



**T.C.**

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PULSLU ELEKTROMANYETİK ALANIN KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE  
ANALJEZİYE ETKİSİNİN NMDA RESEPTÖR YOLAĞI ÜZERİNDEN  
İNCELENMESİ**

**MURAT KORKMAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI**

**SIVAS-2022**

**T.C.**  
**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PULSLU ELEKTROMANYETİK ALANIN KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE**  
**ANALJEZİYE ETKİSİNİN NMDA RESEPTÖR YOLAĞI ÜZERİNDEN**  
**İNCELENMESİ**

**MURAT KORKMAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SİNİRBİLİM**


**ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. AYŞE DEMİRKAZIK**

**SİVAS-2022**

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.



Bu alışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (CÜBAP Proje No: T-898).

# ÖZET

## PULSLU ELEKTROMANYETİK ALANIN KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE ANALJEZİYE ETKİSİNİN NMDA RESEPTÖR YOLAĞI ÜZERİNDEN İNCELENMESİ

Murat KORKMAZ

Yüksek Lisans Tezi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sinirbilim Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ayşe DEMİRKAZIK

2022, 78 sayfa

N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri öğrenme ve bellek süreçlerinin moleküler mekanizması olduğu kabul edilen Long Term Potentiation (LTP) fenomeninin erken fazında önemli bir yer tutar. LTP'nin indüklenebilmesi için NMDA reseptörünün aktivasyonu gereklidir. Kognitif fonksiyonların yanı sıra NMDA reseptörleri ağrı algısında da rol oynamaktadır. Yer kürenin sahip olduğu doğal elektromanyetik alanın üzerine teknolojinin de gelişmesiyle yapay elektromanyetik alanlar inşa edilmiştir. Güncel nörobilim araştırmaları, çok düşük frekanslı pulslu elektromanyetik alan (ÇDF-PEMA) maruziyetinin kognitif fonksiyonlar ve analjezi üzerine etkisini ortaya koymuştur. Bu araştırma ÇDF-PEMA maruziyetinin kognitif fonksiyonlar ve analjezi üzerine etkisini N-metil-D-aspartik asit reseptör (NMDAR) yolağı üzerinden değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada 42 Wistar Albino rat ile 6 grup oluşturulmuştur. Çok düşük frekanslı pulslu elektromanyetik alan maruziyeti 5 mT olarak günde 165 dk süreyle 15 gün uygulanmıştır. NMDAR agonisti olan NMDA (15 mg/kg; i.p.) ile NMDAR antagonisti olan MK-801 (0.1 mg/kg; i.p.) 15 gün süreyle iki günde bir olacak şekilde enjekte edilmiştir. Bütün gruplara kognitif fonksiyon ve ağrı testleri uygulanmıştır. Hipokampus

ve prefrontal korteks NMDAR konsantrasyonunun ölçümü için ELISA yöntemiyle biyokimyasal olarak incelenmiştir.

Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre, ÇDF-PEMA'nın NMDA reseptörü üzerinden uzaysal öğrenme ve bellek performansını ölçen Morris Su Labirenti (MWM) test grupları arasında ilk ölçüme göre son ölçüm alanda geçirilen süre yüzdelerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Pasif sakınma, açık alan ve yükseltilmiş T labirent testinin sonuçlarında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Tüm grup ve bütün günler incelendiğinde tail flick testinde 7.gün ( $p<0.05$ ), hot plate testinde 11.gün ( $p<0.05$ ) analjezinin en uzun süre gerçekleştiği günlerdir.

Sonuç olarak, ÇDF-PEMA, NMDA reseptörü üzerinden uzaysal bellek performansına etki göstermemiş ancak epizodik bellek, anksiyete benzeri davranışlar ve analjezi üzerine etki göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik alan (ÇDF-EMA), bellek, öğrenme, stres, analjezi, ağrı algısı.

# **ABSTRACT**

## **INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PULSED ELECTROMAGNETIC FIELD ON COGNITIVE FUNCTIONS AND ANALGESIA VIA NMDA**

### **RECEPTOR PATHWAY**

Murat KORKMAZ

Master of Science Thesis

Health Sciences Institute

Department of Neuroscience

Supervisor: Prof. Dr. Ayşe DEMIRKAZIK,

2022, 78 pages

N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors occupy an important place in the early phase of the Long Term Potency (LTP) phenomenon, which is considered to be the molecular mechanism of learning and memory processes. Activation of the NMDA receptor is required for the induction of LTP. In addition to cognitive functions, NMDA receptors also play a role in pain perception. Artificial electromagnetic fields have been built on the natural electromagnetic field of the earth with the development of technology. Recent neuroscience studies have revealed the effect of very low frequency pulsed electromagnetic field (CDF-PEMA) exposure on cognitive functions and analgesia. This study was conducted to evaluate the effect of CDF-PEMA exposure on cognitive functions and analgesia via the N-methyl-D-aspartic acid receptor (NMDAR) pathway.

In the study, 6 groups were formed with 42 Wistar Albino rats. Extreme low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) exposure was applied at 5 mT for 165 minutes per day for 15 days. The NMDAR agonist NMDA (15 mg/kg; i.p.) and the NMDAR antagonist MK-801 (0.1 mg/kg; i.p.) were injected every other day for 15 days. Cognitive function and pain tests were applied to all groups. The hippocampus and prefrontal cortex were

biochemically examined by ELISA for measurement of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor concentration.

According to the results obtained from the study, the change in the percentages of time spent in the last measurement area compared to the first measurement among the morris water maze (MWM) test groups, which measures the spatial learning and memory performance of ELF-PEMF through the NMDA receptor, does not show a statistically significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ). There was a significant difference in the results of passive avoidance, open field and elevated T maze test ( $p < 0.05$ ). When the whole group and all days were examined, the 7th day ( $p < 0.05$ ) in the tail flick test and the 11th day ( $p < 0.05$ ) in the hot plate test were the days when analgesia was the longest.

As a result, ELF-PEMF did not affect spatial memory performance through the NMDA receptor, but it did have an effect on episodic memory, anxiety-like behaviors and analgesia.

**Key words:** Extreme Low Frequency Pulsed Electromagnetic Field (ELF-PEMF), Learn, Memory, Stress, Analgesia, Pain Perception

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
KISALTMALAR/SİMGELER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. KOGNİTİF SİNİRBİLİMİN BAŞLICA AMACI ZİHİNSEL EYLEMLERİN SİNİRSEL TEMSİLLERİNİ ÇALIŞMAKTIR .....	4
2.2. ELEKTROMANYETİK ALAN VE BİYOLOJİK ETKİLERİ.....	5
2.3. KOGNİTİF FONKSİYONLAR.....	9
2.3.1. ÖĞRENME.....	9
2.3.2. BELLEK .....	10
2.4. HİPOKAMPÜS .....	15
2.5. AĞRI .....	18
2.5.1. AĞRI TÜRLERİ .....	19
2.5.2. AĞRININ NÖROFİZYYOLOJİSİ .....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
3.1. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI .....	24
3.2. PULSLU ELEKTROMANYETİK ALAN MARUZİYETİ .....	25
3.3. KOGNİTİF FONKSİYON TESTLERİ .....	26
3.3.1. Pasif Sakınma Testi.....	26
3.3.2 Morris Su Labirent Testi.....	27
3.3.3 Açık Alan Testi .....	28
3.4. AĞRI TESTLERİ .....	29
3.4.1 Hot Plate.....	29
3.4.2. Tail Flick Testi.....	30
3.5. CERRAHİ İŞLEMLER.....	31
3.6. ELISA.....	31
3.7. DENEY PROTOKOLÜ .....	33
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34

<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>35</b>
4.1. Pulslu Elektromanyetik Alan ve Morris Su Labirenti Test Parametreleri.....	35
4.2. Pulslu Elektromanyetik Alan ve Pasif Sakınma Test parametreleri.....	42
4.3. Pulslu Elektromanyetik Alan ve Yükseltilmiş T Labirent Test Parametreleri .....	44
4.4. Pulslu Elektromanyetik Alan ve Açık Alan Test parametreleri .....	47
4.5 Pulslu Elektromanyetik Alan ve Ağrı Test parametreleri.....	49
4.6 Pulslu Elektromanyetik Alan ve NMDA reseptör konsantrasyonu.....	53
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>55</b>
5.1 Pulslu Elektromanyetik Alan ve Kognitif Fonksiyon Test Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	56
5.1.1 Mekansal Bellek ve Öğrenmenin Elektromanyetik Alan maruziyeti etkisinin MWM test ile değerlendirilmesi.....	56
5.1.2. Çağrısimsal (Epizodik) Bellek ve Öğrenmenin Elektromanyetik Alan maruziyeti etkisinin Pasif Sakınma Testi ile Değerlendirilmesi.....	58
5.1.3. Anksiyetenin Elektromanyetik Alan Maruziyetinin ve Yükseltilmiş T Labirent Testi ile değerlendirilmesi.....	60
5.1.4. PEMA'nın NMDA Reseptörü Üzerinden Lokomotor Aktivite ve Anksiyeteye Etkisinin Açık Alan Test parametreleri ile Değerlendirilmesi .....	61
5.2. PEMA'nın NMDA Reseptörü Üzerinden Analjeziye Etkisi.....	62
5.3. PEMA maruziyeti sonucunda NMDA Reseptörünün Prefrontal Korteks ve Hipokampüste bulunma miktarı.....	63
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>65</b>
<b>KAYNAKÇA</b> .....	<b>67</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Cep telefonu radyasyonuna karşı beyin hücrelerinde meydana gelen varsayımsal akış. ....	6
Şekil 2. Selanoid içerisinde meydana getirilen elektromanyetik alan şeması .....	8
Şekil 3. Bellek Türleri .....	10
Şekil 4. Beynin iç oblik görüntüsü .....	15
Şekil 5 Hipokampal trisinaptik döngü.....	17
Şekil 6. Spinotalamik yol .....	22
Şekil 7. Pulsu elektromanyetik alan uygulama düzeneği.....	26
Şekil 8. Pasif sakınma test düzeneği.....	27
Şekil 9. Sıçanlarda uzaysal bellek performansının ölçüldüğü morris su labirenti düzeneği.....	28
Şekil 10. Termal ağrı ölçümlerinde kullanılan hot plate düzeneği.....	29
Şekil 11. Ağrı ölçümlerinde kullanılan Tail- Flick test düzeneği.....	30
Şekil 12. Anestezi sonrasında sıçanlardan disekte edilen beyin dokusu.....	31
Şekil 13. ELISA yöntemiyle hipokampus ve prefrontal korteksteki NMDA konstrasyon seviyesi .....	32
Şekil 14. Deney protokolü.....	33
Şekil 15. Tüm grupların hedefe ulaşma süre grafikleri .....	35
Şekil 16. Tüm grupların başlangıçta hedefe ulaşma sürelerinin grafiği.....	36
Şekil 17. Hedefe ulaşma sürelerinin ilk ve son ölçümlerinin gruplar göre dağılımı.....	37
Şekil 18. Tüm grupların ortalama hızları.....	38
Şekil 19. PEMA maruziyeti sonrası grupların ortalama hız grafikleri.....	39
Şekil 20. Hedef kadrandaki geçirilen süre grafiği.....	41
Şekil 21. Hedeften geçiş sayısı grafiği.....	41
Şekil 22. Pasif sakınma ölçüm grafiği.....	43
Şekil 23. Yükseltmiş T labirent testinde AKKS değerleri.....	45
Şekil 24. Yükseltmiş T labirent testinde KKKS değerleri.....	46
Şekil 25. Bütün grupların açık alan testindeki defekasyon, kare geçme, tımarlanma ve saha kalkma sayılarının grafiği.....	47
Şekil 26. Tail Flick ve Hot plate test ölçüm sonuçlarının grafikleri.....	50
Şekil 27. Yedinci gündeki Tail Flick ağrı ölçüm değerlerinin grafiği.....	52

Şekil 28. On birinci gün hot plate ölçüm değerlerinin grafiği.....	52
Şekil 29. Hipokampus ve Prefrontal Kortekste NMDA reseptör konsantrasyon seviyesinin tüm gruplarda karşılaştırılması .....	54



## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo 1: Ağrı Türleri.....	18
----------------------------	----



## KISALTMALAR/SİMGELER

<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
<b>AKKS</b>	Açık Kolda Kalma Süresi
<b>CA</b>	Cornu Ammonis
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	Kalsiyum
<b>CaMK II</b>	Kalsiyum/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
<b>cAMP</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>CREB</b>	CaMP Response Element Binding Proteini
<b>ÇB</b>	Çalışma Belleği
<b>ÇDF-PEMA</b>	Çok Düşük Frekanslı Pulsu Elektromanyetik Alan
<b>ÇDF-EMA</b>	Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alan
<b>DG</b>	Dentat Girus
<b>DKA</b>	Duyusal Kayıt Alanı
<b>DNA</b>	Deoksiribo nükleik asit
<b>EC</b>	Entorhinal Korteks
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
<b>E-LTP</b>	Earley- Long-term potentiation
<b>EMA</b>	Elektromanyetik Alan
<b>GABA</b>	Gama Aminobütirik Asit
<b>KKKS</b>	Kapalı Kolda Kalma Süresi
<b>KSB</b>	Kısa Süreli Bellek
<b>L-LTP</b>	Late- Long-term potentiation

