dönüştürüldüğü ve antioksidan etkiye sahip bu metabolitlerin melatoninin süpürücü etkisini artırdığı bildirilmiştir (Venkataraman ve ark., 2008). Melatonin antioksidan özelliğinin yanı sıra birçok enzimi de aktive edici özelliğe sahiptir (Paredes ve Reiter, 2010).

Melatoninin serbest radikaller üzerinde dolaylı etkileri de vardır. Melatonin, hidroperoksitleri metabolize eden GSH-Px enzimini aktive ederek, O_2 radikalini H_2O_2 'ye kataliz eden SOD aktivitesini artırarak, oksidatif stres esnasında katalaz aktivitesindeki azalmayı önleyerek ve NO oluşumundan sorumlu nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek, antioksidan etki göstermektedir (Kara ve ark., 2012).

Serbest radikaller, özellikle DNA ve protein ve hücre fosfolipitlerinin çoklu doymamış yağ asitleri başta olmak üzere birçok organik ve inorganik bileşiklerle reaksiyona girerler. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olurlar. Bu zararlar da karsinogenik mutasyonlara neden olabilmektedir. Karsinogenik ksenobiyotikler, hücre içindeki sitokrom P450, peroksizomlar ve mitokondriyondaki enzimatik sistemleri değiştirerek veya indükleyerek serbest

radikallerin oluşumuna neden olurlar. Bu serbest radikaller hücreyi koruyan enzimatik veya enzimatik olmayan sistemlerin tükenmesine veya inhibisyonuna yol açmaktadırlar. Tüm bu etkilerin sonucunda oluşan oksidatif hasar, hücrede lipit peroksidasyonu, DNA hasarı veya protein değişikliklerine yol açmaktadır (Patat ve ark., 2003). Bunlar da azalmış gap junction aracılıklı haberleşme, transkripsiyon faktörlerinin (AP-1, NF-kB) aktivasyonu, intraselüler kalsiyum ve pH değişiklikleri veya hücre ölümü gibi hücre fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (Patat ve ark., 2003). Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizması bulunmaktadır. Bunlar, "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak adlandırılmaktadırlar. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipit peroksidasyonunu inhibe ederler ve enzim yapılı olanlar ve olmayanlar şeklinde sınıflandırılırlar (Patat ve ark., 2003).

Melatoninin P450 aktivitesini azaltarak serbest radikal oluşumunu ve dolayısıyla oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir. Melatonin fizyolojik konsantrasyonlarda serebellumda NOS aktivitesini baskılayarak nöral ve kardiyovasküler fonksiyonların fizyolojik düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu etkide melatoninin serbest radikal oluşumunu önleyici etkisine aracılık etmektedir. NO tek başına bir serbest radikaldir ve O₂ varlığında ONOO oluşumunu artırır. Melatonin ile NOS aktivitesinin baskılanması NO oluşumunu azaltarak bu yolak üzerinden oksidatif hasarı azaltmaktadır. Melatoninin serbest radikaller üzerindeki süpürücü etkisi onun aynı zamanda güçlü bir antiinflamatuvar ajan olduğunu da açıklamaktadır. İnflamasyonun uyarılmasıyla doku hasarına giden yolak üzerinde çeşitli kademelerde melatonin ile blokaj bu ajana antiinflamatuvar ve doku koruyucu etki sağlamaktadır. Çeşitli inflamasyon modellerinde (yanık hasarı, sepsis, iskemi/reperfüzyon gibi) nötrofil aktivasyonunun dokularda neden olduğu oksidan hasarları melatonin anlamlı olarak geri çevirmiştir (Şener, 2010).

2.4. Yağ Asitleri

2.4.1. Yağ Asitlerinin Tanımı, Sınıflandırılması ve Kimyasal Yapısı

Yağlar kimyasal olarak yağ asitlerinin gliserinle yapmış olduğu gliseritlerdir. Suda çözünmezler; eter, benzen, kloroform ve sıcak alkol gibi çözücülerde çözünürler. Yağ asitleri, doğal katı ve sıvı yağlarda esterler halinde, plazmada ise bir transport şekli

olan serbest yağ asidi olarak esterleşmemiş formda bulunurlar. Doğal yağlarda bulunan yağ asitleri genelde düz zincir türevleri olup iki karbonlu birimlerden sentezlendikleri için çift sayıda karbon atomları taşımaktadırlar (Akça, 2008).

Yağ asitleri, hidrokarbon zincirli monokarboksilik organik asitlerdir. Yapılarında, 4-36 karbonlu hidrokarbon zincirinin ucunda karboksil grubu bulunur. Yağ asitlerinin yapısında yer alan hidrokarbon zinciri karbonları, karboksil (-COOH) karbonundan itibaren isimlendirilir. COOH karbonuna komşu ilk karbon atomuna α -karbon, ikinciye β -karbon, üçüncüye γ -karbon denir. En sonda yer alan metil grubunun karbonu ise ω -karbon olarak isimlendirilir. Bunlar SFA, MUFA ve PUFA olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar (Akça, 2008).

Doymuş yağ asitleri ve MUFA insan ve hayvan vücudunda sentezlenebilmelerine karşın bazı PUFA'lar (LA, ALA) hayvan ve insanlardaki enzim eksikliği sebebiyle sentezlenemezler. Bitkilerle karşılaştırıldığında hayvan dokuları yağ asitlerini doymamış hale getirmede kısıtlı yeteneğe sahiptirler. Bu durum bitki kaynağından elde edilen belli PUFA'ların besinlerle alınımını zorunlu kılmaktadır. İnsan beslenmesinde çok önemli ve elzem rol oynayan PUFA, LA, ALA, diyetle alınan diğer iki yağ asidi türü olan SFA ve MUFA'dan (n-9) farklı olarak, insan vücudunda sentezlenemezler ve bu nedenle de "elzem yağ asitleri" olarak kabul edilirler. Çoklu doymamış yağ asitleri metil (CH₃) kökünden başlamak üzere çift bağın bulunduğu ilk karbona göre n-3 veya n-6 yağ asitleri olarak gruplandırılırlar; n-3 yağ asitlerinde ilk çift bağ üçüncü (3-4) karbondaki iken, n-6 yağ asitlerinde ilk çift bağ altıncı karbondaki (6-7) yer alır. Omega-6 PUFA'nın insanlardaki en baskın bileşeni LA'dır. Bu yağ asidi vücutta araşidonik aside dönüştürülebilir (Akça, 2008). Omega-3 PUFA'nın temel yağ asidi ise ALA olup vücutta eikosapentenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik aside (DHA) dönüştürülebilir (Mediros ve ark., 2007; Moreira ve ark., 2010). Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin metabolizmalarının bu kadar önemli olması, bu süreçlerde oluşturulan eikosanoidler, tromboksanlar, lökotrienler gibi hormonal aktivite gösteren metabolitlerin oluşmasındandır. Bu metabolitler vücutta birçok noktada anahtar rol oynarlar. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, vücuttaki bütün dokuların fosfolipid membranlarının temel yapısal bileşenidir ve ayrıca membranın akıcılığını ve iyon transferini etkiler (Akça, 2008).

Yağ asitleri karbon sayısına, zincir uzunluğuna, çift bağın sayısına ve pozisyonuna göre sınıflandırılır (Akça, 2008).

2.4.2. Zincir Uzunluklarına Göre Sınıflandırma

- Kısa zincirli yağ asitleri 6'dan az C bulunan yağ asitleridir (ör: Asetik asit, propiyonik asit, bütirik asit).
- Orta zincirli yağ asitleri 6-12 C'lu yağ asitleridir (ör: Kaproik asit, kaprilik asit, kaprik asit, laurik asit).
- Uzun zincirli yağ asitleri 14-22 C'lu yağ asitleridir (ör: Miristik asit, palmitik asit, stearik asit, arasidik asit, behenik asit).
- Çok uzun zincirli yağ asitleri 22 ve üzeri C bulunan yağ asitleridir (ör: Lignoserik asit, meherik asit), (Akça, 2008).

2.4.3. Doymuşluk Derecesine Göre Sınıflandırma

Doymuş Yağ Asitleri

Karbonları arasında tek bağ bulunan yağ asitleridir ve tüm karbon atomları hidrojenle doyurulmuştur. Hayvansal yağların çoğu ve bitkisel yağlardan da Hindistan cevizi yağı bu gruba girer. Zincir uzunluklarına göre sınıflanan tüm yağ asitleri aynı zamanda SFA'dır (Akça, 2008).

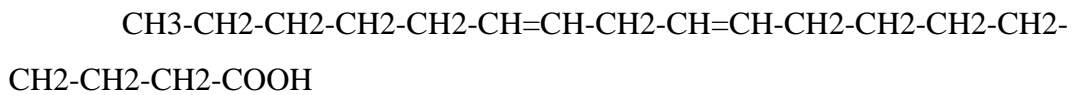
Doymamış Yağ Asitleri

Karbonlar arası çift bağ bulunan yağ asitleridir. Doymamış yağ asitleri oda sıcaklığında genellikle sıvıdırlar, suda çözünmezler, uçucu değillerdir. Hayvansal yağlarda en çok bulunan doymamış yağ asitleri, palmitoleik asit, oleik asit, linoleik asit, araşidonik asittir. Gerekliğinde hidrojen eklenebilir. Bu yağ asitleri doymamışlık derecelerine göre 2'ye ayrılır (Akça, 2008).

a) Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Hidrokarbon zincirinde bir çift bağ bulunan yağ asitleridir.

Oleik asit (18:1 omega-9)



b) Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Hidrokarbon zincirinde iki veya daha fazla çift bağ bulunur (Akça, 2008). Çift bağların hepsi *cis*-biçimindedir, yani hidrojen atomları çift bağın aynı tarafındadır (Harris, 2011). Doymamış yağ asitleri, molekülde çift bağın sayısı ve bulunduğu yere

göre dizgilenmektedirler (Gadoth, 2007; Bousquet ve ark., 2011). Yağ asidinin molekülünün sonundan başına doğru ilk çift bağın bulunması 'Omega' veya kısaca (n) isaretiyle belirlenir. Buna göre doymamış yağ asitleri, zincirin metil grubundan itibaren çift bağ bulunduğu C atomuna göre n-3, n-6 ve n-9 olmak üzere 3 grupta toplanır. Her grupta bir, iki, üç, dört, beş, altı çift bağlı yağ asitleri bulunabilir (DeFilippis ve Sperling, 2006).

Linoleik asit (18:2 Omega-6)

CH₃-CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOH

Linolenik asit (18:3 Omega-3)

CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-COOH

Omega-3 Yağ Asitleri (n-3)

Omega-3 yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ailesinin en önemlisi olup (Bousquet ve ark., 2011) sağlık açısından oldukça önemlidirler (Mazza ve ark., 2007), bu yağ asitlerinin besinler aracılığıyla vücudun kullanımını için sağlanması zorunludur. Omega-3 terimi ("n-3", "ω-3" olarak da kullanılır), omega Yunan alfabesinin son harfidir (Gadoth, 2007), ilk çift bağın, karbon zincirin ucundaki (ω) metil grubundan (Bousquet ve ark., 2011) itibaren sayılınca 3. karbon-karbon bağı olduğu anlamına gelir. İnsan beslenmesinde önemli olan omega-3 yağ asitleri şunlardır: alfa-linolenik asit (18:3, ALA), eikosapentaenoik asit (20:5, EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, DHA). Bu üç doymamış yağda, sırasıyla 18, 20 veya 22 karbonlu bir zincirde 3, 5, veya 6 çift bağ vardır (Psota ve ark., 2006; Gadoth, 2007). Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi ω3 poliansatüre yağ asitleri α-linolenik asit deriveleridir (Medeiros ve ark., 2007), esas olarak balık yağından elde edilirler ve nöronal fosfolipitlere dahil olanlardır (Mazza ve ark., 2007).

Diyetleri ile balık ve diğer deniz ürünlerini bol miktarlarda tüketen Japonya, Çin gibi ülkelerde diyetin LA: ALA oranı 1:5 iken; batı toplumlarında bu oranın 100:1 olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, sağlıklı yaşam için diyetin LA: ALA oranının 1:5-1:10 olması gerektiğini işaret etmektedir. Bu oranın korunabilmesi için Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)'nın 2002 yılındaki önerisi haftada 2-3 porsiyon (450 gram) balık ve diğer deniz ürünlerinin tüketilmesi yönündedir (Akça, 2008).

Diyetteki yağ türü ve miktarı, sitokin biyolojisini etkilediğinden inflamatuvar kaynaklı hastalıkların seyrinde oldukça önemlidir. Bunun temel nedeni diyet yağının (dolayısıyla yağ asitlerinin) hücre membranında bulunan yağ asitlerinin örüntüsünü etkilemesidir (Akça, 2008).

Balıkyacağı ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışmalar omega-3 yağ asitleri açısından zengin geleneksel bir diyetle beslenen Eskimo popülasyonlarında kalp hastalığı prevalansının düşük olmasından esinlenmiştir. Sonraki araştırmalarda besinlerin yağ içeriği ile kardiyovasküler hastalık arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu da PUFA'nın, özellikle de derin deniz balıklarının içerdiği omega-3 yağ asitlerinin profilaktik olarak yararlı olabileceğinin kabul edilmesine yol açmıştır (Akça, 2008).

DHA, en önemli diyet omega-3 çoklu doymamış yağ asididir, bunun yanısıra duyuşsal ve damarsal retinanın da başlıca lipitidir. DHA, retina ve beyin gelişiminde gereklidir ve beyin plazma membranlarının toplam fosfolipid yapısının % 30'undan fazlasını teşkil eder (Stough ve ark., 2011). Metabolik ve diyet DHA eksikliği görme sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu gibi görsel işleme kapasitesini de azaltır, ÇDYA retina sağlığı ve hastalığında en önemli delildir, DHA beyin ve retinal membranların en önemli yapısal bileşenidir (Mazza ve ark., 2007) ve ışık iletimini de içeren retinal hücre sinyal iletiminde etkiler (SanGiovanni ve Chew, 2005). Dünya çapında çeşitli organizasyonlar, özellikle Amerikan Kalp Derneđi koroner hastalık riskini azalttığı (Medeiros ve ark. 2007; Block ve ark., 2008) ve trigliseriti düşürdüğü için diyet DHA-EPA alınmasını, balık yenilmesini öneriyor, ayrıca hamile bayanlara, çocuklara ve vejeteryanlara da DHA almaları önerilmektedir (Kris-Etherton ve ark., 2009). Hamilelik ve emzirme süresince annenin omega-3 yağ asitlerini doğru ve yeterli tüketimi hem fetal hem de bebek sağlığı ve gelişimini etkilemektedir (Church ve ark., 2008). Hamile ve emziren bayanların günlük ortalama 200 mg DHA almaları önerilmektedir (Kris-Etherton ve ark., 2009). DHA ve EPA bebek ve çocuklarda retina ve beyin gelişiminde etkindirler, beyin fonksiyonlarının normal seyri için önemli olan membran akıcılığı, membran enzim aktiviteleri ve eikosanoid sentezinde ve daha birçok hücreşel fonksiyonda yer alırlar (Mazza ve ark., 2007). Omega yağları ayrıca, çocuğun matematikşel zekasını geliştirip, okuma, telaffuz ve yazma becerisini artırır. Eksikliği halinde çocuklarda davranış bozukluklarına (hiperaktivite, dikkat eksikliği, disleksi vb) yol açabilir (Dokuyan, 2007). Kalp rahatsızlığı geçirmiş olan bireylerin