<b>LTP</b>	Long-term potentiation
<b>MAPK</b>	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
<b>Mg<sup>+2</sup></b>	Magnezyum
<b>mRNA</b>	Mesajcı Ribonükleik asit
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>MWM</b>	Morris Su Labirenti
<b>NMDA</b>	N-Metil-D-Aspartik Asit
<b>NMDAR</b>	N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörü
<b>NO</b>	Nikrik Oksit
<b>PAG</b>	Periquaduktal Grey
<b>PEMA</b>	Pulslu Elektomanyetik Alan
<b>PKA</b>	Protein Kinaz A
<b>PKC</b>	Protein Kinaz C
<b>USB</b>	Uzun Süreli Bellek

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Elektromanyetik alanlara (EMF) maruz kalma, her zaman var olan bir olgudur, bununla birlikte, 20. yüzyılda bu, insan yapımı elektromanyetik alanlara çevresel maruziyet nedeniyle giderek artmaktadır. Artan elektrik talebi, sürekli gelişen teknolojiler ve sosyal davranışlardaki değişiklikler giderek daha fazla yapay kaynak yaratmıştır. Böylece hem evde hem de işte herkes, ev aletleri ve endüstriyel ekipmanlar, telekomünikasyon ve yayın yoluyla elektriğin üretilmesi ve iletilmesinden kaynaklanan karmaşık bir zayıf elektrik ve manyetik alan karışımına maruz kalır. Çok düşük frekanslı elektromanyetik alanlar (ÇDF-EMA) ev aletleri ve tıbbi cihazlardan yayılır. 0-300 Hz arasındaki frekanslara çok düşük frekanslar denir. Bu alanlar, elektrikli cihazlar, yüksek gerilim elektrik dağıtım ağları, konut ve iş kaynaklarından ve elektrik hatlarından üretilir. 60 Hz ve 50 Hz sinüs dalgası sinyalleri, Avrupa'da ve dünyanın büyük bir bölümünde ev tipi alternatif akım elektrik güç kaynağına benzer. Düşük frekanslı elektrik alanları, insan vücudu gibi yüklü parçacıklarla karakterize edilen tüm sistemleri etkiler. Aslında, insan vücudunda, dış elektrik alanlarının yokluğunda bile, normal vücut fonksiyonlarının bir parçası olarak meydana gelen kimyasal reaksiyonlar nedeniyle çok küçük elektrik akımları vardır. Örneğin, sinirler sinyalleri elektriksel darbeler yoluyla iletir. Sindirimden beyin aktivitelerine kadar çoğu biyokimyasal reaksiyon, yüklü parçacıkların yeniden düzenlenmesiyle uyumludur [1,2].

Özellikle çağımızda kablosuz elektronik eşyaların yaydığı manyetik alan etkisine tüm bireyler maruz kalmaktadır. Birçok çalışma manyetik alanın bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini bildirmiştir [3,4,5]. Tang ve arkadaşları ÇDF-EMA'nın uzaysal bellekte farklılık oluşturduğunu ortaya koymuştur [6]. Karimi ve arkadaşları da ÇDF-

EMA'nın yetişkin sıçanlarda bellek performansını etkilediğini belirtmiştir [7]. ÇDF-EMA'nın sağlıklı sıçanlarda analjezi üzerine etki gösterdiğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur [8,9].

Glutamat, merkezi sinir sistemindeki baskın uyarıcı nörotransmitterdir [10]. NMDA reseptörleri, yüksek organizmaların biyolojisinin birçok yönünde önemli roller oynayan, yüksek kalsiyum geçirgenliğine sahip glutamat kapılı katyon kanallarıdır. Merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimi, solunum ve hareket için ritimlerin oluşturulması ve öğrenme, hafıza ve nöroplastisitenin altında yatan süreçler için kritik öneme sahiptirler. Anormal ekspresyon seviyeleri ve değişmiş NMDAR işlevi, çok sayıda nörolojik bozukluk ve patolojik koşulla ilişkilendirilmiştir. NMDAR hipofonksiyonu bilişsel kusurlara neden olabilirken, aşırı uyarılma eksitotoksisteye ve ardından nörodejenerasyona neden olur [11]. Yapılan çalışmalarda, genel olarak NMDA reseptörlerinin özellikle glutamat aracılı uzun vadeli güçlendirmenin (LTP) öğrenme ve hafıza oluşumu süreçlerinde çok önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar sağlanmıştır [12]. NMDA reseptörlerinin Pavlovian koşullamada [13], göz kırpmaya koşullamasında [14], uzaysal öğrenmede [15], pasif kaçınma öğrenmesinde [16] yer aldığına dair bulgular mevcuttur. NMDA reseptörü aynı zamanda ağrı algısında önemli bir rol oynamakta ve hiperaljiye aracılık etmektedir [17]. NMDAR antagonistleri nöropatik ağrının allodini, hiperalji gibi semptomlarında önemli bir seviyede azalma sağlamıştır [18]. NMDAR antagonistleri hem opioid hem opioid olmayan analjeziklerle birleştirildiğinde ilaçların analjezik gücünü artırmıştır [19].

Çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın kognitif fonksiyonlar ve ağrı algısını etkilediğini ortaya koyan çalışmalar belirtilmiştir. Bu araştırmada ÇDF-PEMA

maruziyetinin kognitif fonksiyonlar ve analjezi üzerine etkisinin N-metil-D-aspartik asit reseptör (NMDAR) yolağı üzerinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu etki mekanizmasının anlaşılabilmesi için kognitif fonksiyon ve ağrı testlerinin yanı sıra hipokampüs ve prefrontal korteksteki NMDA reseptör konsantrasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOGNİTİF SİNİRBİLİMİN BAŞLICA AMACI ZİHİNSEL EYLEMLERİN SİNİRSEL TEMSİLLERİNİ ÇALIŞMAKTIR

Normal zihinsel aktivitenin akademik çalışması, on dokuzuncu yüzyılın sonuna kadar felsefenin bir alt alanıydı ve zihni anlamanın başlıca yöntemi iç gözlemdi. On dokuzuncu yüzyılın ortalarında bu taktik, deneysel yaklaşımlara ve nihayetinde bağımsız deneysel psikoloji disiplininin oluşumuna yol açmıştı. Deneysel psikolojinin ilk yıllarında, öncelikle duyum çalışmasıyla, yani bir uyarının davranışsal bir tepkiye yol açtığı olaylar dizisiyle ilgilenildi. Yüzyılın başında psikologların ilgi alanları davranışların kendilerine -öğrenme, hafıza, dikkat, algı ve gönüllü eyleme- yöneldi. Öğrenme ve hafızayı incelemek için basit deneysel araçların keşfi -ilk olarak 1885'te Hermann Ebbinghaus tarafından insanlarda ve birkaç yıl sonra Ivan Pavlov ve Edgar Thorndike tarafından deney hayvanlarında- davranışçılık denilen titiz bir ampirik psikoloji okuluna yol açtı. Bilişsel psikoloji sadece belirli bir davranış için girdi ve çıktıyı belirlemekle değil, aynı zamanda duyuşsal bilginin algı ve eyleme dönüştürüldüğü süreci analiz etmekle, yani bir uyarıcının belirli bir davranışsal tepkiye nasıl yol açtığını değerlendirmekle ilgilenir.

Beyin fiziksel bir organ olduğu için, bir algısal ya da motor eylemin içsel temsili, algı ya da eylemi kodlayan belirli bir birbirine bağlı sinir hücreleri kümesinde ayırt edici bir nöral aktivite modeli biçimine sahip olmalıdır. Bu şekilde bakıldığında, bir iç temsil nöronal bir temsildir: nöronal aktivitenin bir temsidir.

Beynin belirli bölgelerinde lezyonları olan hastalar oldukça spesifik kognitif eksiklikler sergiler. Beyin lezyonlarının davranışsal sonuçları, beyindeki belirli alanların ve yolların işlevi hakkında bize çok şey anlatır. Lezyon çalışmaları, kognisyonun üniter

bir süreç olmadığını, her biri birçok bağımsız bilgi işleme modülüne sahip birkaç kognitif sistem olduğunu göstermiştir. Örneğin, görsel sistem, kognitif bir sistemin prototipi duyuşsal algı ile ilgili olan, renk, biçim ve hareket hakkındaki bilgileri işlemek için özel yollara sahiptir [20].

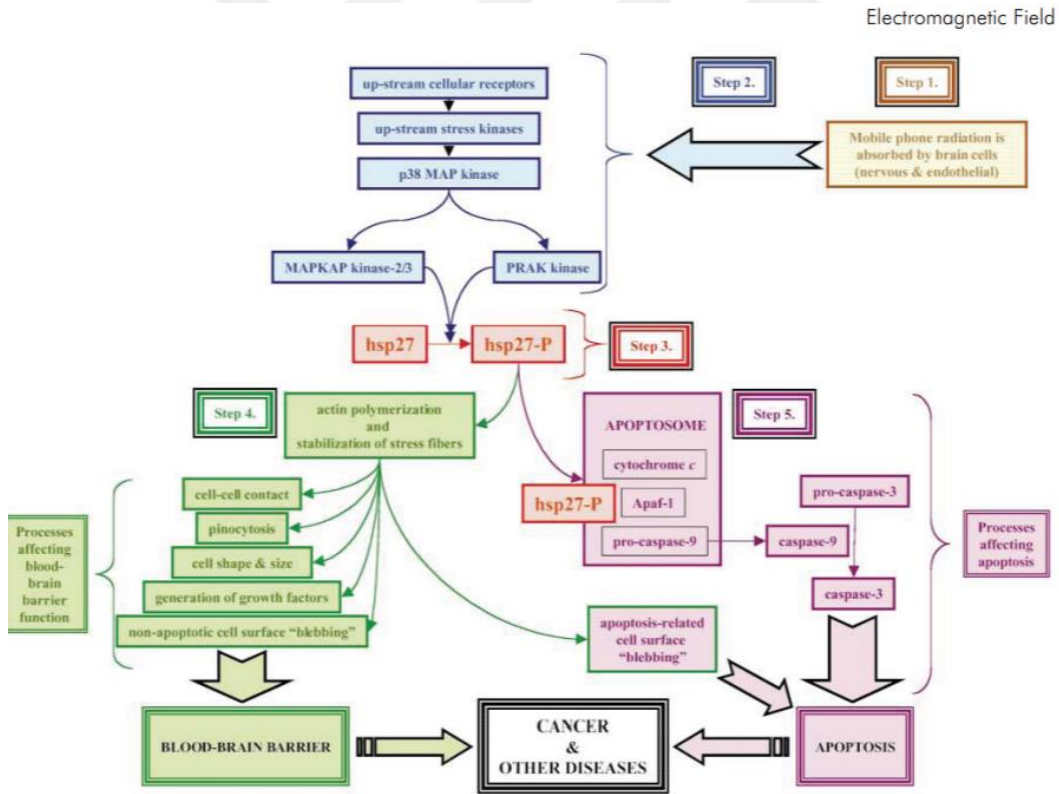
## **2.2. ELEKTROMANYETİK ALAN VE BİYOLOJİK ETKİLERİ**

Elektrik ve manyetik alanlar elektrik yükleri ve hareketleriyle üretilir. Büyüklüğü ve lokasyonu zamanla değişmeyen elektrik yükleri tarafından statik elektrik alanı üretilir. Statik bir doğru akım ile manyetik alanlar, kalıcı bir mıknatıs ya da sabit bir elektrik akımı ile üretilirken alternatif akım manyetik alanlar, zamanla değişen elektrik akımları ile üretilir. Yüklü parçacıklar hareket halinde olmazsa orada yalnızca elektriksel alan oluşur. Eğer yükler hareketlilik gösteriyorsa elektriksel alanın yanında manyetik alan da oluşacaktır. Elektrik ve manyetik alanlar zamanla birbirini ürettiği için genellikle elektromanyetik alan (EMA) olarak adlandırılır [71,72].

Elektromanyetik alan modern toplumda her yerde bulunur. Dünya 25  $\mu$ T ile 65  $\mu$ T arasında değişen statik bir manyetik alan ile çevrilidir. Dünyanın manyetik alanı üzerine insan yapımı manyetik alanlar oluşturulabilir. Güç frekansı 50 ve 60 Hz olan alanlar çok düşük frekanslı elektromanyetik alan (ÇDF-EMA) aralığını oluştururlar. Çok düşük frekans aralığı 3 Hz ile 3000 Hz aralığını içerir [23].

İnsan vücudunda oluşan manyetik alan, akım ileten tellerin oluşturduğu amper kanunu ile açıklanmaktadır. Organizma, doğal iletken olduğundan dokuların iletkenliğinden manyetik alan üretilir. Canlılarda ortaya çıkan bu alan “biyomanyetik alanlar” olarak adlandırılır. Vücutta kanın elektrik iletimi güçlü olduğu için kalp her atımında elektrik akımı üretir ve bu beynin ürettiği akımdan bin kat kadar fazladır [24].

Biyolojik etki, bir uyarana yanıt olarak bir organizmada fiziksel, biyokimyasal ya da davranışsal değişiklikleri içerir. Elektromanyetik alanlar doğrudan maruz kalan bir vücut üzerinde etki ederek doğrudan biyolojik etkilere neden olabilir. Bu etkiler, yüksek frekanslarda termal olabilirken düşük frekanslarda vücut içinde indüklenen elektrik alanları ve akımlarının varlığından dolayı termal olmayabilir [25]. ÇDF-EMA vücut hücrelerinde, dokularında ve organlarında dramatik termal olmayan etkilere neden olabilir [26]. ÇDF-EMA kısa vadede insan biyolojik sistemlerini etkilemek için çok zayıftır ancak uzun vadede insan genomunda farklı hasarlara yol açabilir [27]. Periferik sinir sistemindeki doğrudan etkiler yalnızca nispeten yüksek elektriksel uyarı seviyelerinde meydana gelir [28].



Şekil 1. Cep telefonu radyasyonuna karşı beyin hücrelerinde meydana gelen varsayımsal akış [29]

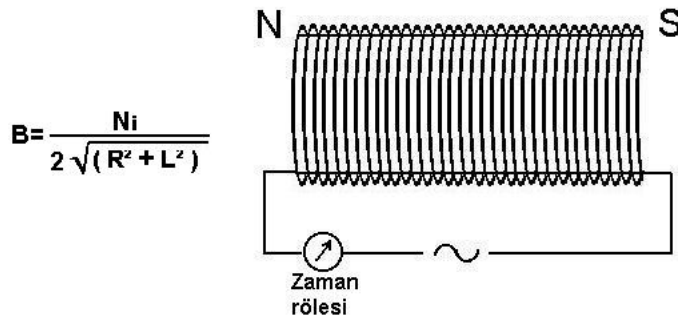
ÇDF-EMA'ya maruz bırakılan sıçan striatumunda glutamat, aspartat ve GABA düzeylerinde azalma meydana gelmiştir [30]. 60 Hz elektrik alanlarına tekrar tekrar maruz kalma striatumda dihidroksifenilasetik asit ve hipotalamusta norepinefrin, dopamin ve 5-hidroksiindolasetik asit biyogenik aminlerinin günlük ritimlerinde önemli değişikliklere neden olmuştur. Striatum ve hipotalamustaki serotonin seviyeleri, alandan etkilenmeyen net sirkadiyen paternler göstermiştir. Hipokampal aminlerde günlük veya alanla ilgili değişiklikler gözlenmemiştir [31]. İnsan fibroblastları, sinüozidal olarak değişen manyetik alana maruz bırakıldıklarında gelişmiş DNA sentezi sergilemiştir [32].

Elektromanyetik alan maruziyetinin kognitif fonksiyonlara etkisi hem normal örnekleme hem de deneysel modellerde incelenmiştir. He ve arkadaşları kronik çok düşük frekanslı manyetik alan maruziyetinin sıçanlar üzerinde anksiyojenik etki ve sıçanların uzaysal öğrenme ve uzaysal bellek performansı üzerinde destekleyici bir etki oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada ratlara 50 Hz frekansta 2mT şiddetinde manyetik alan maruziyeti uygulanmıştır [33]. Liu ve arkadaşları kronik çok düşük frekanslı elektromanyetik alan maruziyetinin sıçanlarda günlük günlük maruz kalma süresine bağlı olarak anksiyojenik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır [34]. Zeheng ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre manyetik alana maruziyet LTP genliklerinde doz ve süre ile orantılı olarak azalmaya sebep olmaktadır [35]. Sakhaei ve arkadaşlarının hipokampal hasarlı ratlarda yapmış olduğu çalışmada ÇDF-EMA maruziyetinin MWM testinde bellek ve uzaysal öğrenmeyi geliştirdiği rapor edilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre ÇDF-EMA maruziyeti, yetişkin rat beyninin dentat girus bölgesindeki BrdU+ ve NeuN+ hücrelerinin sayısını artırmıştır [36]. Da- Peng Jiang ve arkadaşlarının çalışmasında uzun süreli EMA maruziyetinin sıçanlarda bilişsel hasarlara neden olduğu ve hipokampüsteki A $\beta$  seviyesini artırdığı [37], Arendash ve arkadaşlarının

çalışmasının sonuçları ise uzun süreli EMA maruziyetinin A $\beta$  birikimini azalttığı rapor edilmiştir [38]. Elektromanyetik alan maruziyetinin Alzheimer olan sıçanlarda bilişsel bozukluklar üzerinde iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu aynı zamanda Alzheimer sıçan modeli oluşum sürecini bozduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [39,40].

Elektromanyetik alan maruziyetinin ağrı algısı üzerine etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. ÇDF-EMA sıçanlarda morfin analjezisini artırmış ve morfin toleransını azaltmıştır [41]. Kısa süreli manyetik alana maruz kalan ratlar yüksek nosiptif eşik sergilemişlerdir [42]. ÇDF-EMA maruziyeti gece analjesini ortadan kaldırmış ve morfine bağlı analjezide önemli bir azalmaya neden olmuştur [43].

Helis biçiminde sarılmış uzun bir tel solenoidi oluşturur. Solenoid sıkışık sarımlarla sarılarak içerisinde manyetik alan elde edilir. Sarımların sıkışık olması her bir sarımda çember oluşmasına neden olur ve burada oluşan manyetik alan tüm sarımların ortaya çıkardığı alanların vektörel toplamıdır. Solenoidin uzunluğunun artması dışarıdaki alanın zayıflamasına ve solenoid içerisindeki alanın giderek düzgün hale gelmesine yol açar [44].



Şekil 2. Selanoid içerisinde meydana getirilen elektromanyetik alan şeması [45].

Şekil 2’de alternatif güç kaynağı ve zaman rölesi kullanılarak selenoid içinde meydana getirilen modülasyonlu manyetik alanın şeması ve manyetik alan şiddetini

hesaplamakta kullanılan denklem ( $i$ = selenoidden geçen akım şiddeti, amp,  $L$ = Selenoidin uzunluğu,  $N$ = selenoidin sarım sayısı,  $R$ =selenoidin yarıçapı) gösterilmiştir [45].

### **2.3. KOGNİTİF FONKSİYONLAR**

Kognisyon, düşünce, deneyim ve duyular yoluyla bilgi ve anlayış edinmenin zihinsel eylemi veya sürecidir. Kognisyon, üniter bir süreç değildir, daha ziyade örtüşen ancak bir şekilde ayrılabilir sinir sistemi substratlarına bağlı olan dikkat, öğrenme, bellek, bilgi, karar verme, planlama, akıl yürütme, yargılama, algılama, anlama, dil ve görsel-uzaysal işlev gibi üst düzey entelektüel işlevlerin ve süreçlerin çeşitli yönlerini kapsar [46,47].

#### **2.3.1. ÖĞRENME**

Öğrenme, iç ve dış uyarıcılara karşı organizmanın uyum sağlayıcı yanıtıdır [48]. Öğrenme, davranışsal olarak ölçülebilen sinirsel bir temele sahiptir ve uyarılma, yorgunluk, uyum veya hastalıktan kaynaklanan davranış değişikliklerinden daha kalıcıdır [46]. Öğrenme genel olarak ilişkisel ve ilişkisel olmayan olmak üzere 2'ye ayrılır.

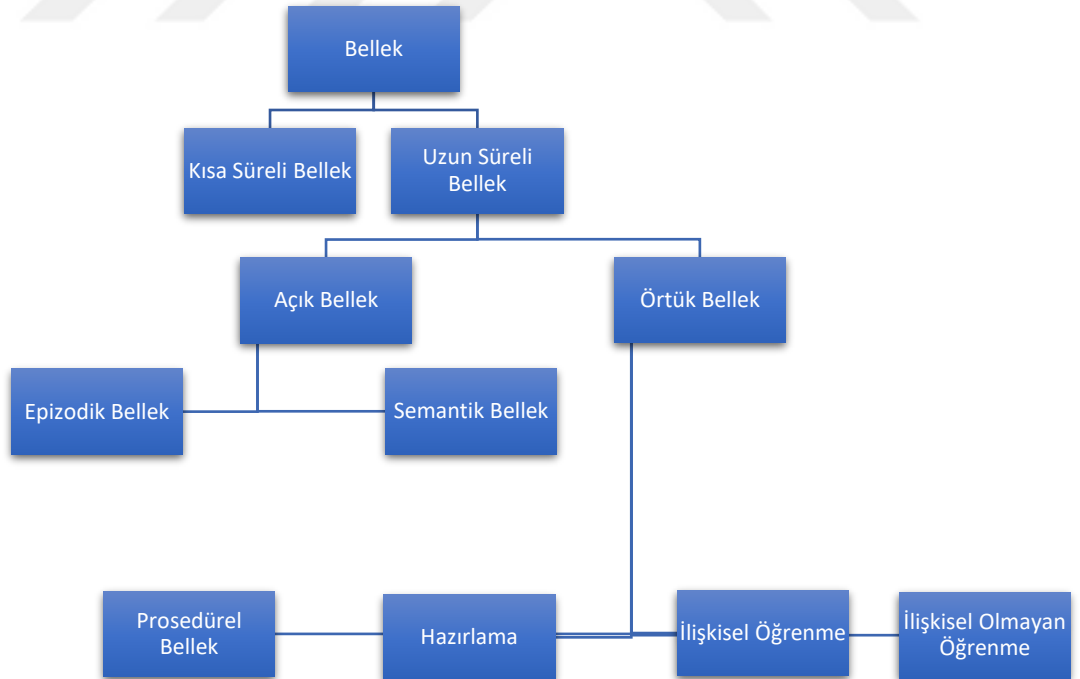
İlişkisel öğrenme ile organizma, iki uyaran arasındaki veya bir uyaran ile bir davranış arasındaki ilişkiyi öğrenir. Klasik (Pavlovian) koşullama ve edimsel (operant) koşullama gibi iki türü vardır [20].

İlişkisel olmayan öğrenme, bir uyarana tekrar tekrar maruz kalmaya bağlı olarak tek bir uyarana verilen yanıtın gücünde nispeten kalıcı bir değişikliği ifade eder. Tek bir olaya maruz kalmayı içeren ve birden çok olay arasındaki bir ilişkinin öğrenilmesini yansıtmayan öğrenme şeklidir. Alışma ve duyarlılaşma ilişkisel olmayan öğrenmenin 2 farklı formudur [49].

Alışma ve duyarlılık ile uyaranların zamanlaması önemli değildir çünkü uyaranlar arasında hiçbir ilişki öğrenilmemelidir. Bunun tersine, ilişkisel öğrenmenin iki biçimi ile, ilişkilendirilecek uyaranların zamanlaması kritiktir. Klasik koşullanma, iki uyaran arasındaki bir ilişkiyi öğrenmeyi içerirken, edimsel koşullama, organizmanın davranışı ile bu davranışın sonuçları arasındaki bir ilişkiyi öğrenmeyi içerir [20].

### 2.3.2. BELLEK

Bellek, organizmanın kendisi ve içinde yaşadığı çevreye ilişkin bilgileri akılda tutmasıdır [50]. Bellek tek bir yapı değildir ve farklı beyin sistemlerine bağlı birkaç farklı yapıdan oluşur [51]. Bellek içerik açısından; semantik, epizodik; bilinçli olarak açıklanıp açıklanmaması açısından: Açık bellek, örtük bellek; zaman içerisindeki kalıcılığı açısından: Duyusal kayıt alanı, çalışma belleği, uzun süreli bellek gibi farklı sistemlerden oluşur [50].



Şekil 3. Bellek Türleri.

Atkinson ve Shiffrin duyuşal kayıt alanı (DKA), kısa süreli bellek (KSB) ve uzun süreli bellekten (USB) oluşun çoklu bellek modelini önermiştir [52]. Bu üç sistem arasındaki bilgi akışı büyük ölçüde öznenin kontrolündedir. Bilgi ilk olarak DKA'ya gelir ve buradan çok kısa bir süre içerisinde KSB'ye aktarılır. Duyusal kayıt alanı uyarıcının sunum şekline özgüdür. Bu ham duyuşal bilgi işleme tabi tutulur ve KSB'ye aktarıldığında başlangıçta algılanandan farklı bir formatta ifade edilir. KSB kapasitesi, muhafaza edebileceği bilgi miktarı ve süresi açısından kısıtlıdır. Buna karşın USB sınırsız bir süre ve kapasiteye sahip görünmektedir [53].