EPA ve DHA kullanımları bu rahatsızlıktan doğabilecek ölüm riskini düşürmektedir (Cole ve ark., 2009; Kris-Etherton ve ark., 2009). Omega-3 yağ asitlerinin sinir sistemi aktivitelerinde, bilişsel gelişimde (Gadoth, 2007), bellekle ilgili öğrenmede, sinir membranlarının nöroplastisitesinde, sinaptogenez ve sinaptik iletimde rol oynadığı bilinmektedir (Mazza ve ark., 2007). Birçok psikiyatrik ve nöronal hastalıklarla birlikte özellikle nörodejeneratif hastalıklarda olumlu etkileri söz konusudur (Mazza ve ark., 2007). DHA'nın, deneysel olarak beyinlerinde iskemi oluşturulan sıçanlarda sinirsel tahribatı azalttığı ve sıçan hipokampusünde epileptik aktiviteleri inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Moreira ve ark., 2010). DHA hücre membran fosfolipid yapısında yer alır (Mahaffey ve ark., 2008). Birçok klinik ve deneysel araştırma, çoklu doymamış yağ asitlerinin kullanılması sonucu epileptik nöbetlerin süre ve frekansında düşüşler olduğunu göstermiştir (Ferrari ve ark., 2008). Ekzojen DHA ve diğer çoklu doymamış yağ asitlerinin kullanımı direkt olarak beyin fonksiyonlarını etkilemektedir, omega-3 yağ asitlerinin yaygın kullanımlarından bu yana beyin hastalıklarına karşı nörosötik savunma sağlamışlardır. Alzheimer ve Parkinson en yaygın olan nörodejeneratif hastalıklardır (Calon ve Cole, 2007). Yapılan araştırmalarda omega-3 yağ asitlerinin oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca beynin oksidan ve antioksidan durumunu, hücrelerin membranöz yapılarını stabilize ederek etkileyebileceğini göstermiştir (Ozyurt ve ark., 2007). Omega-3 yağ asitleriyle ilişkili olarak birçok alanda biyokimyasal mekanizmaları ve klinik etkileri konusunda geniş bilgiler bulunmasına karşın elektromanyetik alan maruziyeti üzerine etkisi ilk kez bu araştırmada incelenmiştir.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Deneysel Hayvanları

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 27.04.2011 tarihinde Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatılmış olup tüm çalışma süreci deneysel hayvanları çalışma etiğine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın deneysel kısmı ve histolojik çalışmalar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 8-10 haftalık, ortalama 180-200 g ağırlığında 21 *Wistar albino* dişi sıçan (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Laboratuvarı) kullanılmıştır. Sıçanlar altları plastik, üstü tel olan özel kafeslere yerleştirilmiştir. Çalışma boyunca

sıçanlar oda ısısında (22 ± 2 °C), % 40-50 nem ortamında, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu bulunan ortamda takip edilmiştir. Sıçanlara yeteri kadar çeşme suyu ve standart sıçan pellet yemi verilmiştir. Hayvanlara uygulanan işlemlerin tüm aşamaları OMÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu yönergesine uygun biçimde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Grupların Oluşturulması

Sıçanlar, rastgele örnekleme yöntemi ile seçilerek ve her grupta 3 dişi sıçan bulunacak şekilde yedi gruba ayrılmıştır:

1. grup: Saf kontrol grubu (kont) (n:3),
2. grup: Sham kontrol grubu (sham) (n:3),
3. grup: 900 MHz elektromanyetik alana (EMA) maruz bırakılan grup (n:3),
4. grup: 900 MHz EMA+Melatonin (EMA+MEL) grubu (n:3),
5. grup: 900 MHz EMA+Omega-3 (EMA+w3) grubu (n:3),
6. grup: Melatonin (MEL) grubu (n:3),
7. grup: Omega-3 (w3) grubu (n:3) (Tablo 1).

Deneye başlamadan önce ağırlıkları 180-200 g arasında değişen her grupta yer alan tüm sıçanlar ile çiftleştirilmek üzere alınan 14 erkek sıçan Histoloji ve Embriyoloji Araştırma Laboratuvarı'nda iki hafta adaptasyon sürecine bırakıldı ve iki adet erkek sıçan, üç dişi sıçandan oluşan her bir çalışma grubunun kafesine konuldu ve bir gece uygun şartlar altında bekleyen sıçanlarda ertesi gün vajinal plak gözlenenler gebe kabul edildi ve o gün 0. gün olarak kaydedildi. Sıçanlar bunu takiben deney aşamasına alınarak gebelikleri süresince deney işlemlerine tabi tutuldular. Doğumdan sonra yavrulara herhangi bir işlem yapılmaksızın dört hafta süresince uygun koşullarda yaşamaları sağlandı.

Tablo 1. Grupların oluşturulması

1. grup	Kont (n:3),
2. grup	Sham (n:3),
3. grup	EMA (n:3),
4. grup	EMA+MEL (n:3),
5. grup	EMA+w3 (n:3),
6. grup	MEL (n:3),
7. grup	w3 (n:3).

Dört haftanın sonunda bir gruptaki her bir anne sıçanın iki erkek yavrusu alınarak altı hayvandan oluşan deney sonrası gruplar oluşturuldu. Bunun ardından, dört haftalık erkek sıçanlara anestezi altında kardiyak perfüzyon yapıldıktan sonra beyinleri çıkartıldı.

I. Grup: Saf kontrol grubu (kont) (n:3)

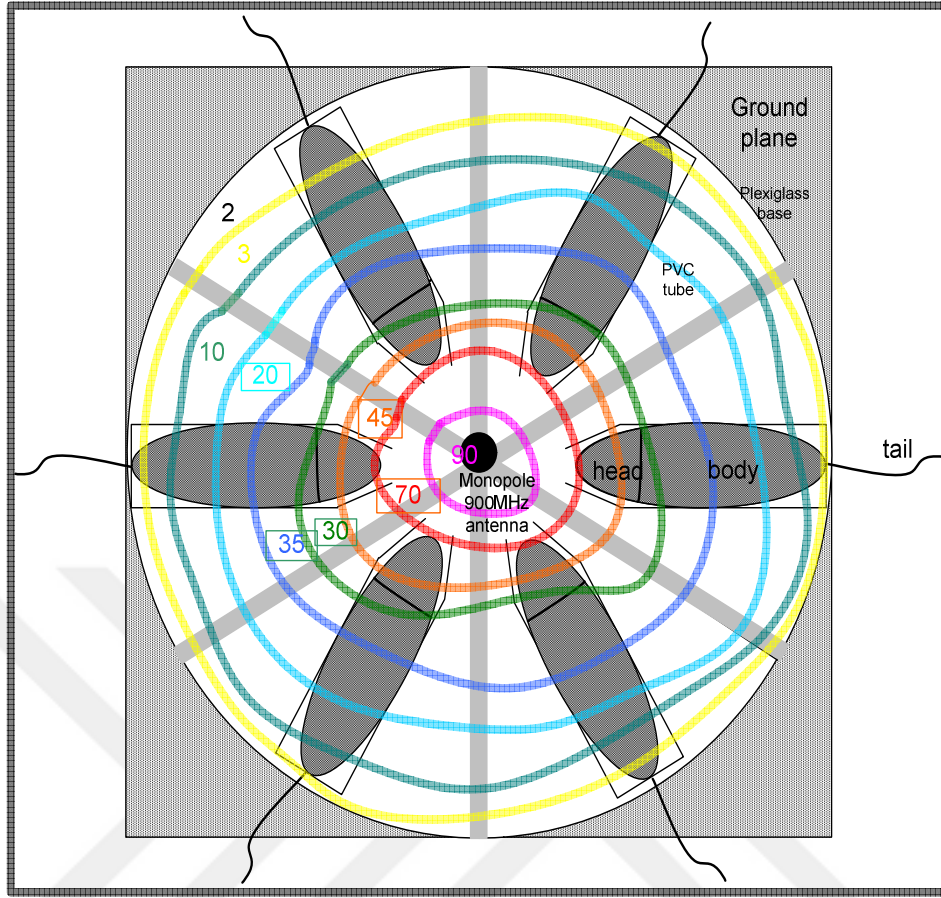
Bu grup sıçanlar standart diyet (pellet yem) ile gebelikleri süresince ortalama 19-21 gün boyunca beslendi. Diyet kısıtlaması yapılmadı. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Bu grubun bulunduğu kafes manyetik alandan uzak bir ortamda tutuldu.

II. Grup: Sham kontrol grubu (sham) (n:3)

Bu grup sıçanlar standart diyet (pellet yem) ile gebelikleri süresince ortalama 19-21 gün boyunca beslendi. Diyet kısıtlaması yapılmadı. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Diğer gruptaki sıçanların manyetik alana maruz bırakılması sırasında dar kafesin içine sokulmalarından dolayı stres yaşayacakları düşünülerek bu grup oluşturuldu. Bu gruptaki sıçanlar, içine ancak bir sıçanın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafesin içerisine sokularak, aynı saat ve aynı süreyle kafesin içinde manyetik alandan uzak bir ortamda tutuldu.

III. Grup: 900 MHz EMA'ya maruz bırakılan grup (EMA) (n:3)

Standart sıçan pellet yem ile gebelikleri süresince ortalama 19-21 gün beslenmişlerdir. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Manyetik alan maruziyetini sağlamak için aşağıdaki şekilde şeması gösterilmiş olan monopol anten ve içine ancak bir sıçanın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafes kullanılmıştır (Şekil 11). Bu grup sıçanlar, pleksiglas kafes içerisinde 900 MHz frekanslı manyetik alana eşit uzaklıkta günde 60 dakika olmak üzere 21 gün boyunca (gebe dışı sıçanlar doğum yapıncaya kadar) maruz bırakılmışlardır. Ayrıca her bir sıçanın her gün aynı saatte manyetik alana maruz bırakılmasına özen gösterilmiştir. 21. günün sonunda doğum yapan sıçan yavrularıyla birlikte ayrı bir kafese alınarak dört hafta boyunca herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Yavruların dördüncü haftanın sonunda kardiyak perfüzyon işleminin ardından beyin dokuları çıkartılmıştır.



Şekil 11. 900 MHz elektromanyetik alana maruz kalma deney düzeneği (Saygın, 2009).

IV. Grup: 900 MHz EMA'ya maruz bırakılan+melatonin grubu (EMA+MEL) (n:3)

Bu gruptaki standart sıçan pellet yem ile gebelikleri süresince ortalama 19-21 gün beslenmişlerdir. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Her bir sıçana gebelikleri süresince akşam 16⁰⁰-17⁰⁰ saatleri arasında intraperitoneal (i.p.) olarak 50 mg/kg/gün melatonin (Lyophilized Melatonin Powder M5250 10 gr) enjeksiyonu yapılmıştır. Manyetik alan maruziyetini sağlamak için monopol anten ve içine ancak bir sıçanın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafes kullanılmıştır. Bu grup sıçanlar, pleksiglas kafes içerisinde 900 MHz frekanslı manyetik alana eşit uzaklıkta günde 60 dakika olmak üzere 21 gün boyunca (gebe dışı sıçanlar doğum yapıncaya kadar) maruz bırakılmışlardır. Her bir sıçanın her gün aynı saatte manyetik alana maruz bırakılmasına özen gösterilmiştir. 21. günün sonunda doğum yapan sıçan yavrularıyla ayrı bir kafese

alınmıştır ve herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Yavruların dördüncü haftanın sonunda kardiyak perfüzyon işleminin ardından beyin dokuları çıkartılmıştır.

V. Grup: 900 MHz EMA'ya maruz bırakılan+omega-3 grubu (EMA+w3) (n:3)

Bu grupta yer alan hayvanların yemlerine standart sıçan pellet yem ile aynı özelliklere sahip ancak % 10 oranında DHA ve EPA başta olmak üzere omega-3 yağ asitlerince zengin balık yağı (Asuka Kimya San. ve Tic. A.Ş., Üsküdar, İstanbul, Türkiye) eklenmiştir. Sıçanlar hazırlanan bu diyet yem ile beslenmişlerdir. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Manyetik alan maruziyetini sağlamak için monopol anten ve içine ancak bir sıçanın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafes kullanılmıştır.

Bu grup sıçanlar, pleksiglas kafes içerisinde 900 MHz frekanslı manyetik alana eşit uzaklıkta günde 60 dakika olmak üzere 21 gün boyunca (gebe dişi sıçanlar doğum yapıncaya kadar) maruz bırakılmışlardır. Her bir sıçanın her gün aynı saatte manyetik alana maruz bırakılması sağlanmıştır. 21. günün sonunda doğum yapan sıçan yavrularıyla ayrı bir kafese alınmıştır ve herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Yavruların dördüncü haftanın sonunda kardiyak perfüzyon işleminin ardından beyin dokuları çıkartılmıştır.

VI. Grup: Melatonin grubu (MEL) (n:3)

Hayvanlar standart sıçan pellet yem ile gebelikleri süresince ortalama 19-21 gün beslenmişlerdir. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Her bir sıçana gebelikleri süresince akşam 16⁰⁰-17⁰⁰ saatleri arasında intraperitoneal (i.p.) olarak 21 gün boyunca (gebe dişi sıçanlar doğum yapıncaya kadar) 50 mg/kg/gün melatonin enjeksiyonu yapılmıştır, kardiyak perfüzyon işleminin ardından beyin dokuları çıkartılmıştır.

VII. Grup: Omega-3 grubu (w3) (n:3)

Bu grupta yer alan hayvanların yemlerine standart sıçan pellet yem ile aynı özelliklere sahip ancak % 10 oranında DHA ve EPA başta olmak üzere omega-3 yağ asitlerince zengin balık yağı eklenmiştir, hazırlanan bu diyet yem ile beslenmişlerdir. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Yavruların dördüncü haftanın kardiyak perfüzyon işleminin ardından beyin dokuları çıkartılmıştır Çalışılan tüm gruplar Tablo 2'de tanımlanmıştır.

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının tanımlanması

I. grup	3 adet gebe dişi sıçan	Saf kontrol grubu (kont) (Elektromanyetik alana maruz bırakılmadı.)
II. grup	3 adet gebe dişi sıçan	Sham kontrol grubu (sham) (Elektromanyetik alana maruz bırakılmadı)
III. grup	3 adet gebe dişi sıçan	900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan grup (EMA)
IV. grup	3 adet gebe dişi sıçan	900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan ve 50 mg/kg/gün intraperitoneal (i.p.) melatonin enjekte edilen grup (EMA+MEL)
V. grup	3 adet gebe dişi sıçan	900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan ve omega-3 diyet yem ile beslenen grup (EMA+w3)
VI. grup	3 adet gebe dişi sıçan	50 mg/kg/gün intraperitoneal (i.p.) melatonin enjekte edilen grup (MEL)
VII. grup	3 adet gebe dişi sıçan	Omega-3 diyet yem ile beslenen grup (w3)

3.3. Deney Düzenegi

EMA kaynağı olarak 900-1800 MHz'de çalışan ve 1-2 watt çıkışlı (PW=Pulse Wave) EMA jeneratörü (MICROWAVE TEST TRANSMITTER, SET ELECTRONIC LTD, Türkiye) kullanılmıştır. Kullanılan EMA jeneratörü Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Sinyal jeneratörü

900 MHz yarım dalga monopol anten ile sıçanlar elektromanyetik alana maruz bırakılmışlardır. Kullanılan antenler cep telefonu antenine eşdeğer, dairesel polarizasyonlu, yönlü antenlerdir. Sinyal jeneratör 2 Watt güçte çalıştırılmıştır ve monopol anten yakın alanındaki güç yoğunluğu deney süresince elektrik alan probu (EXTECH RF EMF strengthmeter) ile hassas bir şekilde ölçülmüştür (Şekil 13 ve 14). Bu ölçümler 0. dakikada başlatılmak üzere her altı dakikada bir kaydedilmiştir. Her bir günün sonunda 11 ölçüm kaydedilmiştir (Tablo 3).