Çalışma belleği (ÇB) kavramı kısa süreli bellek terimi yerine Baddaley ve Hitch tarafından önerilmiştir [49]. Çalışma belleği, bilişsel görev esnasında bilgiyi geçici olarak tutan ve düzenleyen sisteme sahip bir bellek türüdür ve uzun süreli belleğin özelleşmiş bir bölümü olmakla beraber kısa süreli belleğin özelliklerini taşır [54]. İnsanlarda çalışma belleğinin temel özelliği, bir etki alanındaki bilgilerle çalışırken başka bir alanda bellek yükünü sürdürme, performans etki alanları arası girişimden zarar görmeden çalışabilme yeteneğini içerir [55]. Çalışma belleği bir ana bileşen olan merkezi yönetici ve iki bağımlı bileşen olan fonolojik döngü ve görsel-uzaysal eskiz defteri yapılarını içermektedir [49,56].

KSB ve ÇB terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılsa da ÇB daha geniş bir kavramı ifade eder ve genellikle depolamanın yanında işlemeyi de kapsar [57]. ÇB'nin ayırıcı özelliği, manipüle edilebilen ve güncellenebilen bilgileri geçici formda tutabilen bir "zihinsel çalışma alanı" sağlamasıdır [58].

Uzun süreli bellek tek bir yapıdan değil, farklı beyin sistemlerine bağlı birkaç farklı yapıdan oluşmaktadır. USB'de temelde açık ve örtük bellek olmak üzere iki temel yapı mevcuttur [51]. Açık bellek, önceki deneyimlerin bilinçli, kasıtlı olarak

hatırlanmasıdır. Örtük bellek, bilinçli farkındalığın olmadığı bir bellek biçimidir. Dili kullanma ve bisiklete binme veya spor yapma gibi motor becerileri gerçekleştirme becerileri örtük bellek örnekleridir. Açık belleği aşırı derecede bozulmuşken örtük belleği büyük ölçüde sağlam olan vaka çalışmaları, bu iki bellek biçiminin ayrı olduğunun keşfedilmesinde önemli bir rol oynamıştır [59].

Epizodik ve semantik bellek açık belleğin iki farklı yapısıdır. Epizodik bellek zaman ve mekan temelli olaylarla ilişkilidir ve aktif olarak hatırlanır. Semantik bellek genel gerçeklerle ilişkilidir. Epizodik bellek için “hatırlamak” kelimesi kullanılırken semantik bellek için “bilmek” kelimesi kullanılır [51]. Belirli deneyimlerle ilişkili anılar epizodik bellek olaylarını meydana getirir. Semantik bellek, sosyal düşünceleri, kelimeleri, prensipleri, kavramları içeren bellektir ve dilin kullanımı için gereklidir [54]. Açık bellek biçimleri çoklu denemelerden faydalanabilir ancak anı ya da bilgi tek bir denemede de başarılı şekilde edinilebilir. Açık bellek için bilginin ediniminde medial temporal lob yapıları aracılık etmektedir [60].

Örtük bellek tüm bilinçsiz anıların yanı sıra belirli yetenek ve becerileri kapsar [61]. Örtük bellek sistemlerinde açık bellekten farklı olarak “anıları bir araya getirerek hatırlama” gibi bir durum yer almamaktadır. Örtük bellek süreçleri bilinç düzeyinin dışında ve örtük olarak gerçekleşmektedir [62].

PET ve MRI çalışmaları epizodik bellek görevleri sırasında frontal lobun sürekli aktive olduğunu ortaya koymuştur. Hipokampal aktivasyon bilgilerin epizodik belleğe kodlanmasının yanı sıra epizodik anıların çağırılması esnasında da gözlenmiştir [63]. Amnezili hastalarla yapılan çalışmalar medial temporal lobun epizodik kodlamada kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalar ve nörogörüntüleme verileri

frontal lobun dikkat süreçleriyle kodlama sürecine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır [62].

Prefrontal ve medial temporal bölgelerin her ikisi de epizodik bellekte önemli rol oynamaktadır. Yeni semantik bilginin kazanılması medial temporal lob bütünlüğüne bağlıdır [64]. Semantik bilgiler lateral ve ventral temporal lob olmak üzere neokortekste dağılmış şekilde depolanır. Organizmanın edindiği bütün semantik bilgiler için tek bir depolama alanı mevcut değildir. Bunun yerine bir kavramın anlamsal bileşenleri bir çok bir çok beyin bölgesi arasında dağılmıştır [20].

Bellek türleri bir dizi farklı işlem aşamasından geçmektedir. Bunlar kodlama, depolama, konsolidasyon ve hatırlamadır. Kodlama, bilginin bellek temsiline dönüşme sürecini ifade eder. Belleğin tüm biçimleri kodlama ile başlar. Kodlama esnasında bilgi, elektriksel ve kimyasal sinyaller yoluyla sinaptik aktiviteye dönüştürülür. Çalışma belleğinde bu değişiklik sürekli nöral aktivite iken uzun süreli bellekte yapısal/biyokimyasal değişikliklerdir. Bilginin uzun süreli bellekte kalıcı hale gelebilmesi için konsolidasyon gereklidir. Uzun süreli bellekte depolanan bilgi zamanla bellek izini güçlendiren konsolidasyon sürecinden geçer. Bu süreç çok daha çabuk bozulan kısa süreli bellek için gerçekleşmez. Konsolidasyon mRNA ve proteinlerin sentezini gerektirir. Hatırlama bellek izlerinin tekrar aktif hale dönüşmesi olup son aşamadır. Hatırlama ile kodlamada başlayan süreç tamamlanır [20,65].

Donald Hebb bellek oluşumunu sinapsların gücünde meydana gelen değişimle açıklamıştır [66]. Sinaptik plastisite, iç ve dış uyaranların sinapsların yapı ve işlevinde meydana getirdiği değişiklikleri ifade eder. Öğrenme, santral sinir sisteminin uyaranlara karşı adaptif bir yanıttır ve sinaptik plastisite yoluyla gerçekleşmektedir. Öğrenmenin gerçekleşmesi için LTP meydana gelmelidir. LTP sinaptik plastisitenin bir türüdür [67].

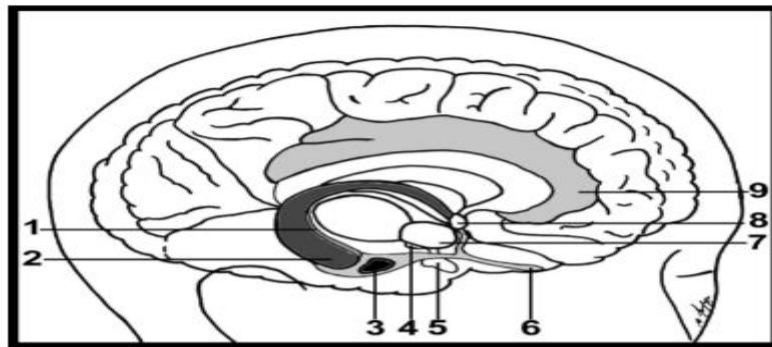
LTP ilk olarak Bliss ve Lomo tarafından perforan yolak ve dentat girus granül hücrelerinde çalışılmış ve sinaptik iletimin uzun süreli artışı olarak tanımlanmıştır ve daha sonra beynin bir çok bölgesinde tanımlanmıştır [68]. Hipokampal LTP sıklıkla CA3-CA1 Schaffer kollaterallerinde çalışılmıştır [69]. LTP, protein sentezinden bağımsız erken bir faza (E-LTP) ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu içeren protein sentezine bağlı olan ve yapısal değişikliklerin belirgin olduğu geç bir faza (L-LTP) sahiptir [70].

LTP, postsinaptik hücrede NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu gerektirir. N-metil-d-aspartat reseptörleri beyinde geniş çapta dağılmıştır. NMDA reseptörlerinin yoğunluğu hipokampal CA1 bölgesinde en yüksek olmasına rağmen, bu reseptörler amigdala, frontal korteks, kaudat çekirdek, septum ve çekirdek akumbens dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde de mevcuttur [71,72]. Hipokampal CA1 bölgesindeki NMDA reseptörlerinin, sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde ve kısa süreli ve uzun süreli bellek dahil öğrenme ve hafıza süreçlerinde çok önemli olduğu gösterilmiştir [73,74]. Ayrıca, NMDA reseptör agonistlerinin veya kısmi agonistlerin, ne konvülsiyon ne de eksitotoksik hasar oluşturmayan düşük dozlarda uygulanmasıyla hafıza geliştirmenin elde edilebileceği öne sürülmüştür [75,76]. Presinaptik nöronun elektriksel uyarımı sonucu salınan glutamat postsinaptik membranda hem AMPA hem NMDA reseptörlerini aktive eder. NMDA reseptörünün aktivasyonu için glutamatın NMDA reseptörüne bağlanması tek başına yeterli değildir. NMDA hücre kanalı  $Mg^{+2}$  tarafından bloke edilir. Glutamatın bağlanmasıyla AMPA reseptöründe oluşan tekrarlı depolarizasyon NMDA reseptöründeki  $Mg^{+2}$  tıkaçını ortadan kaldırır. NMDA reseptörü  $Ca^{+2}$  için yüksek geçirgenliğe sahiptir ve AMPA ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda önemli bir artışa neden olur. Postsinaptik hücredeki  $Ca^{+2}$  artışı

kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CAMKII), protein kinaz C (PKC) ve tirozin kinazlar dahil olmak üzere birkaç aşağı akış yolunu aktive eder [20]. L-LTP'nin uyarılması için PKA aktivasyonu gereklidir [74]. Bununla birlikte CaMP Ca<sup>+2</sup> duyarlı bir adenil siklazın aktivasyonu ile devreye girer. Böylece yüksek Ca<sup>+2</sup> seviyeleri adenilsiklaz aktivasyonuna, CaMP sentezinin artmasına ve PKA'nın artmasına yol açar. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) L-LTP uyarılması için gereklidir [77]. L-LTP'nin uyarılmasındaki son adımlar CaMP response element binding proteinin (CREB) bir PKA ve MAPK'a bağlı fosforilasyonunu ve CREB'e yanıt veren genlerin uyarılmasını içerir. Bu genler sinapsların altında yatan proteinleri kodlar [69].

#### 2.4. HİPOKAMPÜS

Hipokampüs, lateral ventrikülün alt temporal boynuzunun içindeki parahipokampal girus içindeki gri madde dokusunun dışbükey bir yükselişidir. Daha bütünsel ele alındığında, hipokampüs temporal lobun medial yüzeyine katlanan korteksin kavisli ve kıvrık bir tabakası olarak ele alınabilir [78]. Hipokampüsün bir leminası içe doğru kıvrılarak Cornu Ammonisi oluştururken diğer lemina Dentat girusu (DG) oluşturur. Bu iki yapıyı hipokampal sulkus birbirinden ayırır [79].



Şekil 4. Beynin iç oblik görüntüsü: 1-Gyrus Dentatus, 2-Hippocampus, 3-Corpus amygdaloideum, 4- Corpus mamillare, 5- Hypophysis, 6- Bulbus olfactorius, 7- Hypothalamus, 8- Commissura Anterior, 9- Gyrus cinguli [80].

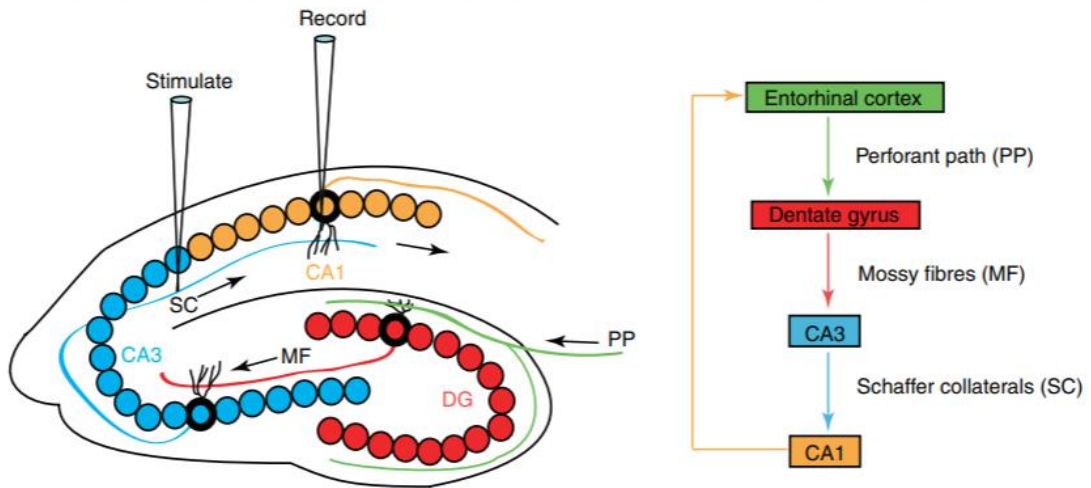
Dentat girus, karakteristik “V” yada “U” şekline sahip trilaminat bir kortikal bölgedir. Dentat girus, cornu Ammonis'in CA4 alanını sarar ve CA1-CA3 ve subikulumdan hipokampal fissür ile ayrılır. Dentat girus, hipokampal formasyonun tüm seviyelerinde benzer bir yapıya sahiptir ve alt bölgelere bölünmez [81,82].

Piramidal nöronların farklı görünüşleri ve farklı bağlantıları nedeniyle, Cornu Ammonis genellikle CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört alana ayrılır. CA1, subikuluma bitişiktir ve bu alanların açık ara en büyüğüdür. Kabaca iki alt katmana bölünmüş küçük, dağınık nöronlar içerir. CA2, tek bir yoğun tabaka halinde paketlenmiş piramidal hücreler içerir; genellikle cornu Ammonis'in üst kısmında veya yakınında görülür. CA3, dentat girusun hilusuna girerken cornu Ammonis'in eğrisinde veya yakınında bulunur. CA4, bu hilum içinde dağılmış dağınık bir piramidal hücre popülasyonundan oluşur [82].

Laminer organizasyon genellikle hipokampusün tüm alanları için benzerdir. Ana hücresel katman, piramidal hücre katmanı veya stratum pyramidale olarak adlandırılır. Piramidal hücre katmanının derinliklerinde bulunan dar, nispeten hücresiz katmana stratum oriens adı verilir ve bunun derinliklerinde lif içeren alveus bulunur. CA3 alanında stratum lucidum adı verilen dar bir aselüler bölge, DG'den kaynaklanan mossy lif aksonlarının işgal ettiği piramidal hücre katmanının hemen üzerinde yer alır. Stratum lucidum'un uzak ucunda, mossy liflerinin geçici olarak büküldüğü tabakada hafif bir kalınlaşma vardır. Bu alan CA3 / CA2 sınırını belirtir. Mossy lif demeti aniden sona ermediği için, uzak CA3 ve CA2 arasındaki bu geçiş bölgesi içinde, mossy lif bağlantılı CA3 ve bağlantısız CA2 nöronlarının karışık bir popülasyonunun mevcut olması mümkündür. CA3'teki stratum lucidum'a yüzeysel ve CA2 ve CA1'deki piramidal hücre katmanının hemen yukarısında stratum radiatum bulunur. Stratum radiatum, CA3 ila

CA3 ilişkisel bağlantılarının ve CA3 ila CA1 Schaffer kollateral bağlantılarının bulunduğu suprapiramidal bölge olarak tanımlanabilir. Hipokampüsün en yüzeysel kısmı, EC'den gelen perforant yol liflerinin hareket ettiği ve sonlandığı stratum lacunosum-moleküler olarak adlandırılır. Entorhinal alandan gelen afferent lifler burada sonlanmaktadır [83]. Mossy lifi girişi olmayan CA2 ve CA1'de Stratum lucidum yoktur [84].

Entorinal korteksten CA1 alanına uzanan tek yönlü bir devre tanımlanmıştır [85]. DG, entorinal korteksten perforan yollarla gelen hipokampüse uyarıcı iletimin ana innervasyonu alır. DG, CA3 alanına aksonları gönderir ve esas olarak piramidal hücreler üzerinde sinaps oluşturur. CA3 alanından ayrılan kollateraller CA1 alanındaki piramidal nöronlar üzerinde sinaps oluşturur. Son olarak CA1 afferentleri devreyi entorinal kortekste sinaptik bağlantılar yoluyla tamamlar. Bu devre trisinaptik hipokampal döngü olarak adlandırılır [86].



Şekil 5. Hipokampal trisinaptik döngü [87]

Medial temporal lob yapılarının bellek konsolidasyonu açısından önemi epilepsi tedavisi için medial temporal lob rezeksiyonu gerçekleştirilen Henry Molaison (H.M. olarak bilinen) H.M. vakasıyla anlaşılmıştır. H.M.'nin epilepsi nöbet sıklığı önemli ölçüde azalmıştır ancak bellek sorunları ortaya çıkmıştır. H.M.'nin psikolojik muayenesi

1955'te 29 yaşında yapılmasına rağmen hasta 1953 tarihinde olduklarını ve 27 yaşında olduğunu belirtmiştir. Muayene odasına gelmeden önce konuştuğu kişiyi hatırlayamamış sürekli çocukluk anılarına dönüş yapmıştır. H.M. yakın geçmişi hatırlayamamakta (retrograde amnezi) ve yeni anı oluşturamamaktaydı (anterograde amnezi) [88].

Hipokampüsü uzunlamasına bir eksenle bölmek aynı zamanda belirli işlevleri de gösterir; örneğin, posterior hipokampus belirli anılardaki görsel-uzaysal ayrıntılarla ilişki kurarken, anterior hipokampus genel bir yer kavramını hatırlamakla ilgilidir [89].

## 2.5. AĞRI

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain) tarafından “Gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duysal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanmıştır [90]. Ağrı, duysal bir uyarının doğrudan ifadesi olarak değil daha çok çeşitli nöral sinyallerin beyin tarafından ayrıntılı olarak işlenmesinin ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Ağrı algısı subjektiftir [20].

Süre	Nörofizyolojik Mekanizma	Etiyoloji	Bölgesel
<ul style="list-style-type: none"><li>• Akut</li><li>• Kronik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nosiseptif</li><li>• Nöropatik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kanser ağrısı</li><li>• Postherpetik Nevralji</li><li>• Ortak hücre anemisine bağlı ağrı</li><li>• Artrit ağrısı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Baş ağrısı</li><li>• Yüz ağrısı</li><li>• Bel ağrısı</li><li>• Pelvik ağrı</li></ul>

Tablo 1. Ağrı türleri

## **2.5.1. AĞRI TÜRLERİ**

### **2.5.1.1. AKUT AĞRI**

Akut ağrı, yumuşak doku yaralanması veya enflamasyondan kaynaklanır ve kronik ağrının birçok duyusal özelliğini paylaşmasına rağmen adaptif ve biyolojik olarak faydalıdır. Doku hasarı gerçekleştiğinden iyileşme ve onarımın gerçekleşmesinde akut ağrının önemli bir işlevi vardır. Yaralı/iltihaplı bölgeyi ve çevredeki dokuyu herhangi bir dış uyaranla temastan kaçınacak şekilde tüm uyanlara karşı aşırı duyarlı hale getirmesi akut ağrının faydalı bir işleve sahip olmasını sağlar [91]. Akut ağrı daima nosiseptiftir [92].

### **2.5.1.2. KRONİK AĞRI**

Zararlı uyarının varlığını organizmaya haberdar eden ve organizmanın korunmasını sağlayan ağrı hissi uyarının yoğunlaşmasıyla ya da uyarının süresinin uzamasıyla kronik ağrıya dönüşür [93]. Kronik ağrı 3 aydan uzun süren veya tekrarlayan ağrı olarak tanımlanır [94].

### **2.5.1.3. NOSİSEPTİF AĞRI**

Ağrı hissi diğer somatik duyumları üreten reseptörlerin aşırı uyarılması neticesinde ortaya çıkmamaktadır. Ağrı, nosisepsiyon denilen ağrının algılanmasını sağlayan reseptör ve yollara bağlıdır. Ağrı hissini başlatan nispeten özelleşmemiş sinir hücresi uçlarına nosiseptörler denir. Nosiseptörler çeşitli uyanları reseptör potansiyellerine dönüştürürler ve bu da afferent aksiyon potansiyellerini tetikler [95]. Termal, mekanik, polimodal ve sessiz nosiseptör olmak üzere 4 nosiseptör türü vardır. Termal nosiseptörler 45 °C'nin üzerinde ve 5 °C'nin altındaki sıcaklıklarda etkinleştirilir. Mekanik nosiseptörler, cilde uygulanan yoğun basınçla optimal olarak aktive edilir. Polimodal nosiseptörler yüksek yoğunlukla mekanik, kimyasal veya termal uyanlarla aktive edilir. Sessiz nosiseptörler iç organlarda bulunur ve zararlı uyarıcı tarafından aktive

edilmez; bunun yerine iltihaplanma ve çeşitli kimyasal maddeler ateşlenme eşiklerini önemli ölçüde düşürür [20].

#### **2.5.1.4. NÖROPATİK AĞRI**

Nöropatik ağrı “Somatosensoryel sistemi etkileyen lezyon ya da hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkan ağrı” şeklinde tanımlanmıştır [96]. Nöropatik ağrı, merkezi sinir sistemindeki (MSS) fonksiyonel ya da anatomik değişikliklerden kaynaklanabilir. Nöropatik ağrıya nosiseptör aktivasyonu neden olmaz. İnme gibi MSS’de oluşan iskemik veya inflamatuvar hasarlar nöropatik ağrının nedenlerindedir [97].

#### **2.5.2. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ**

Ağrının yerinin, yoğunluğunun, süresinin ve kalitesinin işlenmesi omurilikteki refleks devrelerinin yanı sıra beyin ve omurilik arasında supraspinal yükselen ve alçalan yollar aracılığıyla gerçekleşir. Beynin prefrontal ve somatosensoryel korteks, periaquaduktal grey (PAG), rostroventral medulla, hipotalamus amigdala bölgeleri ağrının iletimi ile ilişkilidir [98].

##### **2.5.2.1. DORSAL BOYNUZ**

Nosiseptif bilgiyi işlemek için merkezi yollar, omurilik dorsal boynuz seviyesinde başlar. Dorsal boynuzdaki internöronal ağlar yalnızca nosiseptif bilginin beyne yansıyan nöronlara iletilmesinden sorumlu değildir, aynı zamanda bu bilgiyi modüle etmeye ve fleksör motor nöronlar ve nosiseptif projeksiyon nöronları dahil olmak üzere diğer omurilik nöronlarına iletmeye yardımcı olur; örneğin, belirli stimülasyon kalıpları, refleks hareketlerinin artmasına ve projeksiyon nöronlarının duyarlılaşmasına ve nosiseptif iletimin artmasına neden olabilir [99]. Dorsal boynuzdaki nosiseptif afferent liflerin terminallerinde bulunan nörotransmitterler, uyarıcı amino asitleri, özellikle glutamati içerir [100].

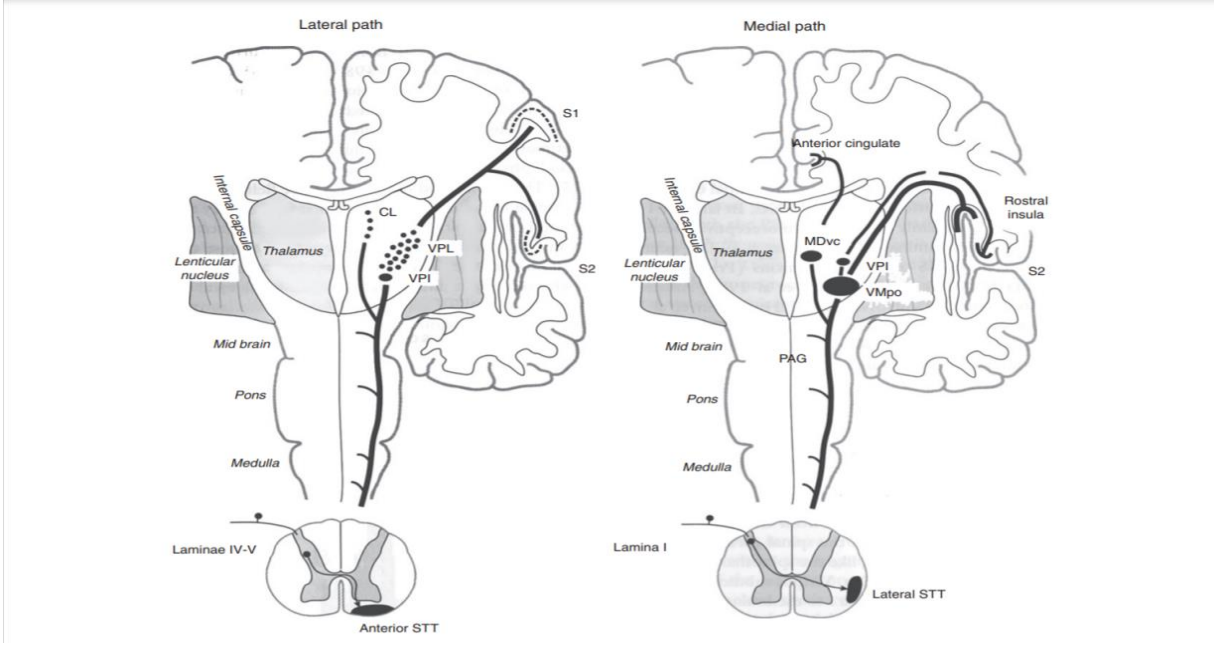
### 2.5.2.2. SPİNOTALAMİK YOL

Spinotalamik yol, periferik sinirlerden talamusun somatosensör bölgesine nosiseptif, sıcaklık, kaba dokunma ve basınç taşıyan duyuşal bir yoldur. Soba brülörüne dokunmak gibi acı verici bir uyarana hızlı geri çekilme tepkimizden sorumludur. Spinotalamik yol iki bitişik yoldan oluşur: anterior ve lateral. Anterior spinotalamik yol, kaba dokunma hakkında duyuşal girdi taşır. Lateral spinotalamik yol, ağrı ve sıcaklık hakkında bilgi taşır. Spinotalamik yolun bu iki bölümü belirsiz bir şekilde yan yana uzanır. Bu nedenle, bir yol olarak kabul edilebilirler. Spinotalamik yol, aynı zamanda spinoretikülotalamik yolu ve spinotektal yolu da kapsayan anterolateral sistemin bir parçasıdır [101].