Şekil 13. Elektrik alanı ölçüm sistemi

Monopol anten yakın alanına maruz kalan sıçanlar ortalama radyasyona maruz bırakılmışlardır (Şekil 11). Sıçanlar rastgele seçilip gruplara ayrıldıktan sonra EMA grubu, EMA+MEL, EMA+w3 grubuna ait hayvanlar, pleksiglas kafes içerisinde 900 MHz dalga frekanslı EMA'ya günde 60 dakika, gebelik süresince maruz bırakılmışlardır (Şekil 11).



Şekil 14. Elektrik alan ölçer ile hassas ölçüm alımı

Kontrol grubuna ait hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmayarak EMA grubu ile aynı çevre şartlarında tutuldular. Sıçanlar 5,5 cm çapındaki plastik tüplere konuldu. Plastik tüpün uzunluğu ortalama sıçan boyu ile orantılı yaklaşık 14 cm olarak seçildi. Tüp içerisine konulan sıçanlar monopol antene eşit mesafede tutuldu.

Tablo 3. 13.06.2012 tarihli elektrik alan ölçer probu ile alınan hassas ölçüm sonuçları (mV/m)

No	Saat (13.06.2012)	Sıçan baş bölgesi ölçüm sonuçları (mV/m)	Sıçan gövde bölgesi ölçüm sonuçları (mV/m)	Sıçan kuyruk bölgesi ölçüm sonuçları (mV/m)
1.	11:00	267,4	18,4	10,3
2.	11:06	236,8	11,7	8,0
3.	11:12	200,1	11,3	8,0
4.	11:18	193,4	12,5	9,6
5.	11:24	204,6	12,2	8,8
6.	11:30	212,5	13,0	8,5
7.	11:36	179,3	11,5	9,4
8.	11:42	221,8	12,7	9,8
9.	11:48	237,5	11,6	9,9
10.	11:54	216,3	12,2	9,4
11.	13:00	250,0	11,9	8,5
Ortam alan değeri: 6,7 (mV/m)				

3.4. Perfüzyon, Tespit, Doku Takibi, Kesit Alımı, Kresil viyoletil Boyama

3.4.1. Perfüzyon

Hayvanlar perfüzyon işlemine alınmadan önce tartıldı. Ortalama 43,05 gr ağırlığında olan dört haftalık sıçanlar, dördüncü haftanın yani deney sürelerinin sonunda, perfüze edilerek beyin dokuları çıkarıldı. Hayvanlar, perfüzyona alınmadan 12 saat önce aç bırakıldı ve perfüzyon işlemi için gerekli olan tüm solüsyonlar ve maddeler bir gün öncesinden hazırlandı. Dördüncü haftanın sonunda tüm sıçanlara intraperitoneal (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. Derin anestezi altına alınan sıçanlar (ekstremitel refleksi ile kontrol edildi) sırt üstü bir ızgara üzerine sabitlenip tespit edildikten sonra pens ve makas yardımıyla diyaframın altından, yukarı-sağa ve sola doğru ilerleyerek göğüs kafesi açıldı, kalp ortaya çıkarıldı. Kalp çalışır durumdayken perfüzyon setinin dokuya saplanacak olan plastik kanülü sol ventrikül apeksine yakın bir noktadan girilerek kalbe yerleştirildi. Bu esnada hiç vakit kaybetmeksizin bir mikromakas kullanılarak sağ atriyumda küçük bir kesi oluşturularak venöz kanın geldiği izlendi. Sağ atriumdan çıkan kanın rengi berraklaşınca kadar (yaklaşık 1-1,5 dakika) plastik kanül aracılığı ile intrakardiyak yoldan % 0,9'luk serum fizyolojik verildi. Serum fizyolojik ile vücuttaki kan damarlarının lümenleri kandan temizlendikten sonra yine aynı yol kullanılarak yaklaşık 3-4 dakika süreyle tamponlanmış % 10'luk nötral formalin verilerek tespit sağlandı. Perfüzyon işlemi boyunca sıçanlar gözlemlendi ve formalin fiksasyonunun belirtisi olan ekstremitelerdeki tetanik kasılmalar izlendi. Çalışmamızda kullanılan sıçanların tümü perfüzyon işlemi sırasında düzensiz kasılmalar gösterdiler. Perfüzyonun bitiminden hemen sonra hayvanlar dekapite edildi ve cinsiyetin doğrulanması için perfüzyon işleminin ardından genital bölge diseke edilerek beyin çıkarma işlemine geçildi. Kafatasının beyin ve kas kısmı uzaklaştırıldı. Beyin ve beyinciğin çıkartılması için kafatası kemikleri kemik makasıyla (Guj) dikkatli bir şekilde kırıldı. Beyin ve beyinciğin hasar görmemesine azami derecede dikkat edildi, beyinleri tamamen (beyincik ve diğer beyin bölgeleri ile birlikte) çıkarıldı ve çıkartılan beyinlerin toplam yaş ağırlıkları hassas elektronik terazi ile tartılıp kaydedildi. Daha sonra % 10'luk formol içeren özel şişelere konuldu ve iki hafta tespit solüsyonu içerisinde post

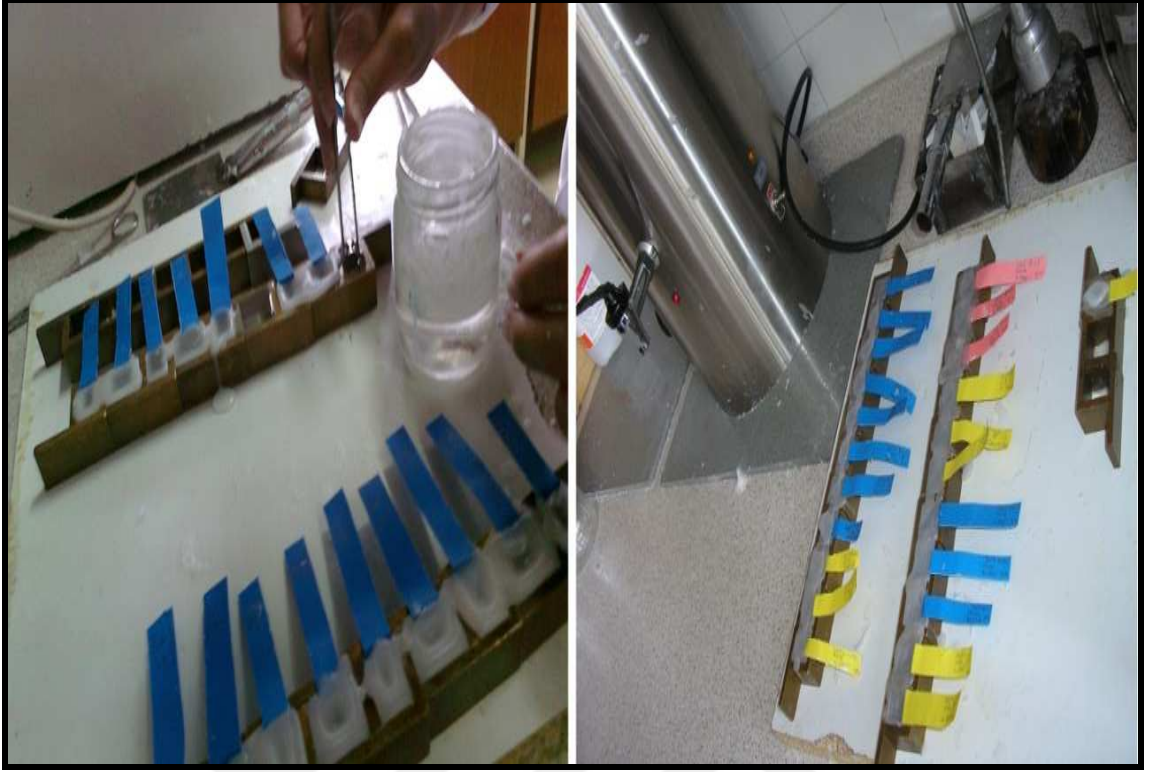
fiksasyona tabi tutuldular. Bu arada tespit solüsyonu birkaç kez değiştirildi. İki hafta fiksatif içerisinde bırakılan beyinlerin sol ve sağ beyin yarım küreleri birbirinden ayrıldı ve histolojik takip işlemine alındı (Tablo 4). Çalışmanın sağ beyin yarım kürelerinde devam edilmesine karar verildi. Ayrıca tespit sırasında meydana gelen artefaktı minimum değere düşürmek amacı ile perfüzyon tekniği tercih edildi.

3.4.2. Rutin Histolojik Doku Takip İşlemi

Beyinler % 10'luk formol tespit solüsyonundan çıkarıldı ve bir gün boyunca akar suda yıkandı. Yıkama işleminin ardından Tablo 4'de gösterilen rutin doku takibi işlemlerine geçildi. Sıçanların sağ beyin yarım küreleri rutin histolojik doku takip işlemlerinden geçirilerek paraplast içine gömüldüler (Şekil 16).

Tablo 4. Beyin dokularının takibinde kullanılan kimyasallar ve süreleri

Kimyasal Maddeler	Süreleri
% 70'lik alkol	1 gece
% 80'lik alkol	1 saat
% 96'lık alkol	1 saat
% 100'lük alkol	1 saat
% 100'lük alkol	1 saat
% 100'lük alkol	1 saat
Ksilen+% 100'lük alkol	20 dakika
Ksilen	30 dakika
Ksilen	30 dakika
Paraplast (Tekkim)	1 saat (60°C'lik etüvde)
Paraplast	1 saat
Paraplast	1 saat
Paraplasta Gömme	-



Şekil 16. Doku takibinden sonra beyin dokularının L demirlerine gömülme aşaması

3.4.3. Kesit Alımı

Çalışma için seçilen beyin dokularından kesitlerin elde edilme aşamasına geçmeden önce ön çalışma yapılarak çalışmanın stratejisi belirlendi. Ön çalışma sonrasında çalışmamız için sagittal düzlemde kesitlerin alınmasının uygun olduğuna karar verildi. Rastgele bir başlangıçtan sonra kesitlere 1/6 oranında sistematik rasgele örnekleme (SRÖ) uygulandı. Hazırlanan bloklar, sagittal düzlemde, disposable çelik bıçaklar kullanılarak rotary mikrotomu (Leica RM2125RT) ile 20 µm kalınlığında alınarak (Şekil 17) her 1/36 oranında da 7 µm'lik ince kesitler alındı. Kesit almaya başlamadan önce 42°C'ye kadar ısıtılan benmari içindeki suya (dokunun özelliğine göre) % 5 lik toz jelatin (Tekkim) (100 ml saf suda 5 gr jelatinin çözündürülmesi şeklinde) ilave edildi. Böylelikle kesitlerin lama yapıştırılması ve boyanması gibi işlemler esnasında lamdan düşmeleri engellenmiş oldu. Her bloktaki beyin horizontal düzlemde tümüyle kesildi. Alınan kesitlerin bu havuzda tamamen açılması sağlandı. Daha sonra ise bir gece etüvde bekletilen kesitlerin paraplasttan uzaklaştırılarak lama yapışması sağlanmış oldu. Bu örnekleme sonucunda her bir hayvandan ortalama 40

adet kesit elde edildi ve örnekleme sonucu seçilen kesitler kresil viyoletilerle boyandı (Tablo 5).



Şekil 17. Rotary mikrotom (Leica RM2125RT) ile kesit alımı

3.4.4. Boyama

Alınan kesitler kresil viyoletilerle boyandı (Şekil 18 ve 19). Kesitlerin boyanması sırasında kullanılan boya ve solüsyonlar aşağıda belirtildiği gibi hazırlandı.

% 0,1'lik kresil viyoletiler: 100 ml distile su içine 0,1 gr kresil viyoletiler.

Kresil viyoletiler ayrıştırıcısı: 500 ml % 96'lık alkol içine 10 damla glasiyal asetik asit.

Standart kresil viyoletiler boyaması için yapılan işlemler aynı prosedürde gerçekleştirilirken dokunun özelliğine göre boyada bekletilme süresi, deneme çalışmaları sonucunda, boyanın sıçan beyin dokusuna nüfuz etme süresi dikkate alınarak üç dakika olarak belirlendi. Boyama işlemi öncesinde, kresil viyoletiler çözeltisi (1g/1000 ml) etüve konularak yaklaşık 55°C sıcaklığa kadar ısıtıldı. Daha sonra kesitlerinin boyanması için sırasıyla aşağıdaki işlemler yapıldı (Tablo 5).

Tablo 5. 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 viyole	3 dakika
Distile su	2 dakika
% 70'lik alkol	5 dakika
% 80'lik alkol	5 dakika
% 96'lık alkol	5 dakika
Kresil viyole ayrıştırıcısı	7 dakika
% 96'lık alkol	10 dakika
% 100'lük alkol	10 dakika
Ksilen (x2)	30 dakika
Entellan (SIGMA)	Kapama



Şekil 18. Kresil viyole ile kesitlerin boyanma aşaması



Şekil 19. Boyama sonrası kesitlerin görünümü

3.5. Stereolojik Çalışmalar

Çalışmanın stereolojik sayım ve hesaplamalar kısmı İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Stereolojik sayıma geçmeden önce sayım kurallarının belirlenebilmesi için ön çalışma olan pilot çalışma yapıldı. Buradaki amaç en etkin ve en tarafsız biçimde nasıl örnekleme ve sayım yapabileceğimizi belirlemektir. Bu aşamayla birlikte çalışılan yapının özelliklerine uygun bir örnekleme metodu ve analiz stratejisi geliştirildi. Böylelikle stereolojik çalışma esnasında oluşabilecek hatalar başlangıçtan itibaren açığa çıkarılmış ve minimum bir düzeye indirilmiş oldu. Bundan sonra seri bir şekilde sayım işlemine geçildi.

3.5.1. Hipokampusun sınırlarının belirlenmesi

Hipokampusun CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde bulunan piramidal nöronların toplam sayısı optik parçalama tekniğiyle (Gokcimen ark., 2007, Bas ve ark., 2009) hesaplandı. Optik parçalama, optik disektor sayımıyla parçalamanın bir karışımıdır (Gundersen, 1986). Hipokampusun bu bölgelerinin sınırları George Paxinos'un Rat Brain Atlas'ı aracılığıyla belirlendi ve bu atlasta yer alan sınırlar kabul edildi.

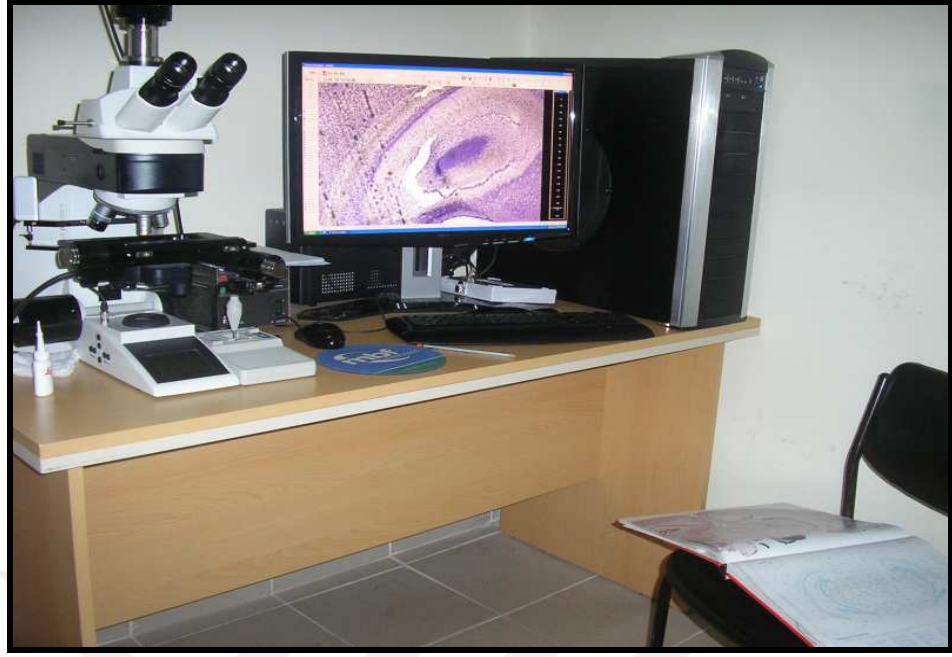
Burada hipokampusun CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde bulunan piramidal nöron tabakasının toplam hacminin belirli ve bilinen kısmında sistematik olarak örneklenmiş optik disektörlerle sayım yapıldı. Buradaki optik parçalama uygulaması, bir pilot çalışma sonrası elde edilmiştir (Şekil 20).

3.5.2. Kesit Örnekleme Oranı (KÖO)

Sistematik rasgele örnekleme (SRÖ) ile her 6. kesitin alınmasının yeterli olacağı yapılan pilot çalışma ile belirlenmiş oldu. Dolayısıyla kesit örnekleme oranı (KÖO) 1/6 olarak belirlendi. Her altıncı kesitin örneklenmesi sonucunda hipokampusu içeren toplam 25-30 kesit elde edildi.

3.5.3. Alan Örnekleme Oranı (AÖO)

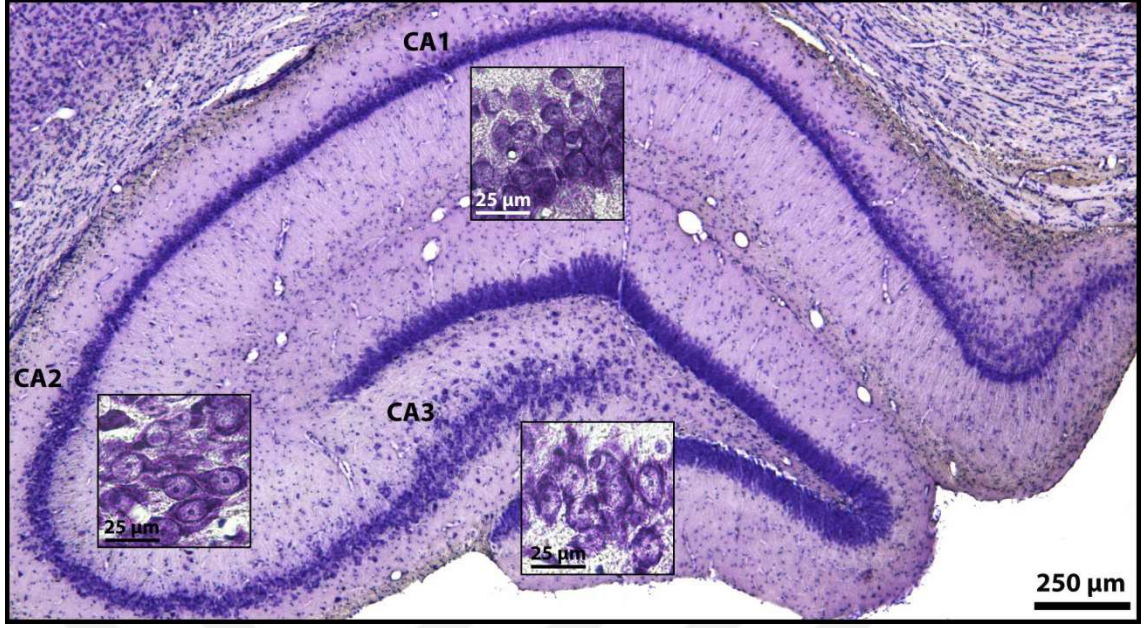
Toplam hücre sayısını hesaplamak için gerekli bir başka parametre alan örnekleme oranıdır. Stereolojik çalışmalar yapılırken sistematik rastgele örnekleme göre seçilen kesitlerde, ilgilenilen bölgenin alanı mikroskopta belli aralıklarla x ve y eksenleri boyunca taranır. Böylece "x, y adımlama alanı" tanımlanmış olur. Adım alanı $100 \times 100 = 10000 \mu\text{m}^2$ olarak ve sayım çerçevesi alanı $25 \times 25 = 625$ olarak pilot çalışma aşamasında belirlenmiştir. Tarafsız sayım çerçevesinin kenar uzunlukları eşit ve $25 \mu\text{m}$ olup, tarafsız sayım çerçevesinin alanı $625 \mu\text{m}^2$ dir. Böylece optik parçalama yöntemine göre toplam hücre sayısını hesaplamada gerekli parametrelerden biri olan, alan örnekleme oranı belirlenmiştir ($AÖO = 625/10000$) (Tablo 6). Bu çerçeveler sayım alanlarını temsil etmektedirler. Yani her bir adım, alanın sadece bir kısmının sayımı için kullanılmıştır.



Şekil 20. Optik parçalama metodu kullanılarak hücre sayımı yapılan sistemin genel görüntüsü

3.5.4. Uygulama Aşaması

Her sıçan beyninden 20 µm kalınlıkta ve sistematik rastgele örnekleme yöntemine uygun olarak 1/6 aralığında kesitler alındı. Bu işlem, alınan ilk kesitten itibaren sırasıyla beş kesit atılıp altıncı kesitin alınması ile gerçekleştirilmiştir. Kesit alma işlemi beyin dokusunun sonuna kadar devam ettirilmiş ve her sıçan beyninden en az 40 kesit alınmıştır. Böylece optik parçalama yöntemine göre toplam hücre sayısını hesaplamada gerekli parametrelerden biri olan, kesit örnekleme oranı belirlenmiştir (KÖO=1/6). Boyanan kesitler içerisinde hipokampusa ait olanlar ayrılmış ve bu kesitlerde sayım yapılmıştır. Optik parçalama ve optik disektör metodunun uygulanması için stereoloji cihazının ilgili programı çalıştırılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce bir hayvana ait olan tüm kesitlerde hipokampus olup olmadığına bakılarak hipokampus alanına sahip kesitler ayrılmıştır. Bu kesitlerde hipokampusun CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri atlas aracılığıyla belirlenmiştir (Rat Brain Atlas) ve sonrasında bu bölgelerde piramidal hücre sayımı yapılmıştır (Şekil 21).



Şekil 21. Hipokampusun sagittal kesit düzleminde CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin görünümü. Beyin sağ hemisfer. Boyama: Kresil viyolet. 250 µm

Kesitler, mikroskoba yerleştirilip, hipokampus bölgesi x4 büyütmede görüntülendikten sonra mikroskop objektifi x100 (sayısal açıklık 1,25) büyütmeye getirilmiştir.

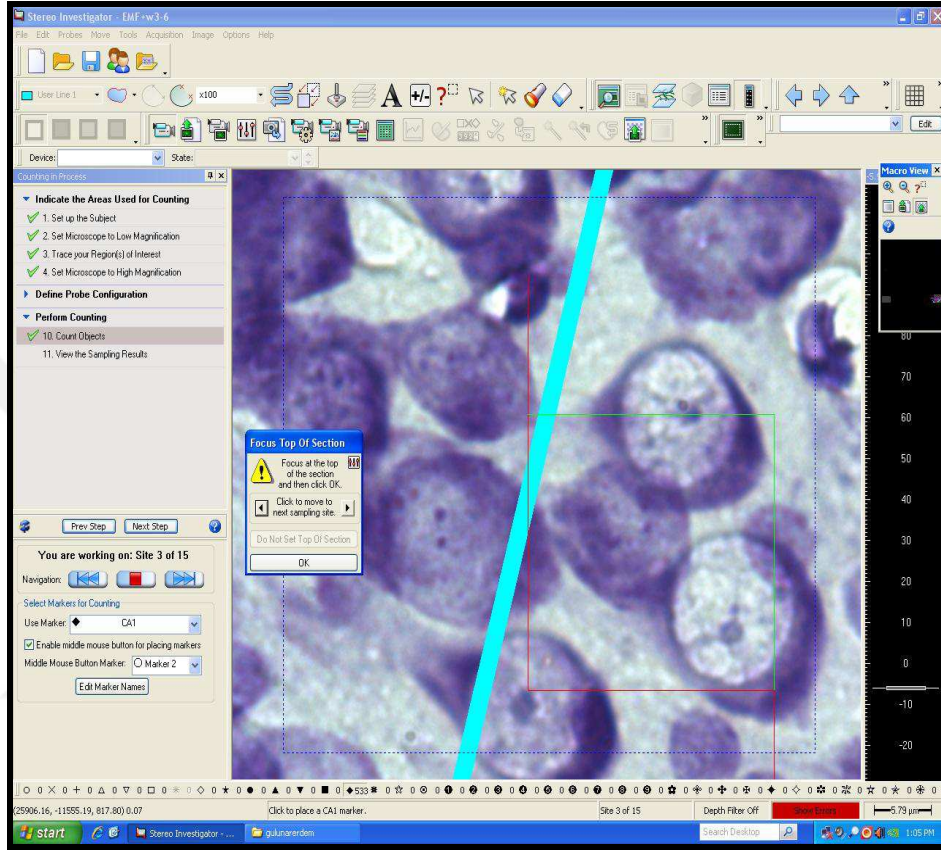
Tablo 6. Stereoloji analizinde kullanılan değerler

Kesit kalınlığı	20 µm
Kesit örnekleme oranı	1/6
Tarafsız sayım çerçevesi alanı	625 µm ²
Adım aralığı	100 µm
Adım alanı	10000 µm ²
Optik disektör yüksekliği (h)	7 µm
Üst güvenlik kuşağı	1 µm
Sayım yapılan objektif büyüklüğü	100x 1,40-1,70

Görüntü kalibrasyonu sağlandıktan sonra, mikroskoptaki kesit görüntüsünde x ekseninde 100 µm ve y ekseninde 100 µm aralıklarla adımlamalar yapılmıştır. Böylece bu iki eksendeki adımlama alanı, Alan (x, y adımlama) = 100 µm x 100 µm = 10000 µm² olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

Her bir adımdaki sayım çerçevesine denk gelen nöronlar belirli kurallar çerçevesinde 7 µm'lik derinlikte sayılmıştır (Şekil 22). Üst güvenlik kuşağı 1 µm olarak

belirlenmiştir. Tüm bu belirlemeler çalışma öncesinde titizlikle yapılan pilot çalışma ile saptanmıştır. Böylelikle, hipokampusun belirli bir parçasında bulunan nöronları doğrudan sayarak, o parçadaki sayıyı bulduktan sonra, parçalama oranlarını kullanarak tüm yapıdaki toplam tanecik sayısı hesaplanmıştır.



Şekil 22. Stereolojik analiz için uygulama aşamasından bir örnek

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmadan elde edilen sayısal veriler SPSS programı (SPSS version 17,0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile istatistiksel açıdan değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesinde TUKEY testi kullanıldı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde gözlenen $p < 0,05$ fark değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Prenatal dönemde elektromanyetik alana maruz bırakılan sıçan hipokampusunda melatonin ve omega-3'ün etkilerinin stereolojik yöntemle araştırılması

amacıyla yapılan bu çalışmada; prenatal dönem boyunca günde 60 dakika 900 MHz elektromanyetik alan uygulanan, EMA, günde 60 dakika 900 MHz elektromanyetik alan uygulanan ve melatonin enjekte edilen, EMA+MEL, günde 60 dakika 900 MHz elektromanyetik alan uygulanan ve omega-3 karışımından oluşan pelet yemlerle beslenen, EMA+w3 grupları ile melatonin enjekte edilen, MEL, omega-3 karışımından oluşan pelet yemlerle beslenen, w3, sadece 900 MHz elektromanyetik alan uygulama şekline maruz bırakılan ancak elektromanyetik alan uygulanmayan sham grubu ile hiçbir işlemin yapılmadığı kontrol grubunun her bir bireyinin optik parçalama sonucu elde edilen hipokampus piramidal nöron sayıları ve gruplar için ortalama hipokampus piramidal nöron sayıları standart sapma ile birlikte verilmiş olup değişim katsayıları (DK) da (Tablo 7-13’de) belirtilmiştir.

Tablo 7. EMA grubu bireylerinin piramidal nöron sayıları, grubun ortalama piramidal nöron sayısı, standart sapma (SS) ve değişim katsayısı (DK)

Grup	Sıçan			
	No	Nöron sayısı	Ortalama Nöron Sayısı±SS	DK
EMA	1	435581		
	2	414406		
	3	440474	396414 ± 38053	0,09
	4	378349		
	5	331326		
	6	378349		

Tablo 8. EMA+MEL grubu bireylerinin piramidal nöron sayıları, grubun ortalama piramidal nöron sayısı, standart sapma ve değişim katsayısı

Grup	Sıçan			
	No	Nöron sayısı	Ortalama Nöron Sayısı±SS	DK
EMA+MEL	1	609096		
	2	591787		
	3	608622	624319 ± 64622	0,10
	4	655224		
	5	535627		
	6	745558		

Tablo 9. EMA+W3 grubu bireylerinin piramidal nöron sayıları, grubun ortalama piramidal nöron sayısı standart sapma ve değişim katsayısı

Grup	Sıçan	No	Nöron sayısı	Ortalama Nöron Sayısı±SS	DK
		1	531850		
		2	587546		
EMA+w3		3	611087	611087 ± 67151	0,10
		4	678473		
		5	542020		
		6	715548		

Tablo 10. MEL grubu bireylerinin piramidal nöron sayıları, grubun ortalama piramidal nöron sayısı, standart sapma ve değişim katsayısı

Grup	Sıçan	No	Nöron sayısı	Ortalama Nöron Sayısı±SS	DK
		1	951567		
		2	914489		
MEL		3	853505	853505 ± 93753	0,10
		4	898789		
		5	660572		
		6	842110		

Tablo 11. w3 grubu bireylerinin piramidal nöron sayıları, grubun ortalama piramidal nöron sayısı, standart sapma ve değişim katsayısı

Grup	Sıçan	No	Nöron sayısı	Ortalama Nöron Sayısı±SS	DK
		1	402270		
		2	240578		
w3		3	286422	314041 ± 52568	0,16
		4	284733		
		5	314041		
		6	356204		

Tablo 12. Sham grubu bireylerinin piramidal nöron sayıları, grubun ortalama piramidal nöron sayısı, standart sapma ve değişim katsayısı

Grup	Sıçan	No	Nöron sayısı	Ortalama Nöron Sayısı±SS	DK
		1	825429		
		2	734531		
Sham		3	751722	828962 ± 72332	0,08
		4	907436		
		5	930525		
		6	824131		

Tablo 13. Kont grubu bireylerinin piramidal nöron sayıları, grubun ortalama piramidal nöron sayısı, standart sapma ve değişim katsayısı

Grup	Sıçan	No	Nöron sayısı	Ortalama Nöron Sayısı±SS	DK
		1	533781		
		2	602489		
Kont		3	742535	632330 ± 69509	0,10
		4	610528		
		5	702159		
		6	602488		

Her bir gruptaki ortalama hipokampus piramidal nöron sayısı Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Ortalama hipokampus piramidal nöron sayısı

Gruplar	(n)	Ortalama hipokampus piramidal nöron sayısı
Kont	6	632330,000
Sham	6	828962,333
EMA	6	396414,167
EMA+MEL	6	624319,000
EMA+w3	6	611087,333
MEL	6	853505,333
w3	6	314041,333
Toplam	42	608665,643

Gruplardaki minimum ve maksimum nöron sayısı Tablo 15’de gösterilmiştir. Çalışmamızda yer alan her bir grubun diğer gruplarla karşılaştırılması sonucu elde edilen standart sapma ve sigma değerleri Tablo 16-22’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Gruplardaki minimum ve maksimum hipokampus piramidal nöron sayısı

Gruplar	(n)	Minimum	Maksimum
Kont	6	533781,00	742535,00
Sham	6	734531,00	930525,00
EMA	6	331326,00	440474,00
EMA+MEL	6	535627,00	745558,00
EMA+w3	6	531850,00	715548,00
MEL	6	660572,00	951567,00
w3	6	240578,00	402270,00
Toplam	42	240578,00	951567,00

Grup Kont ile Diğer Grupların Hipokampus Bölgesinin Ortalama Piramidal Nöron Sayısının Karşılaştırılması

Tablo 16’da kontrol grubu ile diğer grupların piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile EMA+MEL ve Kont ile EMA+w3 gruplarının piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kont ile Sham, Kont ile EMA, Kont ile MEL ve Kont ile w3 gruplarının ortalama piramidal nöron sayıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir.