Omuriliğin enine kesiti çoğu miyelinli olan yükselen ve inen aksonlardan oluşun beyaz maddeyi ve nöron gövdeleriyle birlikte glial hücrelerden oluşun gri maddeyi gösterir. Gri madde iki dorsal boynuz ve iki ventral boynuz ile merkezi olarak bulunur. Rexed gri cevher içinde dorsal boynuzda altı, ventral boynuzda üç ve endim çevresinde bir katman olmak üzere toplamda on katman tanımlanmıştır. Nosiseptif Aδ ve C lifleri dorsal boynuzun en dış tabakasını oluşturur. Dorsal boynuzda dik girerek yüzeysel katmanlarda (I ve II) son bulurlar ve derin katmanlara (V-VI-VII-X) uzanırlar. Beyaz cevherde kordona giriş noktalarından iki ile üç spinal segment üzerinde yukarı ya da aşağı uzanırlar ve Lissauer yolunu oluştururlar. Büyük ve miyelinli nosiseptif olmayan lifler dorsal boynuzun en dış tabakasını teğetsel olarak çevreler ardından yükselen ve segmental bir dal olarak ayrılırlar. Yükselen dallar, somatosensoryel bilgiyi ileten dorsal kolon medial lemniskal sistemi oluştururken, segmental dallar dorsal boynuzun ara katmanlarında (III-IV) son bulur [102].

Spinotalamik yolun ana işlevi, lateral kısmıyla ağrı ile sıcaklığı ve anterior kısmı aracılığıyla kaba dokunmayı taşımaktır. Spinotalamik yol, insanın hayatta kalmasında

zorunlu bir duyuşsal yoldur, çünkü ağrı ve sıcaklık bilgisini periferden talamusa taşıyarak, kişinin zararlı uyarılardan uzaklaşmasını sağlar ve burada işlenerek ve birincil duyu korteksine iletilir. Birincil duyuşsal korteks, potansiyel olarak zararlı uyarılara yanıt olarak hızlı hareket oluşturmak için kendisine yakın olan birincil motor korteks ile iletişim kurar [102].



Şekil 6. Spinotalamik yol [103]

Şekil 4'te yer alan Lamina I'de spinotalamik nöronlar tarafından alınan medial yol, lamina IV ve V'deki nöronlar tarafından alınan lateral yoldan farklıdır. Anterior spinotalamik yol aksonları daha derin nöronlar tarafından verilir ve lateral talamusta (VPL ve VPI ve centrolateral çekirdek) sonlanır. Lamina I nöronları tarafından verilen lateral spinotalamik yol aksonları, mediodorsal çekirdeğin (MDvc) ventral kaudal bölümü ve posterolateral talamustaki bir bölge dahil olmak üzere medial talamusa zarar verir. Bu şekilde bölge, VMpo adı verilen ayrı, nosiseptif/termoseptife özgü bir çekirdek olarak adlandırılmıştır ancak birkaç kanıt dizisi, lamina I nöronlarının VPI'nin yanı sıra VPL ve VPM'yi de innerve ettiğini göstermektedir. Bu çeşitli talamik innervasyondan, nosiseptif

bilgi, ağrı ve sıcaklığın ayırt edici yönleri için SI ve SII'ye ve ağrının duygusal, cezalandırıcı yönleri için ön singulat ve rostral insula'ya ulaşır [103].

Ağrı hakkında bilgi taşıyan aksonlar miyelinli A $\delta$  grubuna ya da miyelinsiz C grubu liflerine girer. A $\delta$  nosiseptörleri hızlı iletkenliğe sahiptir ve mekanik ile termal uyarılara duyarlıdır. C lifleri termal, mekanik ve kimyasal uyarılara yanıt verir. Genel olarak keskin bir ilk ağrı ve gecikmiş, yaygın ve uzun süreli olan ikinci ağrı olmak üzere iki ağrı algısı tanımlanmıştır [95]. İlk ağrı sinyalleri periferik sinirler içinden A $\delta$  ile omuriliğe taşınır. İkinci ağrı C lifleri ile taşınır [103]. Birincil duyusal ağrı lifleri omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan substantia jelatinoza'da sonlanır. Substantia Jelatinoza'daki nöronlardan gelen lifler omuriliğin kontralateral antroventral kadranından geçer ve spinotalamik yol ile beyne yükselir [104]. C tipi hücreler *formatio reticularis* aracılığı ile talamus'un *nuc.thalamicus intralaminaris* 'lerinde sonlanır [105].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Araştırma 65202830-050.04.04-367 sayılı Deney Hayvanları Etik Kurul izni ile Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmada strese maruz kalmamış ve standarda uygun kafeslerde bakılan erişkin erkek 42 adet erkek Wistar albino sıçan (yaklaşık 250-280 g ağırlığında) kullanılmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalardan faydalanılarak, ana kütleinin standart sapması 0,8 ve etki büyüklüğü 2 olarak tahmin edilmiştir. %5 önem seviyesi için gücün  $1-\beta=0,937930$  (%94) olabilmesi için her bir grupta 7 sıçan yer almıştır. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan laboratuvarından temin edilecek sıçanlar  $22\pm 2$  °C oda sıcaklığında 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, sestem yalıtılmış odada ve %  $55\pm 5$  oranda nemli ortamda tutulmuştur.  $1815 \text{ cm}^2$  (590x380x200 mm) ölçülerinde ve altlık olarak talaşın kullanıldığı polikarbon kafeslerde Ad-libitum beslenmelerine uygun olarak gerekli besin içeriğine sahip pelet yem ve içme suyu ihtiyaçları karşılanmıştır. Deney hayvanlarına PEMA maruziyeti her gün aynı saatlerde 10:00-15:45 saatleri arasında ışık ile ses düzeyi sürekli kontrol altında tutularak yapılmıştır. Altı deney grubu randomize seçilmiş sıçanlardan oluşturulmuştur.

##### 1) Sham Grubu

Sham grubuna herhangi bir işlem uygulanmamış ancak bu grup PEMA'ya maruz kalmadan 15 gün boyunca 165 dakika selenoidin içerisinde bekletilmiştir.

##### 2) EMA Grubu

EMA grubuna 15 gün boyunca 165 dk (30 dakika selonoide akım verilip 15 dakika susma yani akım kesen bir zaman rölesi kullanılarak) PEMA maruziyeti uygulanmıştır.

### 3) **Agonist Grubu**

Agonist grubuna tek günlerde (1-3-5-7-9-11-13-15.günler) NMDA agonisti olan NMDA (Marka: Boston USA Chemistry) 15 mg/kg enjekte edilmiştir [106].

### 4) **EMA Agonist Grubu**

EMA Agonist grubuna tek günlerde 15 mg/kg NMDA enjekte edildikten sonra PEMA maruziyeti uygulanmıştır.

### 5) **Antagonist Grubu**

Antagonist grubuna tek günlerde NMDA reseptörü antagonisti olan MK-801 ajanı (Marka: Abcam 10mg) 0.1 mg/kg enjekte edilmiştir [107,108].

### 6) **EMA Antagonist Grubu**

EMA Antagonist grubuna tek günlerde 0.1 mg/kg MK-801 enjekte edildikten sonra 165 dakika PEMA maruziyeti uygulanmıştır.

## 3.2. PULSLU ELEKTROMANYETİK ALAN MARUZİYETİ

Manyetik alanın oluşmasını sağlayan 400 mm boy ve 210 mm çapında fiber çatıdan yapılmış silindir şeklinde bir selenoiddir. Bu silindirin çevresine 1.4 mm kalınlığa sahip yalıtılmış bakır tel ile 1400 sarım yapılarak çıkış voltajı, değiştirilebilen bir güç kaynağına bağlanmıştır. Bu çalışma manyetik alanın oluşturulabilmesi amacıyla alternatif akım oluşturan güç kaynağı ve selenoid kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deneyde kullanılacak olan deney hayvanları gruplandırıldıktan sonra uluslararası standartlara uygun bir şekilde yapılmış olan selenoid içinde horizontal olarak oluşturulan 50 Hz frekansta 5 mT şiddetinde 30 dakikalık uygulamalar halinde ve 15 dakikalık aralıklarla günlük 165 dakika olacak düzenekte 15 gün boyunca her gün aynı saat aralıklarında, aynı yerde ve aynı pleksiglas kafeslerde selenoid içinde bekletilerek PEMA'ya maruz bırakılmıştır. Sham, agonist ve antagonist gruplarında elektromanyetik alan uygulaması

olmadığı için bu gruplarda da aynı uygulamalar elektromanyetik alan oluşturulmadan yani güç kaynağı kullanılmadan yine selenoid içinde bekletilerek tamamlanmıştır.



Şekil 7. Pulsu elektromanyetik alan uygulama düzeneği.

### 3.3. KOGNİTİF FONKSİYON TESTLERİ

#### 3.3.1. Pasif Sakınma Testi

Pasif sakınma testi, sıçanlarda öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesini sağlayan önemli testlerden bir tanesidir. Bu çalışmada tek denemeli geçişli pasif sakınma düzeneği kullanılmıştır. Bu düzenek programlama ve kayıt ünitesi ile test kutusu bölümlerinden oluşmaktadır. Programlama ve kayıt ünitesi test kutusundaki siyah ve beyaz bölümler arasında bulunan kapıyı ve elektrik akımının üretimini kontrol etmeyi sağlar. Kayıt ünitesi ile sıçanların karanlık alana geçiş süreleri ölçümlenir. Pasif sakınma düzeneği eşit ebatla biri karanlık diğeri aydınlık iki bölümden oluşur. Bölümler 20x20x22 cm ebatındadır. İki bölümü birbirinden ayıran ve aradaki geçişi sağlayan 6x5 cm ebatında giyotin kapı bulunmaktadır. Karanlık zeminin tabanında bulunan ızgaralar elektrik şok ünitesine bağlıdır. Sıçan aydınlık bölmeye bırakılmış ve karanlık bölmeye geçme süresi ölçülmüştür. Sıçan karanlık bölmeye geçtiğinde giyotin kapı kapatılmış ve karanlık bölgenin ızgaralarından elektrik şoku verilmiştir. Bu esnada

kapı kapalı bulunduğu için sıçan karanlık bölgede kalmaya devam etmiştir. Pasif sakınma deneyi alıştırma ve öğrenme periyodu ile retansiyon periyodu olarak iki aşamada planlanmıştır. Alıştırma ve öğrenme periyodunda yukarıda belirtilen prosedürler uygulanmıştır. İkinci aşamada ise organizmanın öğrendiği bilgiyi anımsayıp anımsamadığı süre ölçümleriyle belirlenmiştir.