Tablo 16. Grup Kont ile diğer grupların hipokampus piramidal nöron sayısının karşılaştırılması

Grup	Gruplar	Ortalama Fark	Std. Hata	p
Kont	Sham	-196632,3*	42594,6664	,001
Kont	EMA	235915,83*	42594,6664	,000
Kont	EMA+MEL	8011,00000	42594,6664	1,000
Kont	EMA+w3	21242,6667	42594,6664	,999
Kont	MEL	-221175,3*	42594,6664	,000
Kont	w3	318288,67*	42594,6664	,000

Grup Sham ile Diğer Grupların Hipokampus Bölgesinin Ortalama Piramidal Nöron Sayısının Karşılaştırılması

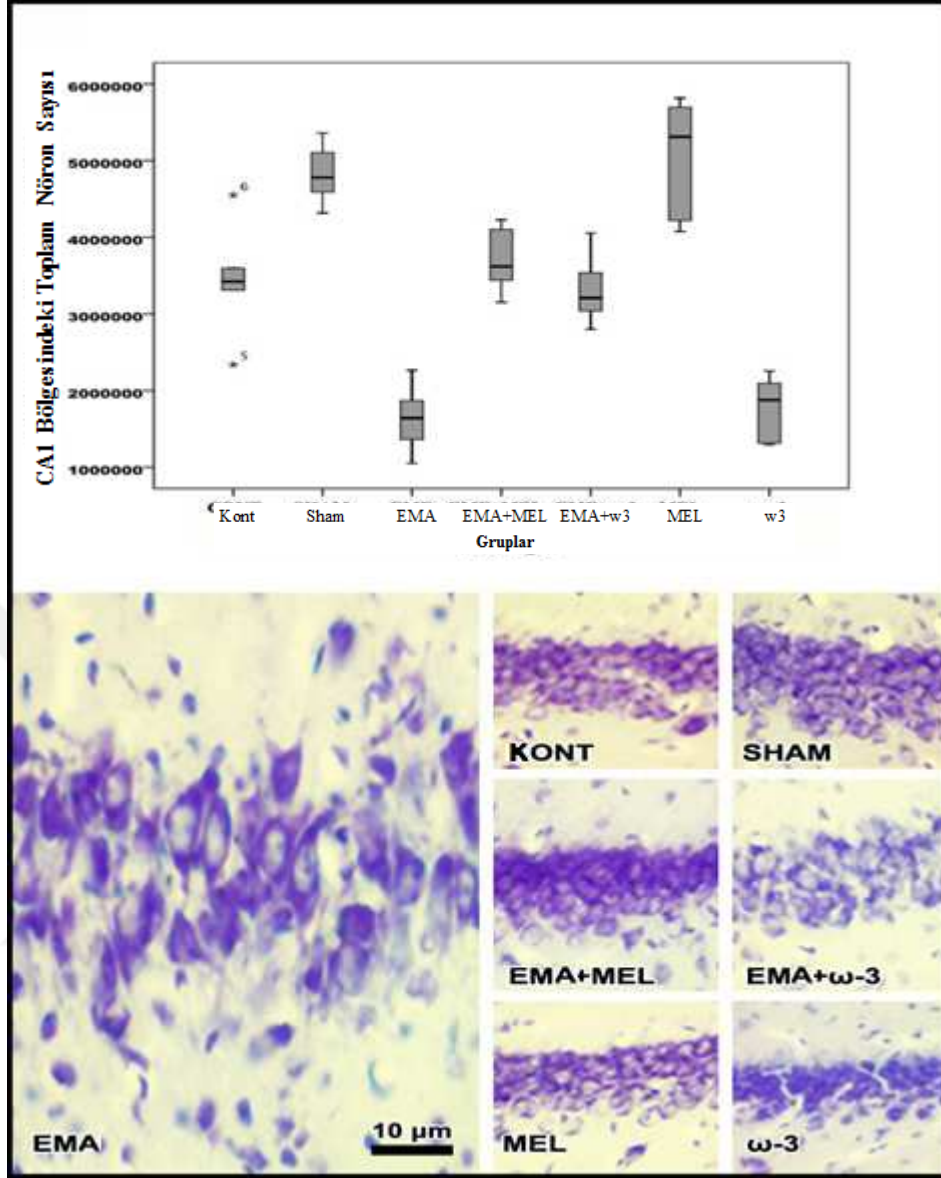
Tablo 17’de grup Sham ile diğer grupların piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır. Sham grubu ile MEL grubunun piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sham ile Kont, Sham ile EMA, Sham ile EMA+MEL, Sham ile EMA+w3 ve Sham ile w3 gruplarının ortalama piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 17. Grup Sham ile diğer grupların nöron sayısının karşılaştırılması

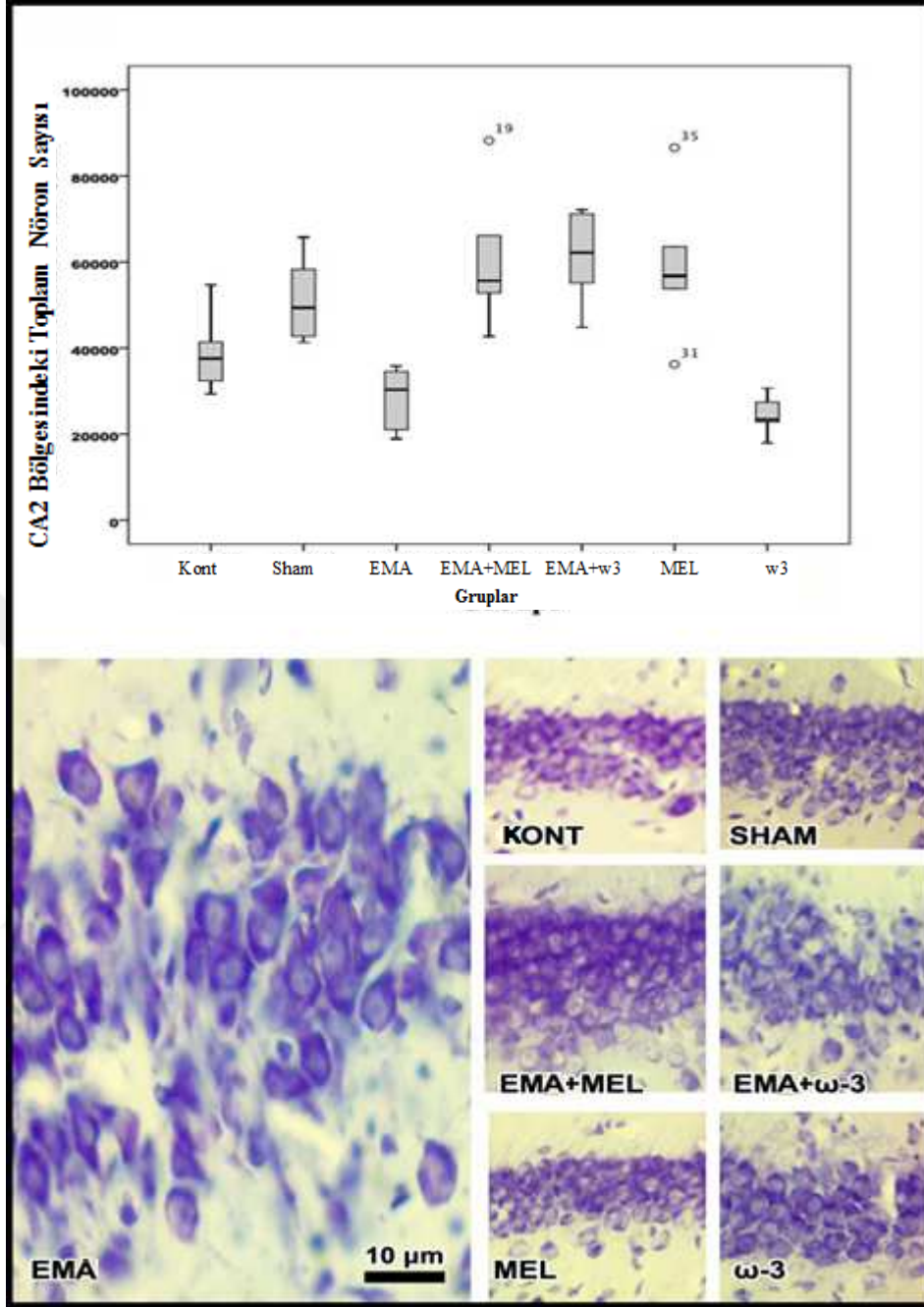
Grup	Gruplar	Ortalama Fark	Std. Hata	p
Sham	Kont	-196632,3*	42594,6664	,001
Sham	EMA	432548,17	42594,6664	,000
Sham	EMA+MEL	204643,33*	42594,6664	,001
Sham	EMA+w3	217875,00*	42594,6664	,000
Sham	MEL	-24543,000	42594,6664	,997
Sham	w3	514921,00*	42594,6664	,000

Grup EMA ile Diğer Grupların Hipokampus Bölgesinin Ortalama Piramidal Nöron Sayısının Karşılaştırılması

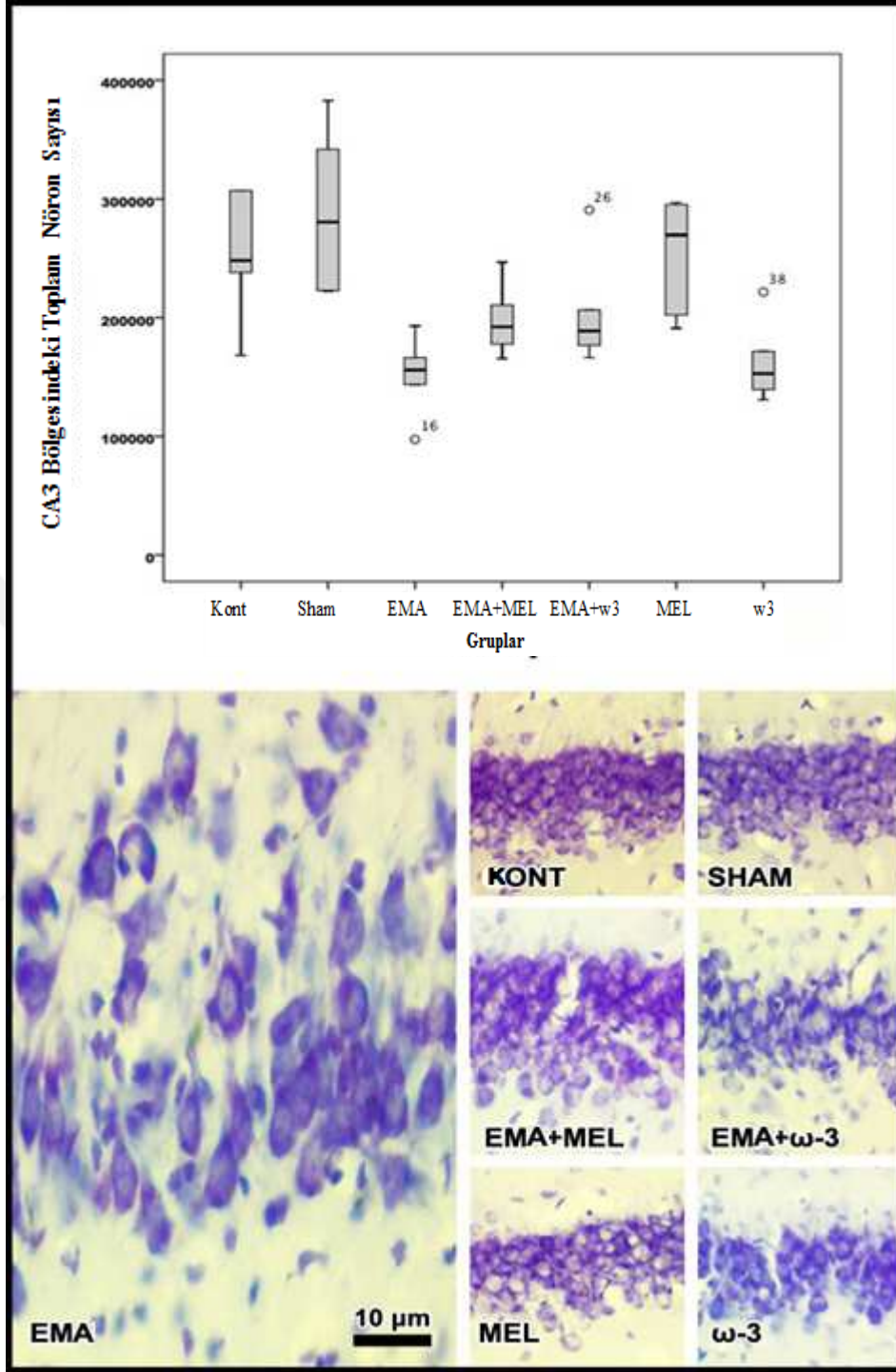
Şekil 23’de grup EMA ile diğer grupların CA1 bölgelerinin, Şekil 24’de CA2 bölgelerinin ve Şekil 25’de CA3 bölgelerinin piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır. Ayrıca Tablo 18’de de grup EMA ile diğer grupların piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır.



Şekil 23. EMA grubu CA1 bölgesi ile diğer grupların aynı bölgede karşılaştırılması. Melatoninin hipokampus CA1 bölgesinde nöroprotektif etkisi açıkça gözlenmekle birlikte omega-3'ün w3 grubunda toksik etki yaptığı düşünülebilir.



Şekil 24. EMA grubu CA2 bölgesi ile diğer grupların aynı bölgede karşılaştırılması. Melatoninin hipokampus CA2 bölgesinde nöroprotektif etkisi açıkça gözlenmektedir. Omega-3 kullanımının w-3 grubunda toksik etki yaptığı düşünülebilir.



Şekil 25. EMA grubu CA3 bölgesi ile diğer grupların aynı bölgede karşılaştırılması. Melatoninin hipokampus CA3 bölgesinde nöroprotektif etkilidir. w-3 grubunda Omega-3 kullanımının ise toksik etki yaptığı düşünülebilir.

EMA grubu ile w3 gruplarının piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. EMA ile Kont, EMA ile Sham, EMA ile EMA+MEL ve EMA ile EMA+w3 ve EMA ile MEL gruplarının ortalama piramidal nöron sayıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Grup EMA ile diğer grupların hipokampus piramidal nöron sayısının karşılaştırılması

Grup	Gruplar	Ortalama Fark	Std. Hata	p
EMA	Kont	-235915,8*	42594,6664	,000
EMA	Sham	-432548,2*	42594,6664	,000
EMA	EMA+MEL	-227904,8*	42594,6664	,000
EMA	EMA+w3	-214673,2*	42594,6664	,000
EMA	MEL	-457091,2*	42594,6664	,000
EMA	w3	82372,8333	42594,6664	,473

Grup EMA+MEL ile Diğer Grupların Hipokampus Bölgesinin Ortalama Piramidal Nöron Sayısının Karşılaştırılması

Tablo 19'da grup EMA+MEL ile diğer grupların piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır. EMA+MEL grubu ile Kont ve EMA+w3 gruplarının piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. EMA+MEL ile Sham, EMA+MEL ile EMA, EMA+MEL ile MEL ve EMA+MEL ile w3 gruplarının ortalama piramidal nöron sayıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 19. Grup EMA+MEL ile diğer grupların hipokampus piramidal nöron sayısının karşılaştırılması

Grup	Gruplar	Ortalama Fark	Std. Hata	p
EMA+MEL	Kont	-8011,0000	42594,6664	1,000
EMA+MEL	Sham	-204643,3*	42594,6664	,001
EMA+MEL	EMA	227904,83*	42594,6664	,000
EMA+MEL	EMA+w3	13231,6667	42594,6664	1,000
EMA+MEL	MEL	-229186,3*	42594,6664	,000
EMA+MEL	w3	310277,67*	42594,6664	,000

Grup EMA+w3 ile Diğer Grupların Hipokampus Bölgesinin Ortalama Piramidal Nöron Sayısının Karşılaştırılması

Tablo 20’de grup EMA+w3 ile diğer grupların piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır. EMA+w3 grubu ile Kont ve EMA+w3 ile EMA+MEL gruplarının piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. EMA+w3 ile Sham, EMA+w3 ile EMA, EMA+w3 ile MEL ve EMA+w3 ile w3 gruplarının ortalama piramidal nöron sayıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 20. Grup EMA+w3 ile diğer grupların hipokampus piramidal nöron sayısının karşılaştırılması

Grup	Gruplar	Ortalama Fark	Std. Hata	p
EMA+w3	Kont	-21242,667	42594,6664	,999
EMA+w3	Sham	-217875,0*	42594,6664	,000
EMA+w3	EMA	214673,17*	42594,6664	,000
EMA+w3	EMA+MEL	-13231,667	42594,6664	1,000
EMA+w3	MEL	-242418,0*	42594,6664	,000
EMA+w3	w3	297046,00*	42594,6664	,000

Grup MEL ile Diğer Grupların Hipokampus Bölgesinin Ortalama Piramidal Nöron Sayısının Karşılaştırılması

Tablo 21’de grup MEL ile diğer grupların piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır. MEL grubu Sham grubunun piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MEL ile Kont, MEL ile EMA, MEL ile EMA+MEL ve MEL ile w3 gruplarının ortalama piramidal nöron sayıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir.

Tablo 21. Grup MEL ile diğer grupların hipokampus piramidal nöron sayısının karşılaştırılması

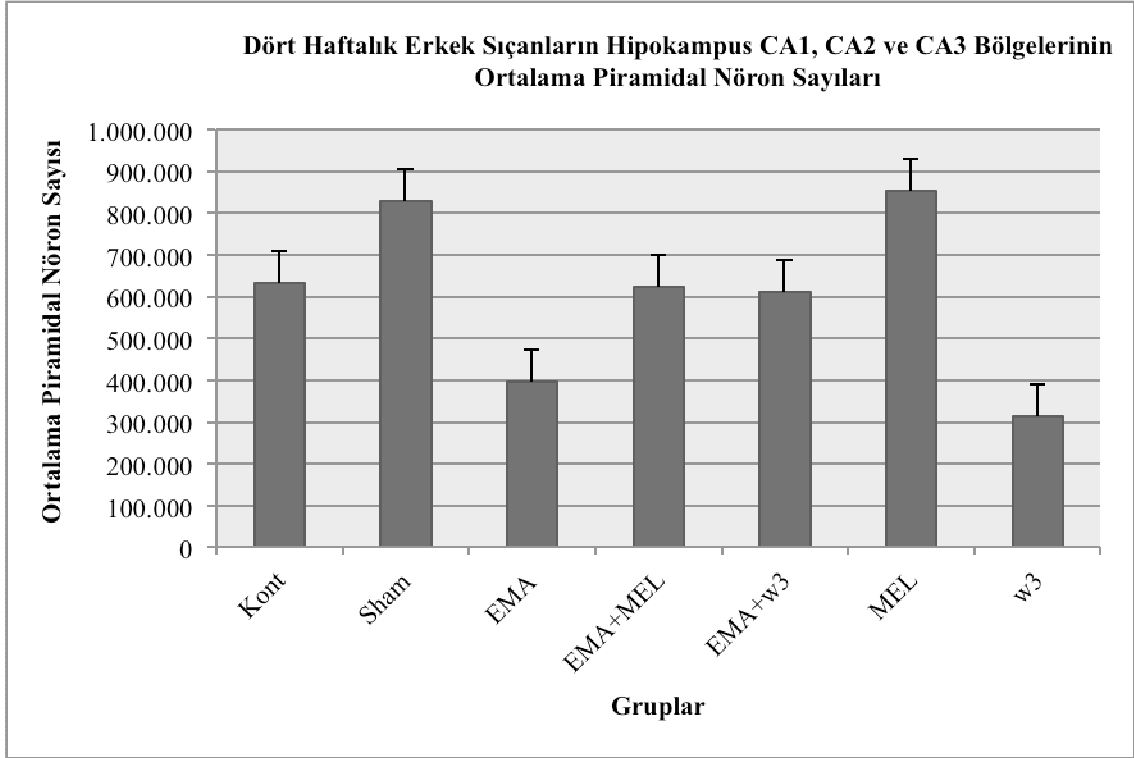
Grup	Gruplar	Ortalama Fark	Std. Hata	p
MEL	Kont	221175,33*	42594,6664	,000
MEL	Sham	24543,0000	42594,6664	,997
MEL	EMA	457091,17*	42594,6664	,000
MEL	EMA+MEL	229186,33*	42594,6664	,000
MEL	EMA+w3	242418,00*	42594,6664	,000
MEL	w3	539464,00*	42594,6664	,000

Grup w3 ile Diğer Grupların Hipokampus Bölgesinin Ortalama Piramidal Nöron Sayısının Karşılaştırılması

Tablo 22’de grup w3 ile diğer grupların piramidal nöron sayıları karşılaştırılmıştır. w3 grubu ile EMA grubunun piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. w3 ile Kont, w3 ile Sham, w3 ile EMA+MEL, w3 ile EMA+w3 ve w3 ile MEL gruplarının ortalama piramidal nöron sayıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Şekil 26’da dört haftalık erkek sıçanların hipokampuslarının CA1, CA2 ve CA3 bölgelerindeki toplam ortalama piramidal nöron sayıları gösterilmiştir.

Tablo 22. Grup w3 ile diğer grupların hipokampus piramidal nöron sayısının karşılaştırılması

Grup	Gruplar	Ortalama Fark	Std. Hata	p
w3	Kont	-318288,7*	42594,6664	,000
w3	Sham	-514921,0*	42594,6664	,000
w3	EMA	-82372,833	42594,6664	,473
w3	EMA+MEL	-310277,7*	42594,6664	,000
w3	EMA+w3	-297046,0*	42594,6664	,000
w3	MEL	539464,00*	42594,6664	,000



Şekil 26. Dört haftalık erkek sıçanların hipokampus CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin ortalama piramidal nöron sayılarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Cep telefonları çalışırken genelde kullanıcının kafa bölgesine çok yakın konumda tutulur. Bu kullanım sonucunda, cihazlardan kaynaklanan yakın alan güç yoğunlukları nedeniyle kullanıcılar bazı durumlarda zararlı seviyede EMA'ya maruz kalırlar. Bu durum birçok araştırmacıyı bu konu üzerinde çalışmaya yöneltmiştir (Sönmez ve ark., 2010). Sönmez ve ark. (2010), EMA maruziyeti sonucunda, EMA grubundaki bireylerin hipokampuslarındaki piramidal nöron sayısının diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemişlerdir. Araştırmacılar, prenatal dönemde elektromanyetik alan maruziyetinin nörogezisi baskıladığı yönünde yorum yapmışlardır. Sunulan çalışmada EMA+w3 grubunda sıçanlara diyet yemiyle verilen omega-3'ün, EMA'nın oluşturduğu olumsuz etkiye karşı sinir hücrelerini koruduğunu gözlemledik. Diğer taraftan yalnızca omega 3'un kullanıldığı w3 grubunda ise omega-3'ün sinir hücreleri üzerinde toksik etki yaptığı ileri sürülebilir. Omega 3 yalnızca kullanıldığında görülen nörotoksik etki, yalnızca melatonin kullanıldığında gözlenmemektedir. Melatoninin nöroprotektif etkisi bu çalışmada açıkça gözlenmektedir. Sham grubunda

ise; stresin nörogenezisi arttırdığı ileri sürülebilir. Yapılan bu çalışma sonuçlarına göre EMA sonrasında omega-3 ve melatonin kullanıldığında nöroprotektif etki gösterdikleri ileri sürülebilir.

Beynin bir parçası olan hipokampus uzaysal öğrenme ve belleği de içine alan bazı davranışsal ve bilişsel işlevleri kontrol etmektedir (Odacı ve ark., 2008). Dünyadaki telefonların çoğu 900 MHz frekansında çalışmaktadır. Küresel mobil iletişim (GSM) uyarınca da dünyadaki cep telefonları için en popüler standart 900 MHz'dir (Odacı ve ark., 2008). Bu nedenle bu çalışmamızda 900 MHz dalga frekansı seçilmiştir. Zararlı çevre şartları prenatal dönemde beyinde gerçekleşen nörogenezisi derinden etkilemektedir, bu noktada; bu tür koşullar aynı zamanda nörobiyolojik veya davranışsal defektleri arttırmış olabilir (Odacı ve ark., 2008). Bugüne kadar yüksek hassasiyette nöron sayımı gerçekleştirilen stereolojik teknikleriyle yapılan çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur, bu çalışmalarda sadece 900 MHz elektromanyetik alan maruziyeti sonrası meydana gelen değişiklikler değerlendirilmiştir, sunulan çalışmada ise bu unsurların yanı sıra melatonin ve omega-3'ün de etkisi araştırılmıştır.

Odacı ve ark., (2008) prenatal dönem boyunca 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan grup bireylerinin hipokampus dentate girusunda, optik parçalama metodu ile elde edilen toplam granüler nöron sayısı ile kontrol grubunun toplam granüler nöron sayısı arasında anlamlı bir fark olduğunu bulmuşlardır. 900 MHz elektromanyetik alan uygulanan gruptaki nöronal azalmanın elektromanyetik alanın dentate girus histogenezisi esnasında hasara neden olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Baş ve ark., (2009) prenatal dönemlerinde 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan dört haftalık sıçanların hipokampus CA bölgesindeki toplam piramidal nöron sayıları ile kontrol grubu dört haftalık sıçanların hipokampus CA bölgesi piramidal nöron sayıları arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır, 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan grubun toplam piramidal nöron sayısında kontrol grubuna göre belirgin bir azalmaya uğradığını belirtmişlerdir.

Sönmez ve ark., (2010) 28 gün boyunca bir saat elektromanyetik alana maruz bıraktıkları dişi sıçanların beyincik Purkinje hücre sayılarında hiçbir işlemin uygulanmadığı kontrol grubu ile sham grubu beyincik Purkinje sayılarına göre belirgin bir düşüşün maruz kalan grupta olduğunu göstermişlerdir.

Baş ve ark., (2009) kontrol, elektromanyetik alan (EMA) uygulanan ve elektromanyetik alan düzeneği uygulanıp elektromanyetik alana maruz bırakılmayan sham grubu ile yapılan çalışmalarında, 28 gün boyunca bir saat süreyle elektromanyetik alana maruz kalan EMA grubu yetişkin dişi bireylerinde hipokampus CA bölgesinde piramidal nöron sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulmuşlardır.

Nittby ve ark., (2009), GSM-900 cep telefonu radyasyonuna yedi gün boyunca maruz kalan sıçanların kan beyin bariyeri geçirgenliğinde bir artış gözlemlemişlerdir. Saygın, (2009), yapmış olduğu deneyde dört hafta boyunca haftada yedi gün ve günde 60 dakika 3,21 W/kg gücünde 2,45 GHz dalga frekansında EMA'ya maruz bırakılan ratların, serum hormon değerlerinden FSH ve LH değerlerinde bariz değişiklik gözlenmezken, testosteron değerlerinde değişiklik olduğunu ileri sürmüştür. Total testosteron seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı da belirtilmiştir.

Fare ve sıçanlarla yapılan birçok in vivo çalışmada ise EMA'nın hücre ölümlerine (apoptoza) neden olduğu düşünülmektedir (Kesari ve ark., 2011). Kesari ve ark., (2011) yaptıkları çalışma sonucunda bulgularının birçok çalışma ile örtüştüğünü ileri sürerek bu çalışmada EMA'nın sperm sayısını, hareketliliğini, canlılığını azaltarak, morfolojisine etki ederek ve sperm apoptoz artışıyla birlikte sperm kalitesini düşürerek bu durumun erkeklerde infertiliteye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Günümüzde küresel bir sorun haline gelen bu alanla ilgili çok sayıda kapsamlı çalışmanın yapılması gerekmektedir. Melatonin ve omega-3'ün etkilerinin cep telefonu frekansında EMA kullanılarak yapılan ve hipokampus CA bölgesinin piramidal nöron sayısına etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmaya bilimsel literatürde henüz rastlanmamıştır. Ancak farklı alanlarda bu maddelerin kullanıldığı bazı çalışmalar mevcuttur (Kavaklı ve ark., 2007).

Pineal bezden salgılanan melatonin, direk radikal süpürücü ve antioksidan olarak bilinir. Bununla birlikte, melatoninin yüksek lipofilik bir yapıya sahip olduğu çok iyi bilinmektedir. Hücrenin tüm komponentlerine kolayca girebilir, bu özelliği beyin dokusundaki koruyuculuğunu kısmen açıklayabilir (Kavaklı ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda çeşitli araştırmacılar; miyokard iskemi-reperfüzyon sonrası meydana gelen mortalite, aritmi ve nekroz oranını ve oksidatif değişiklikleri melatoninin anlamlı azaltabildiğini ve yine böbrekte yaptıkları çalışmalarda da melatoninin renal iskemi reperfüzyon sonucu meydana gelen patolojik ve biyokimyasal değişiklikleri

önleyebildiğini göstermişlerdir. Beyinde yapılan bir çalışmada ise melatonin iskemi reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azaltabilmiştir (Kavaklı ve ark., 2007).

Bu çalışmalarda melatoninin koruyucu etkisinin olduğu açıkça görülmektedir. Bu noktada melatoninin elektromanyetik alan uygulama sonucu oluşan hasarı azalttığı sonucuna varılabilir. Genellikle melatonin dışarıdan verilmiş ve fizyolojik melatonin salgılanması devam etmiştir.