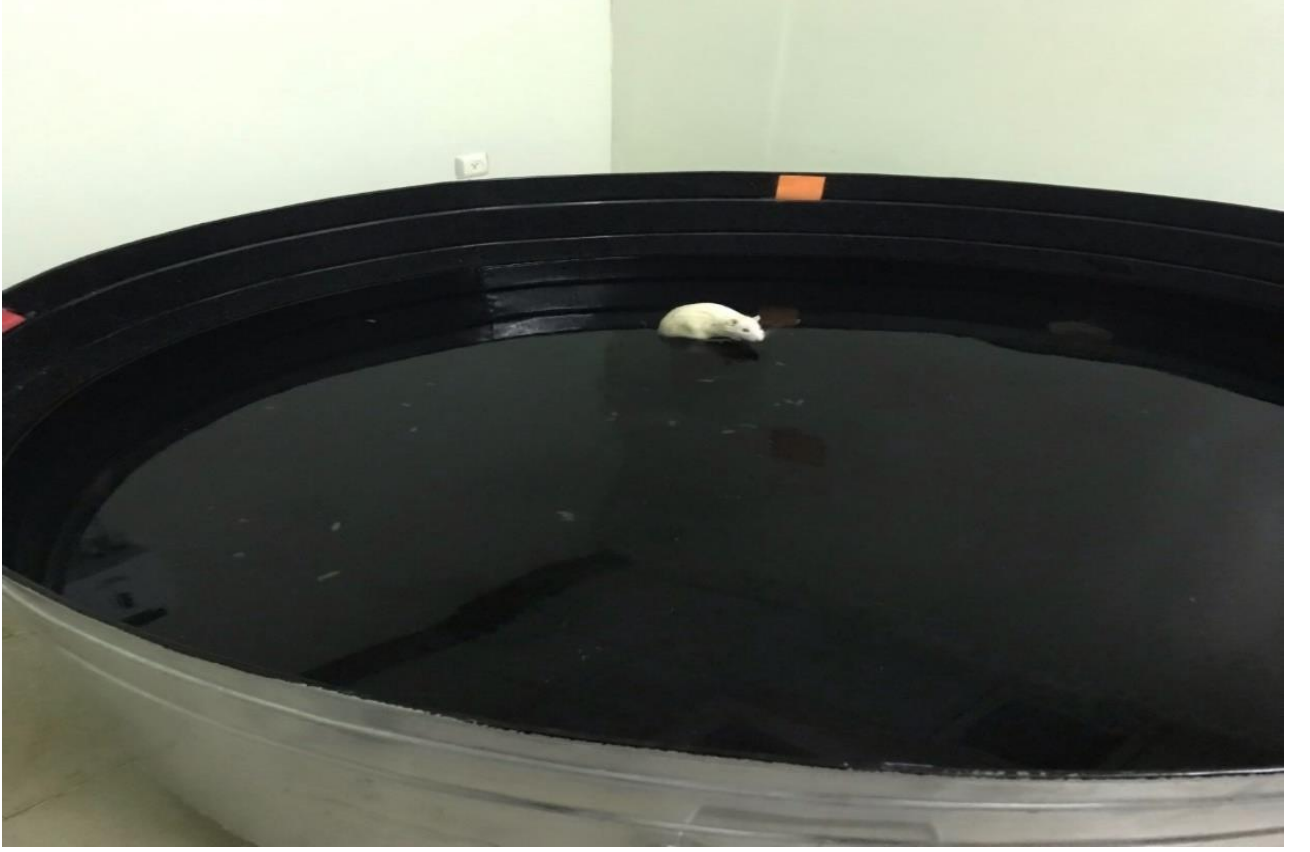


Şekil 8. Pasif sakınma test düzeneği.

### 3.3.2 Morris Su Labirent Testi

Sıçanlar dairesel su tankına gizli olan kaçış platformunu bulmak için mekânsal ipuçlarını kullanacak şekilde eğitilmiştir. Bu eğitim 4 gün boyunca devam etmiştir. Bu tankın çapı 1.2 m, derinliği 43 cm'dir ve su yüzeyinin 2 cm altında saklı platform mevcuttur. Su sıcaklığı 23- 25 °C aralığında tutulmuştur. Sıçanlar her denemede platformun farklı bir bölgesine bırakılmış ve platformun yerini öğrenmesi beklenmiştir. Sıçanların saklı platformu 60 sn içinde bulması beklenmiş ve 10 sn platform üzerinde durmasına izin verilmiştir. Platformu 60 sn içinde bulamayan sıçanların platformu

bulması sağlanmış ve 10 sn platform üzerinde tutulmuştur. Test aşamasında platform tanktan çıkarılmış ve sıçan tekrar suya bırakılmıştır.



şekil 9. Sıçanlarda uzaysal bellek prformansının ölçüldüğü morris su labirenti düzeneği.

### 3.3.3 Açık Alan Testi

Açık alan aparatı dört ayaklı pleksiglas bir alandan (90x90x30) oluşmaktadır. Alanın tabanı alanın merkezini ve çevresini belirleyebilmek için 16 kareye bölünmüştür. Sıçanlar alanın merkezine yerleştirilmiş ve aktiviteleri 5 dk boyunca bir video izleme cihazı ile kaydedilip analiz edilmiştir. Defekasyon sayısı, geçilen kare sayısı, tımarlanma sayısı ve arka ekstremiteler üzerine şahlanma hareketleri ölçülmüştür. Alan her denemeden sonra temizlenmiştir.

### 3.3.4. Yükseltilmiş T- Labirent Testi

Test, 50x12 cm ebatında 2 açık ve 1 kapalı koldan oluşan yerden yüksekliği 50 cm olan bir deney düzeneğinden oluşur. Kapalı kol 40 cm yükseklikte pleksiglastan yapılan bir duvar ile kapatılmıştır. Bu test yerden yükseklik, ışıklandırma ve açık alanın anksiyete oluşturduğu varsayımından temellenerek dizayn edilmiştir. Sıçanların açık kolda geçirdiği sürenin azalması ve kapalı kolda geçirilen sürenin artması anksiyete göstergesi olarak kabul edilir. Sıçan açık alanın ortasına yerleştirilmiş ve deneye 5 dk alıştırma döneminin sonunda başlanmıştır. Sıçan 4 ayağıyla açık ya da kapalı kola girdiğinde o kolda kabul edilmiştir. Sıçanlar labirentte 5 dk boyunca tutulmuş ve bu kollarla geçirdiği süre ölçülmüştür. Açık kolda geçirilen sürenin platformda geçirilen tüm süreye oranının yüzdesi anksiyetenin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

## 3.4. AĞRI TESTLERİ

### 3.4.1 Hot Plate

Hot-plate testi kemirgenlerin ağrı eşiğinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntemlerdendir. Test, 50-57 °C'de ısıtılmış bakır ve demirden yapılmış bir yüzeyden oluşur. Hayvanın ısıtılan yüzeyde kalması istendiği için hareket kabiliyetinin



Şekil 10. Termal ağrı ölçümlerinde kullanılan hot plate düzeneği

kısıtlanmayacağı büyüklükte pleksiglas bir silindir kullanılmıştır. Burada ölçülen parametre hayvanın yüzeye bırakıldıktan sonra arka ayağını çekmesine kadar geçen süredir. Doku hasarına sebep olabileceği için test 30 saniyeden fazla uygulanmamıştır.

### 3.4.2. Tail Flick Testi

Tail flick testinde hayvanın kuyruğunda belirli bir noktaya bir lamba aracılığıyla ısı uygulanmıştır. Kuyruğun konulduğu alanın altında bir fotosensör vardır. Radyant ısı kuyruğun belli bir bölümüne uygulanmış ve hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğunu çektiğinde fotosensör aracılığıyla devre kapanmıştır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğun ısı uygulanan noktadan çekilmesine kadar geçen süre tespit edilmiştir. Kuyruk çekme süresi olarak değerlendirilen bu basit spinal refleks hayvanın ağrı eşiğini belirler. Deneklerin kuyruklarının uçlarından 3 cm distalden işaretlenmesinin ardından termal stimülasyon gerçekleştirildi. Doku hasarının oluşmasını engellemek amacıyla test kesme süresi (cut-off latency) 15 saniye olarak belirlenmiştir.



Şekil 11. Ağrı ölçümlerinde kullanılan Tail- Flick test düzeneği

### 3.5. CERRAHİ İŞLEMLER

Kognitif fonksiyon testleri uygulandıktan hemen sonra sıçanlara ksilazin (1 mg/kg; i.p.) ve ketamin ( 22 mg/kg; i.p.) enjeksiyonu yapılarak servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanmış ve bu işlemim hemen ardından kafatasından hipokampüs ve prefrontal korteks dokuları çıkarılmıştır. Çıkarılan beyin dokuları -80 °C’de saklanmak üzere örnek ependorflara yerleştirilmiştir.



Şekil 12. Anestezi sonrasında sıçanlardan disekte edilen beyin dokusu.

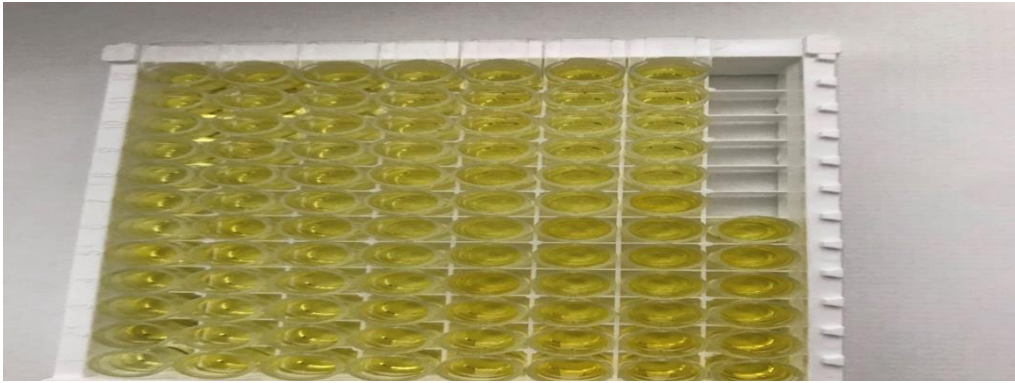
### 3.6. ELISA

Beynin hipokampüs ve prefrontal korteks dokularından alınan örnekler BT Lab marka NMDA 1 ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik bir test yöntemi olan ELISA ile incelenmiştir.

Standart, 240 ng/ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120 µl standart (480 ng/ml) 120 µl standart seyreltici ile sulandırıldı. 120 ng/ml, 60 ng/ml, 30 ng/ml ve 15

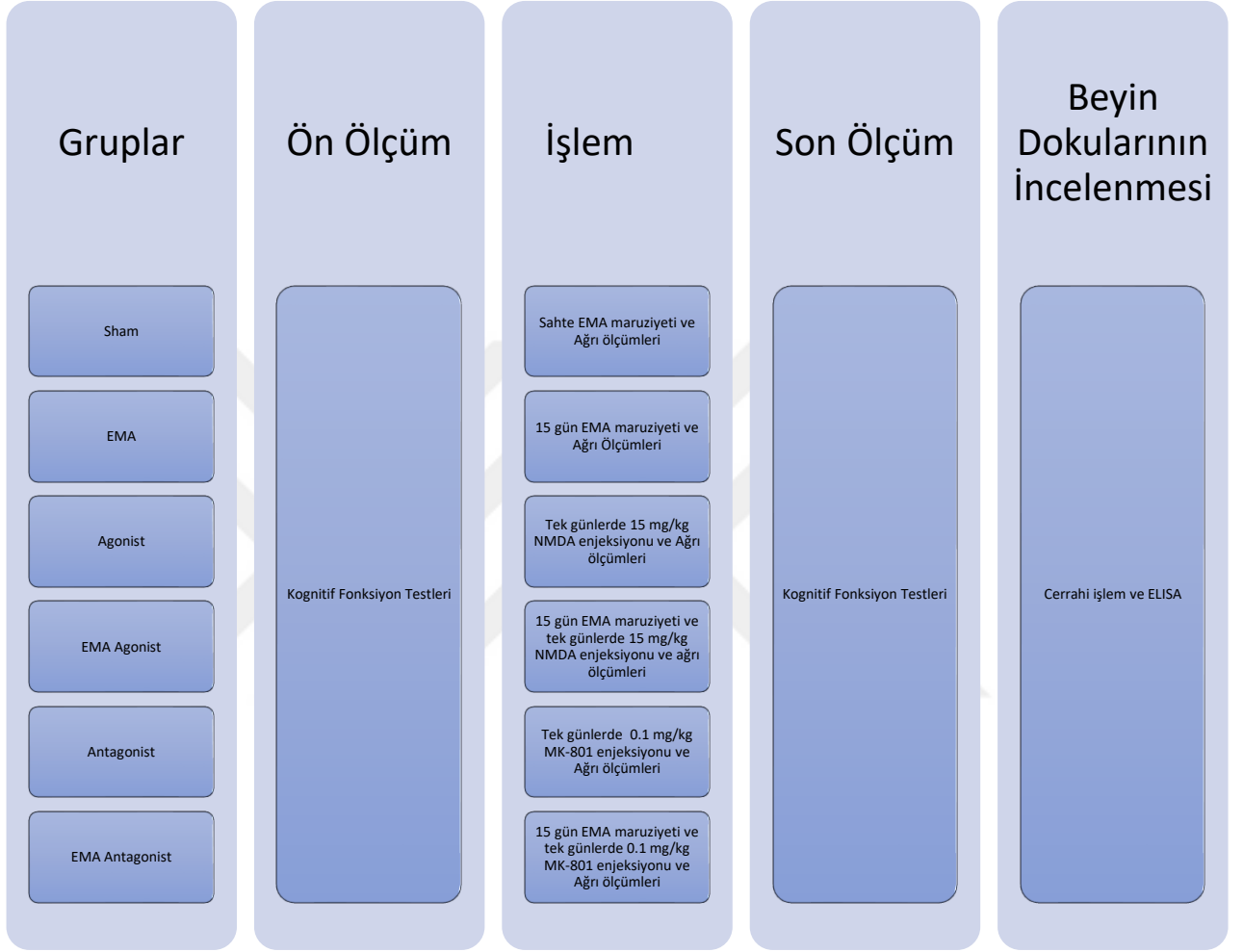
ng/ml çözeltiler üretmek için standart stok solüsyonunu (240 ng/nl) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyrelterek çift standart noktalar hazırlandı. Standart seyreltici sıfır standart (0 ng/ml) görevi görür.