Günümüzde popüler olan ve birçok araştırmaya konu olmuş bir diğer madde ise omega-3 yağ asitleridir. Omega-3 yağ asitleri özellikle kalp-damar sistemi üzerinde gösterdiği koruyucu etkiler nedeniyle ün kazanmıştır. İnsan beslenmesinde önemli olan omega-3 yağ asitleri şunlardır: alfa-linolenik asit (18:3, ALA), eikosapentaenoik asit (20:5, EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, DHA). Bu üç doymamış yağda, sırasıyla 18, 20 veya 22 karbonlu bir zincirde 3, 5, veya 6 çift bağ vardır. Çift bağların hepsi *cis*-biçimindedir, yani hidrojen atomları çift bağın aynı tarafındadır. EPA ve DHA iki önemli omega-3 yağ asiti olup balık yağı içinde bulunmaktadır (Bousquet ve ark., 2011). Balık yağı özellikle EPA ve DHA için önemli bir besin kaynağıdır. Yapılan araştırmalar sonucunda n-3 ÇDYA'lerinin plazma lipid düzeyi regülasyonu, insülin etkisi, kalp damar sistemi ve bağışıklık sistemi, sinir gelişimi ve görme duyusu gibi normal sağlık koşullarındaki ve kronik hastalıkların mekanizmalarında rol oynayan çeşitli fizyolojik olaylarda etkisi gösterilmiştir (Navaei, 2007). Omega-3 yağ asitlerinin bir diğer özelliği de oksidatif stres üzerindeki etkisidir. İdrarda GC-MS F' isoproston düzeyi bilinen en iyi in vivo oksidatif stres göstergesidir. Yapılan araştırmalarda EPA ve DHA' nın ayrı ayrı veya birlikte kullanımından sonra oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir. Bu etkinin olası mekanizmasının n3-ÇDYA'ların immün modülasyon etkisine ve lökosit aktivasyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (Navaei, 2007). Ayrıca Navaei, (2007) total venöz yetmezlik oluşturulmuş sıçan epigastrik ada flebinde omega-3 yağ asidinin flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi olduğunu yaptığı çalışmasıyla ortaya koymuştur.

Yapılan bu çalışma ile birlikte, EMA'ya maruziyette omega-3 kullanımı ile hücre, doku ve organlar üzerine olabilecek zararlı etkilerinin önlenmesi konusunda birçok çalışmanın yapılmasına gerek olduğu düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada stereolojik bir yöntem olan optik parçalama yöntemi kullanılmıştır. Bunun nedeni stereolojik yöntemlerin gerçekte üç boyutlu olan canlı ya da cansız yapıların, iki boyutlu düzlemdeki özelliklerinden yola çıkarak geometrik ve sayısal özellikleri hakkında bilgi edinilmesini sağlamasıdır. Çalışmada sayısal verilerini elde ettiğimiz yapı hipokampus CA1, CA2, CA3 bölgelerinin toplam piramidal nöronlarıdır. Optik parçalama yöntemi ile yaptığımız hücre sayımında, hipokampus CA1, CA2 ve CA3 alanlarındaki ortalama nöron sayıları elde edilmiştir. Çalışmada elektromanyetik alanın prenatal dönemde olan etkisi araştırılmıştır. Prenatal dönem boyunca elektromanyetik alana maruz bırakılan her bir gebe sıçandan rastgele seçilen dört haftalık iki erkek sıçan ile toplam altı bireylik gruplar oluşturulmuştur. Çalışma, EMA, EMA+MEL, EMA+w3, MEL, w3, Sham ve Kont grupları olmak üzere yedi gruptan oluşmaktadır. Sonuçlarımız, EMA grubunda 900 MHz EMA'nın anlamlı derecede nöron sayısında azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak prenatal dönem boyunca ortalama 21 gün, günde bir saat 900 MHz elektromanyetik alan maruziyeti sonucunda, hipokampusun CA bölgesinin piramidal nöron sayısında önemli derecede azalma bazı çalışmalarda gösterilmişken, bu maruziyete melatonin ve omega-3 ün etkisinin ne olduğu ilk defa bu çalışmada araştırılmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. 900 MHz elektromanyetik alana prenatal dönem boyunca (0-21 günler arası) günde bir saat olmak kaydıyla maruz bırakılan EMA grubu dört haftalık sıçanların hipokampusunun piramidal nöron sayılarında anlamlı bir azalmanın olduğu sunulan çalışma ile gösterilmiştir.

2. Bu çalışmada omega-3, hipokampusun CA1 bölgesinde nöroprotektif etki göstermiştir. Bu durum CA2 ve CA3 bölgeleri için söz konusu değildir.

3. Kont grubu ile EMA grubunun ortalama piramidal nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu noktada 900 MHz EMA dalgalarının, prenatal gelişim esnasında nörogenezisi olumsuz yönde etkilediği düşünülebilir.

4. Kont grubu ile MEL grubunun ortalama piramidal nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) ve bu durum melatoninin beyin gelişimine olumlu yönde etkisi olduğunu düşündürtebilir.

5. Kont grubu ile w-3 grubunun ortalama piramidal nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu noktada, omega-3 kullanımının, w-3 grubunda toksik etki yaptığı düşünülebilir.

6. Kont grubu ile sham grubunun ortalama piramidal nöron sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Sham grubunda elektromanyetik alan maruziyeti söz konusu değildir, ancak stresin nörogenezisi tetiklediği düşünülerek nöron sayısında artış gözlenmiştir.

7. Kont grubu ile EMA+MEL grubunun piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). EMA uygulanan ve bununla birlikte intraperitoneal (i.p) olarak 50 mg/kg/gün melatonin enjeksiyonu yapılan bu grupta melatoninin EMA maruziyetinin etkilerini azalttığı düşünülebilir. Melatoninin hipokampus CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde nöroprotektif etkisi açıkça gözlenmektedir.

8. Kont grubu ve EMA+w3 grubunun piramidal nöron sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan ve omega-3 diyet yem ile beslenen bu grupta (EMA+w3) omega-3 yağ asitlerinin elektromanyetik alan maruziyetinin etkilerini azalttığı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- Abuja PM, Liebmann P, Hayn M, Schauenstein K, Esterbauer H. Antioxidant role of melatonin in lipid peroxidation of human LDL. *FEBS Letters*. 1997;413:289-293.
- Akça SG. Sepsisli hastalarda omega-3 yağ asidi ile desteklenmiş total parenteral beslenmenin biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelere etkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Yüksek Lisans Tezi, 2008.
- Aksoy H. Elektromanyetik alanların insan lenfosit kültürü ve bazı bitkiler üzerine genetik etkileri. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2006.
- Altun A, Vardar A, Altun BU. Melatonin ve kardiyovasküler sistem. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2001;1:283-288.
- Ammari M, Brillaud E, Gamez C, Lecomte A, Sakly M, Abdelmelek H, Seze R. Effect of a chronic GSM 900 MHz exposure on glia in the rat brain. *Biomed Pharmacother*. 2008;62:273-281.
- Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1757:573-589.
- Aral BS. 900 MHz ve 1800 MHz radyo frekans radyasyonunun kan beyin bariyerine etkisi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2008.
- Aslan A. Elektromanyetik alanın kırık iyileşmesine etkisi: Ratlarda deneysel çalışma. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Uzmanlık Tezi, 2008.
- Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, Deacon RMJ, Yee BK, Bast T, Zhang WN, Pothuizen HHJ, Feldon J. Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28:273-283.
- Bas O, Odaci E, Kaplan S, Acer N, Uçok K, Colakoglu S. 900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Res*. 2009;1265:178-185.
- Bas O, Odaci E, Mollaoglu H, Uçok K, Kaplan S. Chronic prenatal exposure to the 900 megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. *Tox Ind Health*. 2009;25:377-384.
- Baydas G, Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Demchenko HM, Reiter RJ. A novel role for melatonin: Regulation of the expression of cell adhesion molecules in the rat hippocampus and cortex. *Neurosci Lett*. 2002;326:109-112.
- Bektaşlı M. Beyin ve kafa tabanı ışınlamalarında radyasyona toleransı düşük olan hipokampusün aldığı dozların araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı Tıbbi Radyofizik Programı, Yüksek Lisans Tezi, 2008.

- Berman E, Carter HB, House D. Tests of mutagenesis and reproduction in male rats exposed to 2,450-MHz (CW) microwaves. *Bioelectromagnetics*. 1980;1:65-76.
- Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochem Pharmacol*. 1998;56:1265-1272.
- Block RC, Harris WS, Reid KJ, Sands SA, Spertus JA. EPA and DHA in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. *Atherosclerosis*. 2008;197:821-828.
- Bold A, Toros H, Şen O. Manyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkisi, III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, 19-21 Mart, İstanbul Teknik Üniversitesi, Bildiri Kitabı, İstanbul. 2003;65.
- Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*. 2010;278:55-67.
- Bousquet M, Calon F, Cicchetti F. Impact of omega-3 fatty acids in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*. 2011;10:453-463.
- Brezezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336:186-195.
- Brillaud E, Piotrowski A, Seze R. Effect of an acute 900MHz GSM exposure on glia in the rat brain: A time-dependent study. *Toxicology*. 2007;238:23-33.
- Calon F, Cole C. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: Evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;77:287-293.
- Canpolat S, Sandal S, Yilmaz B, Yasar A, Kutlu S, Baydas G, Kelestimur H. Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat. *Eur J Pharmacol*. 2001;428:145-148.
- Carneiro RCG, Reiter RJ. Melatonin protects against lipid peroxidation induced by α -aminolevulinic acid in rat cerebellum, cortex and hippocampus. *Neuroscience*. 1998;82:293-299.
- Church MW, Jen KLC, Dowhan LM, Adams BR, Hotra JW. Excess and deficient omega-3 fatty acid during pregnancy and lactation cause impaired neural transmission in rat pups. *Neurotoxicol Teratol*. 2008;30:107-117.
- Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81:213-221.
- Crasson M. 50-60 Hz electric and magnetic field effects on cognitive function in humans: a review. *Radiat Prot Dosimetry*. 2003;106:333-340.
- Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia / reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*. 2001;426:1-10.

- Çolak C. Elektromanyetik dalgaların *Bacillus cereus* izolatları üzerine etkisinin incelenmesi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Yüksek Lisans Tezi, 2008.
- Dasdag S, Akdag MZ, Aksen F, Bashan M. Does 900 MHz GSM mobile phone exposure affect rat brain? *Electromagn Biol Med.* 2004;23:201-214.
- Dasdag S, Ketani MA, Akdag Z, Ersay AR, Sari I, Demirtas OC, Celik MS. Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. *Urol Res.* 1999;27:219-223.
- Dasdag S, Ketani MA, Akdag ZA, Ersay R, Sari I, Demirtas OEC, Celik MS. Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. *Urol Res.* 1999;27:219-223.
- DeFilippis AP, Sperling LS, Understanding omega-3's. *Am Heart J.* 2006;151:564-570.
- Demir Ş. Etanolün hipokampus ve serebellum hücrelerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Uzmanlık Tezi, 1999.
- Djeridane Y, Charbuy H, Touitou Y. Old rats are more sensitive to photoperiodic changes. A study on pineal melatonin. *Exp Gerontol.* 2005;40:403-408.
- Doğan A. Sirkadiyen ritmin izofluran uygulanan yenidoğan ratlarda nörotoksisite üzerine etkisinin araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Uzmanlık Tezi, 2008.
- Dokuyan T. Farelerde omega-3 yağ asiti ve zeytinyağı katkılarının lipid metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı, Konya, Yüksek Lisans Tezi, 2007.
- Eliyahu I, Luria R, Hareuveny R, Margaliot M, Meiran N, Shani G. Effects of radiofrequency radiation emitted by cellular telephones on the cognitive functions of humans. *Bioelectromagnetics.* 2006;27:119-126.
- Elmas O. 50 Hz elektromanyetik alan maruziyetinin kalp üzerine anlık etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Uzmanlık Tezi, 2007.
- El-Shenawy SM, Abdel-Salam OME, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol Res.* 2002;46:235-243.
- Ergin K, Başaloğlu HK. Kronik melatonin enjeksiyonunun renin granülleri üzerindeki histolojik etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg.* 2008;15:25-28.
- Ermol C. 900 ve 1800 MHz model telefonların oluşturduğu elektromanyetik alanın tendon iyileşmesine etkisi: Ratlarda deneysel çalışma. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Uzmanlık Tezi, 2008.

- Ferrari D, Cysneiros RM, Scorza CA, Arida RM, Cavalheiro EA, de Almeida ACG, Scorza FA. Neuroprotective activity of omega-3 fatty acids against epilepsy-induced hippocampal damage: Quantification with immunohistochemical for calcium-binding proteins. *Epilepsy Behav.* 2008;13:36-42.
- Forgacs Z, Somosy Z, Kubinyi G, Bakos J, Hudak A, Surjan A, Thuroczy G. Effect of whole-body 1800MHz GSM-like microwave exposure on testicular steroidogenesis and histology in mice. *Reprod Toxicol*, 2006;22:111-117.
- Frey AH. Headaches from cellular telephones: are they real and what are the implications? *Environ Health Perspect.* 1998;106:101-103.
- Fritze K, Wiessner C, Kuster N, Sommer C, Gass P, Hermann DM, Kiessling M, Hossmann KA. Effect of global system for mobile communication microwave exposure on the genomic response of the rat brain. *Neuroscience.* 1997;81:627-639.
- Gadoth N. On fish oil and omega-3 supplementation in children: The role of such supplementation on attention and cognitive dysfunction. *Brain Dev.* 2008;30:309-312.
- Gokcimen A, Rağbetli MÇ, Baş O, Tunc AT, Aslan H, Yazici C, Kaplan S. Effect of prenatal exposure to an anti-inflammatory drug on neuron number in cornu ammonis and dentate gyrus of the rat hippocampus: A stereological study. *Brain Res.* 2007;1127:185-192.
- Grassi C, D'Ascenzo M, Torsello A, Martinotti G, Wolf F, Cittadini A, Azzena GB. Effects of 50 Hz electromagnetic fields on voltage-gated Ca²⁺ channels and their role in modulation of neuroendocrine cell proliferation and death. *Cell Calcium.* 2004;35:307-315.
- Grigor'ev IuG. The electromagnetic fields of cellular phones and the health of children and of teenagers (the situation requiring to take an urgent measure). *Radiats Biol Radioecol.* 2005;45:442-450.
- Güler G, Türközer Z, Tomruk A, Seyhan N. The protective effects of N-acetyl-L-cysteine and Epigallocatechin-3-gallate on electric field-induced hepatic oxidative stress. *Int J Radiat.* 2008;84:669-680.
- Güney S, Cumaoğlu A, Öztürk G, Akbulut KG, Karasu Ç. Comparison of melatonin effect on oxidant status and antioxidant capacity in liver and heart of young and aged rats. *International Journal of Gerontology.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijge.2012.11.010>.
- Harmancı K. Hipokampal lezyonların preoperatif ve postoperatif mr görüntülerinin karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilimdalı, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 2006.

- Harris K, Fleming J, Kris-Etherton P. Challenges in estimating omega-3 fatty acid content of seafood from US nutrient databases: A salmon case study. *J Food Compost Anal.* doi:10.1016/j.jfca.2011.03.019.
- İşgen A. Civcivlerde değişik sürelerle uygulanan iskeminin hipokampusun hacmi, toplam nöron sayısı ve öğrenme davranışı üzerine olan etkisinin stereolojik metotlarla araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Uzmanlık Tezi, 2009.
- Kaplan S. 4 ve 20 haftalık erkek ve dişi sıçanların hipokampusunda nöronal asimetri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, 1990, Samsun.
- Kaplan S. Odacı E. Baş O. Sönmez OF. Elektromanyetik alanın canlı organizma ve insan üzerindeki etkisi. Samsun sempozyumu, 2011.
- Kara A, Akman S, Ozkanlar S, Tozoglu U, Kalkan Y, Canakci CF, Tozoglu S. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radic Biol Med.* 2013;55:21-26.
- Karbownik M, Reiter RJ, Cabrera J, Garcia JJ. Comparison of the protective effect of melatonin with other antioxidants in the hamster kidney model of estradiol-induced DNA damage. *Mutat Res.* 2001;474:87-92.
- Kavaklı A, Acet A, Parlakpınar H, Akpolat N, Şahna E. Ratlarda beyin iskemi-reperfüzyonu sonucu oluşan morfolojik değişikliklere melatonin ve pinealektomi'nin etkisi. *FÜ Sağ Bil Derg.* 2007;21:63-66.
- Kayabaşoğlu G. Cep telefonlarından kaynaklanan elektromanyetik alanın işitme üzerindeki etkilerinin incelenmesi (Deneysel Çalışma). Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 2009.
- Kempermann G. Adult Neurogenesis, Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain. Oxford University Press. 2006; 172-173.
- Kesari KK, Behari J, Kumar S. Mutagenic response of 2.45 GHz radiation exposure on rat brain. *Int J Radiat Biol.* 2010;86:334-343.
- Kesari KK, Kumar S, Behari J. Effects of radiofrequency electromagnetic wave exposure from cellular phones on there productive pattern in male Wistar rats. *Appl Biochem Biotechnol.* 2011;164:546-559.
- Koivisto M, Krause CM, Revonsuo A, Laine M, Hamalainen H. The effects of electromagnetic field emitted by GSM phones on working memory. *Neuro Report.* 2000;11:1641-1643.
- Koşalay İ. Enerji iletim hatlarının meydana getirdiği elektromanyetik alanlar ve değerlendirmeler. VII. Ulusal Temiz Enerji Sempozyumu, İstanbul. 2008;101-109.

- Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81:99-104.
- Kurtuluş A. Sıçanlarda elektrik akımına bağlı hipokampal hasarın stereolojik yöntemlerle değerlendirilmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Uzmanlık Tezi, 2005.
- Lai H, Singh NP. Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*. 1997;18:446-454.
- Letchipía-Vallejo G, González-Burgos I, Cervantes M. Neuroprotective effect of melatonin on brain damage induced by acute global cerebral ischemia in cats. *Arch Med Res*. 2001;32:186-192.
- Letelier ME, Jara-Sandovala J, Molina-Berriosa A, Faúndez M, Aracena-Parksa P, Aguilera F. Melatonin protects the cytochrome P450 system through a novel antioxidant mechanism. *Chem Biol Interact*. 2010;185:208-214.
- Loughran SP, Wood AW, Barton JM, Croft RJ, Thompson B, Stough C. The effect of electromagnetic fields emitted by mobile phones on human sleep. *Neuro Report*. 2005;16:1973-1976.
- Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:177-195.
- Maes A, Verschaeve L, Arroyo A, De Wagter C, Vercruyssen L. In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics*. 1993;14:495-501.
- Mahaffey KR, Clickner RP, Jeffries RA. Methylmercury and omega-3 fatty acids: Co-occurrence of dietary sources with emphasis on fish and shellfish. *Environ Res*. 2008;107:20-29.
- Maldonado MD, Mora-Santos M, Naji L, Carrascosa-Salmoral MP, Naranjo MC, Calvo JR. Evidence of melatonin synthesis and release by mast cells. Possible modulatory role on inflammation. *Pharmacol Res*. 2010;62:282-287.
- Manda K, Reiter RJ. Melatonin maintains adult hippocampal neurogenesis and cognitive functions after irradiation. *Prog Neurobiol*. 2010;90:60-68.
- Manikonda PK, 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. *Neurosci Lett*. 2007;413:145-149.
- Maskey D, Kim M, Aryal B, Pradhan J, Choi IY, Park KS, Son T, Hong SY, Kim SB, Kim HG, Kim MJ. Effect of 835 MHz radiofrequency radiation exposure on calcium binding proteins in the hippocampus of the mouse brain. *Brain Res*. 2010b;1313:232-241.

- Maskey D, Pradhan J, Aryal B, Lee CM, Choi IY, Park KS, Kim SB, Kim HG, Kim MJ. Chronic 835-MHz radiofrequency exposure to mice hippocampus alters the distribution of calbindin and GFAP immunoreactivity. *Brain Res.* 2010a;1346:237-246.
- Mausset AL, 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.
- Mausset-Bonnefont AL, Hirbec H, Bonnefont X, Privat A, Vignon J, Seze R. Acute exposure to GSM 900-MHz electromagnetic fields induces glial reactivity and biochemical modifications in the rat brain. *Neurobiol Dis.* 2004;17:445-454.
- Mazza M, Pomponi M, Janiri L, Bria P, Mazza S. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: An overview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:12-26.
- McQuiston AR. Mu opioid receptor activation normalizes temporo-ammonic pathway driven inhibition in hippocampal CA1. *Neuropharmacology.* 2011;60:472-479.
- Medeiros DM, Hampton M, Kurtzer K, Parelman M, Al-Tamimi E, Drouillard JS. Feeding enriched omega-3 fatty acid beef to rats increases omega-3 fatty acid content of heart and liver membranes and decreases serum vascular cell adhesion molecule-1 and cholesterol levels. *Nutrition Research.* 2007;27:295-299.
- Meki AR, Hussein AA. Melatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney. *Comp Biochem Physiol Part C.* 2001;130:305-313.
- Mogulkoc R, Baltaci AK, Oztekin E, Aydin L, Sivrikaya A. Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism. *Life Sci.* 2006;79:311-315.
- Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2005;12:52-56.
- Moreira JD, Knorr L, Thomazi AP, Simão F, Battú C, Osés CP, Gottfried C, Wofchuk S, Salbego C, Diogo O, Souza DO, Perry MLS, Vinadé L. Dietary omega-3 fatty acids attenuate cellular damage after a hippocampal ischemic insult in adult rats. *J Nutr Biochem.* 2010;21:351-356.
- Morelli A, Ravera S, Panfoli I, Pepe IM. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on membrane-associated enzymes. *Arch Biochem Biophys.* 2005;441:191-198.
- Navaei A. omega-3 yağ asidi'nin total venöz yetmezlik oluşturulmuş ada fleplerde yaşayabilirlik üzerine etkisinin araştırılması (deneysel çalışma). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, 2007, Ankara.

- Nittby H, Brun A, Eberhardt A, Malmgren L, Persson BRR, Leif G, Salford LG. Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology*. 2009;16:103-112.
- Odaci E, Bas O, Kaplan S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. *Brain Res*. 2008;1238:224-229.
- Oktem F, Ozguner F, Mollaoglu H, Koyu A, Uz E. Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: Protection by melatonin. *Arch Med Res*. 2005;36:350-355.
- Ozyurt B, Sarsilmaz M, Akpolat N, Ozyurt H, Akyol O, Herken H, Kus I. The protective effects of omega-3 fatty acids against MK-801-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rat. *Neurochem Int*. 2007;50:196-202.
- Önem Y. Diabetik ratlarda glomerül fonksiyon bozukluklarının D- α -Tokoferol ve omega-3 ile önlenmesi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 1999, 31.
- Özdemir Ö. Melatonin ve L-Karnitinin radyasyon nefropatisine etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Samsun, 2010.
- Özgüner F, Mollaoğlu H. Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006;13:38-41.
- Özgüner MF, Genç O, Altınbaş A, Doğan A, Şahin Ü, Koyu A. Pasif sigara içiciliğinin solunum fonksiyonlarına ve melatonin düzeyleri üzerine etkisi. S.D.Ü. Tıp Fak Derg. 1998;5:149-152.
- Pakbaş İ. Cep telefonlarından yayılan 900 Mhz elektromanyetik alanın rat immün sistemi üzerine etkilerinin araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Uzmanlık Tezi, 2008.
- Panagopoulos DJ, Chavdoula ED, Nezis IP, Margaritis LH. Cell death induced by GSM 900-MHz and DCS 1800-MHz mobile telephony radiation. *Mutat Res*. 2007;626:69-78.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, Cardinali DP. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. 2008;85:335-353.
- Paredes SD, Reiter RJ. Melatonin: Helping cells cope with oxidative disaster. *Cell Membranes and Free Radical Research*. 2010;2:99-111.
- Patat S, Akça H, Kaleli S, Karakoyun İ, Koçak A, Gültekin F. Klorprifos-etil'in HEPG2 hücre dizilerinde hücre canlılığına etkisi ve melatoninin koruyucu etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;10:39-43.

- Petorak İ. Medikal Embriyoloji, Özel Histoloji, 1. Baskı, İstanbul, Osman Aykaç Matbaası. 1984;252-253.
- Petorak İ. Medikal Embriyoloji. 1. Baskı, İstanbul, Osman Aykaç Matbaası. 1984; 235-236.
- Psota TL, Gebauer SK, Kris-Etherton P. Dietary Omega-3 Fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2006;98:3-18.
- Reiter RJ, Korkmaz A, Ma S, Rosales-Corral S, Tan DX. Melatonin protection from chronic, low-level ionizing radiation. *Mutat Res.* 2012;751:7-14.
- Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept.* 2000;9:160-171.
- Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol.* 1998;56:359-384.
- Repacholi MH. Health risks from the use of mobile phones. *Toxicol Lett.* 2001;120:323-331.
- Robinson JG, Pendleton AR, Monson KO, Murray BK, O'Neill KL. Decreased DNA repair rates and projection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics.* 2002;23:106-112.
- Robinson JG, Pendleton AR, Monson KO, Murray BK, O'Neill KL. Decreased DNA repair rates and projection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics.* 2002;23:106-112.
- Rodier PM. Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implications. *Dev Med Child Neurol.* 1980;22:525-545.
- Rodriguez-Naranjo MI, Moya ML, Cantos-Villar E, Garcia-Parrilla C. Comparative evaluation of the antioxidant activity of melatonin and related indoles. *J Food Compost Anal.* 2012;28:16-22.
- Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji, 7. Baskı, Palme Yayınları. 1996;381.
- Salford LG, Brun A, Eberhardt JL, Persson BRR. Permeability of the blood-brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 16, 50 and 200 Hz. *Bioelectroch Bioener.* 1993;30:293-301.
- Salford LG, Brun AE, Eberhardt JL, Malmgren L, Persson BRR. Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environl Health Perspect.* 2003;111:881-883.
- Salie R, Harper I, Cillie C, Genade S, Huisamen B, Moolman J, Lochner A. Melatonin Protects Against Ischaemic-reperfusion Myocardial Damage. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:343-357.

- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:87-138.
- Saygın M. 2450 mhz dalga frekanslı elektromanyetik alanın sıçanların testislerinde oluşturduğu fizyopatolojik ve yapısal değişikliklerin araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2009, Isparta.
- Seçkin E. GSM radyofrekans kaynaklarından yayılan elektromanyetik alanın koklea üzerine etkisinin distorsiyon ürünü otoaküstük emisyon ile değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Uzmanlık Tezi, 2010.
- Semerci M. Telekomünikasyon cihazlarından kaynaklı elektromanyetik alan şiddeti ölçüm yöntemleri: Samsun il merkezi saha çalışması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Yüksek Lisans Tezi, 2011.
- Seyhan N, Guler G, Canseven A, Sirav B, Ozgur E, Tuysuz MZ. Investigation on blood-brain barrier permeability and collagen synthesis under radiofrequency radiation exposure and SAR simulations of adult and child head. *Eur J Oncol Library.* 2010;5:319-332.
- Sirav B, Seyhan N. Blood-brain barrier disruption by continuous-wave radio frequency radiation. *Electromagn Biol Med.* 2009;28:215-222.
- 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.
- Soysal Y, Şahin Fİ, Menevşe S. İnsan lenfosit hücre kültüründe melatonin ve β -karotenin mitomisin C ile indüklenmiş kardeş kromatid değişimi sıklığı üzerine in vitro etkileri. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2008;15:23-29.
- Stough C, Downey L, Silber B, Lloyd J, Kure C, Wesnes K, Camfield D. The effects of 90-day supplementation with the Omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging.* doi:10.1016/j.neurobiolaging. 2011.03.019.
- Subramanian P, Mirunalini S, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Melatonin treatment improves the antioxidant status and decreases lipid content in brain and liver of rats. *Eur J Pharmacol.* 2007;571:116-119.
- Susan s. Gray's anatomy, the anatomical basis of clinical practice, expert consult - online and print. 40th Edition. 2009; 349-352.
- Şahin Ü, Bircan HA, Çömlekçi S, Özgüner MF, Akkaya A. Melatonin protects the formation of lipid peroxidation induced by 27.17 mhz radiofrequency radiation in rat lung cells and erythrocytes. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004;11:14-17.
- Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Ecza Derg.* 2010;14;112-120.

- Tomruk A, Guler G, Dincel AS. The Influence of 1800 MHz GSM-like signals on hepatic oxidative DNA and lipid damage in nonpregnant, pregnant, and newly born rabbits. *Cell Biochem Biophys*. 2010;56:39-47.
- Üstüner D. Chromosome fractures and micronucleus–apoptosis connection. *Tünav Bilim Dergisi*. 2011;4:64-69.
- Vago DR, Kesner RP. Disruption of the direct perforant path input to the CA1 subregion of the dorsal hippocampus interferes with spatial working memory and novelty detection. *Behav Brain Res*. 2008;189:273-283.
- Vecchio GD, Giuliani A, Fernandez M, Mesirca P, Bersani F, Pinto R, Ardoino L, Lovisolo GA, Giardino L, Calza L. Continuous exposure to 900MHz GSM-modulated EMF alters morphological maturation of neural cells. *Neurosci Lett*, 2009;455:173-177.
- Venkataraman P, Krishnamoorthy G, Vengatesh G, Srinivasan N, Aruldas MM, Arunakaran J. Protective role of melatonin on PCB (Aroclor 1254) induced oxidative stress and changes in acetylcholine esterase and membrane bound ATPases in cerebellum, cerebral cortex and hippocampus of adult rat brain. *Int J Devl Neuroscience*. 2008;26:585-591.
- Wagner P, Roschke J, Mann K, Hiller W, Frank C. Human sleep under the influence of pulsed radiofrequency electromagnetic fields: a polysomnographic study using standardized conditions. *Bioelectromagnetics*. 1998;19:199-202.
- 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.
- Yağmur F, Bozbıyık A, Hancı İH. Elektromanyetik dalgaların insan biyokimyası üzerine etkileri. *Sted*. 2003;12:296-297.
- Yılmaz H. Kablosuz yerel alan ağlarından kaynaklanan elektromanyetik alanın işitme üzerine etkilerinin araştırılması (deneysel çalışma). *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun boğaz Kliniği, İstanbul, Uzmanlık Tezi*, 2007.
- Yılmaz HR, Ates B, Yüksel E, Yılmaz İ, Iraz M. Melatonin regulation of some important metabolic enzymes during intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Cell Memb Free Radic Res*. 2008;1:70-72.
- Yükseksöylemez M. Radyofrekanslı elektromanyetik alanların insan dokularına etkileri üzerine bir inceleme. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Yüksek Lisans Tezi*, 2005.
- Zararsız İ, Kuş İ, Yılmaz HR, Köse E, Sarsılmaz M. Deneysel formaldehit toksisitesi sonucu hipokampusta oluşan doku hasarına karşı omega-3 yağ asitlerinin antioksidan etkileri. *FÜ Sağ Bil Derg*. 2008;22:59-64.

Zhao R, Zhang S, Xu Z, Ju L, Lu D, Yao G. Studying gene expression profile of rat neuron exposed to 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields with cDNA microassay. *Toxicology*. 2007;235:167-175.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Gülüna ERDEM KOÇ

Doğum Yeri: Çatalca-İstanbul

Doğum Tarihi: 26.03.1985

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Sefaköy Süper Lisesi 1999-2003

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü 2004-2008

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans 2008-2009

- Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

E-posta: gulunarerdem@hotmail.com