500 ml 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 ml yıkama tamponu konsantresini 25x distile su içinde kristaller tamamen eriyene kadar seyreltilmiştir. Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler hazırlanıp oda sıcaklığında tahlil edilmiştir. Standart kuyuya 50 µl standart eklenmiştir. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyuya antikor eklenmemiştir. Numune kuyularına 40 µl numune eklendi ve ardından numune kuyularına 10 µl anti-GRIN1 antikorunu eklendi ardından numune kuyularına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İyi karıştırılarak plaka bir kapatıcı ile örtüldükten sonra 37 °C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kapatıcı çıkarılmış ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Plaka kağıt havlu ile kurulanmıştır. Her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu A ve ardından her kuyuya 50 ul substrat solüsyonu B eklenmiştir. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak kuyuların optik yoğunluğu belirlendi.



Şekil 13. ELISA yöntemiyle hipokampus ve prefrontal korteksteki NMDA konstrasyon seviyesi ölçülmüştür.

### 3.7. DENEY PROTOKOLÜ



Şekil 14. Deney protokolü.

Kognitif fonksiyon ve ağrı testleri bütün sıçanlara uygulanmıştır. Ağrı ölçümleri iki günde bir olarak alınmıştır. Pasif sakınma ve Morris su labirenti testi sıçanlarda kaygı oluşturacağı için öncelikle açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testleri uygulanmıştır. Sham grubu dışındaki tüm sıçanlara 15 gün boyunca 165 dk, 5 mT elektromanyetik alan maruziyeti uygulanmıştır. Sıçanlara sadece tek günlerde (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15. günlerde) tail flick ve hot plate testleri uygulanmıştır. Ölçümler aynı günlerde 30 dk

aralıklarla (0, 30, 60, 90 ve 120. Dk) alınmıştır. Sham grubuna elektromanyetik alan uygulanmazken 165 dk selanoid içerisinde bekletilmiş ve diğer gruplarda olduğu gibi ölçüm alınmıştır. NMDA reseptör agonist ve antagonist uygulanan gruplarda yine tek günlerde ajan uygulandıktan 30 dk sonra 0.dk ölçümü alınmış ve sıçanlar manyetik alan cihazına yerleştirilmiştir.

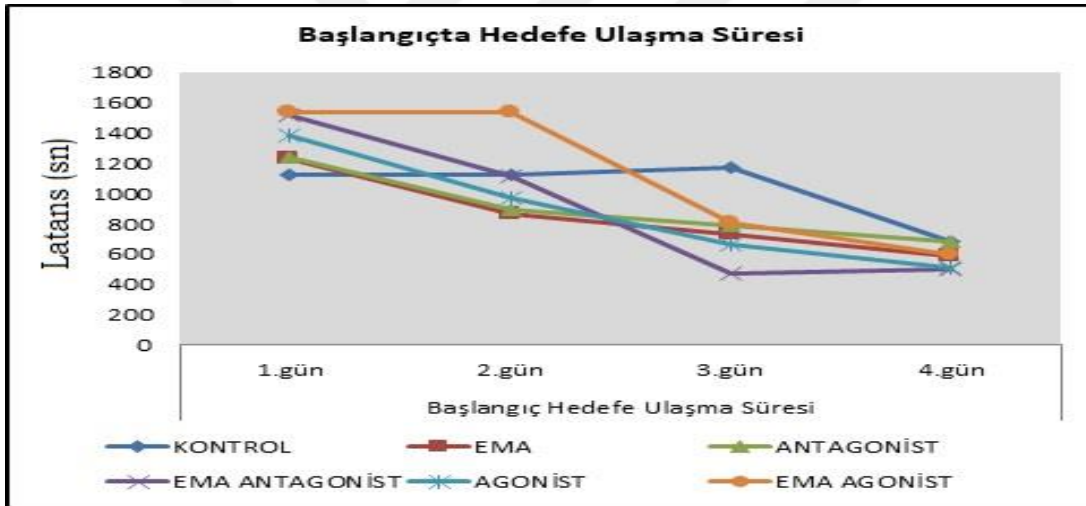
### **3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler için IBM SPSS.22 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> çeyreklikler) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni Dunn kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Pulsu Elektromanyetik Alan ve Morris Su Labirenti Test Parametreleri

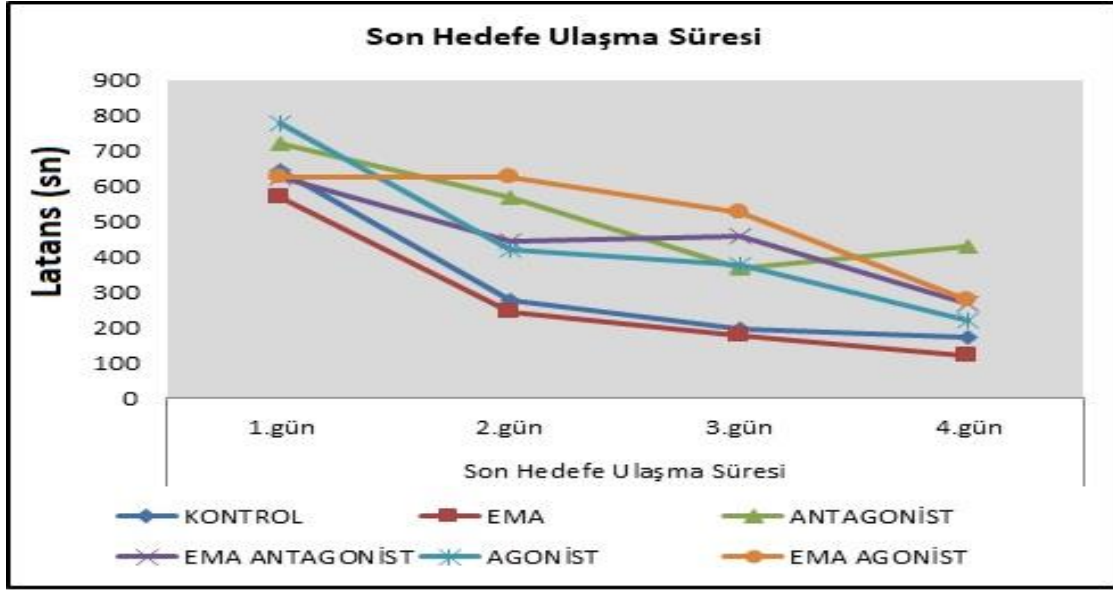
Morris Su Labirenti (MWM) testi uzamsal öğrenme ve belleği ölçer. Yer bulma öğrenmesinin değerlendirilmesinde; Morris su labirenti ile yapılan yer bulma öğrenmesi deneyleri gerçekleştirilmiştir. Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan kaçış süresi, yüzme mesafesi parametrelerinin, hayvanların bireysel motor fonksiyonlarının pulsuz EMA'ya maruziyetten etkilenip etkilenmediği NMDA agonisti (NMDA) ve antagonisti (MK – 801) kullanılarak NMDA reseptör yolağı üzerinden yüzme hızı değerlendirmesi ile ortaya konulmuştur.



Şekil 15. Tüm grupların hedefe ulaşma süre grafikleri

Şekil 15’de 6 deney grubunun başlangıçta 4 günlük hedefe ulaşma sürelerini ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. Birinci günde ilk ölçüme göre son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). İkinci günde ilk ölçüme göre son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Üçüncü günde ilk ölçüme göre son ölçüm hedefe ulaşma

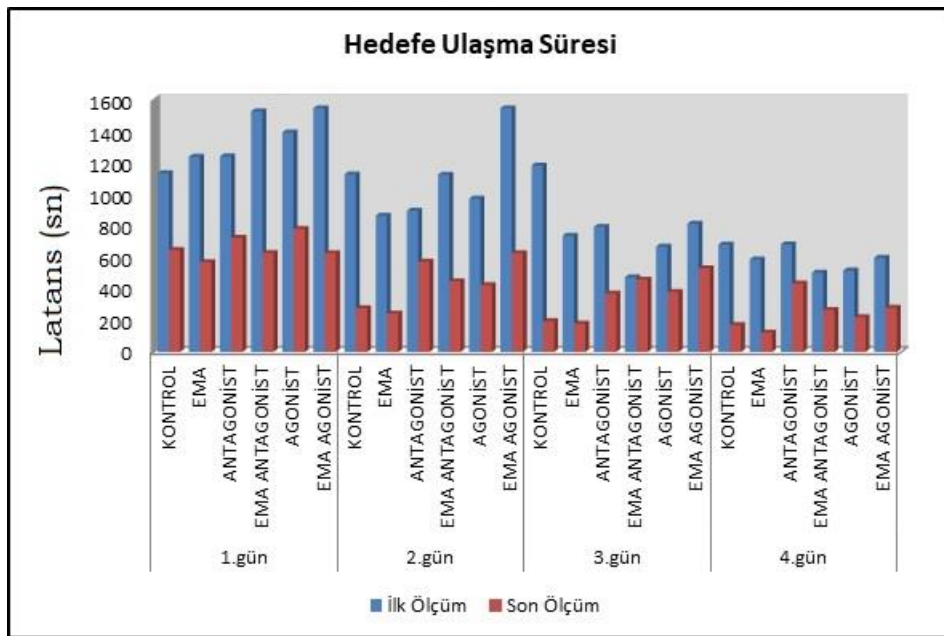
sürelerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Dördüncü günde ilk ölçüme göre son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



Şekil 16. Tüm grupların başlangıçta hedefe ulaşma sürelerinin grafiği.

On beş günlük pulslu EMA (50 Hz, 0,5 mT, 165 dakika) maruziyetinden sonraki EMA, ilaçlı gruplar ve kontrol (sham) grubu dahil olmak üzere yeniden 4 günlük aynı MWM test uygulandı ve sonuçlar son hedefe ulaşma süresi Şekil 16' da ortalama  $\pm$  SH olarak verildi. *Kontrol* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.güne göre 4.gün hedefe ulaşma sürelerindeki düşüş anlamlı bulunurken ( $p=0,001$ ), diğer ikililer anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *EMA* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.güne göre 3.gün ve 4.gün hedefe ulaşma sürelerindeki düşüş anlamlı

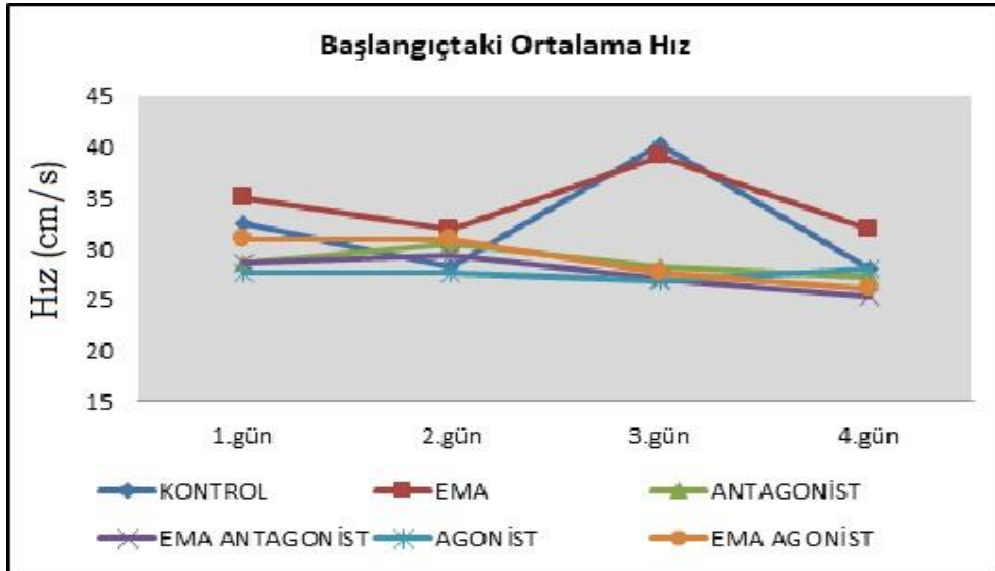
bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,012$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). *Antagonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *EMA Antagonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *Agonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,008$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.güne göre 4.gün hedefe ulaşma sürelerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ( $p=0,006$ ;  $p<0,01$ ). *EMA Agonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm hedefe ulaşma sürelerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,023$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.güne göre 4.gün ( $p=0,012$ ) ve 2.güne göre 4.gün ( $p=0,012$ ) hedefe ulaşma sürelerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



Şekil 17. Hedefe ulaşma sürelerinin ilk ve son ölçümlerinin gruplar göre dağılımı.

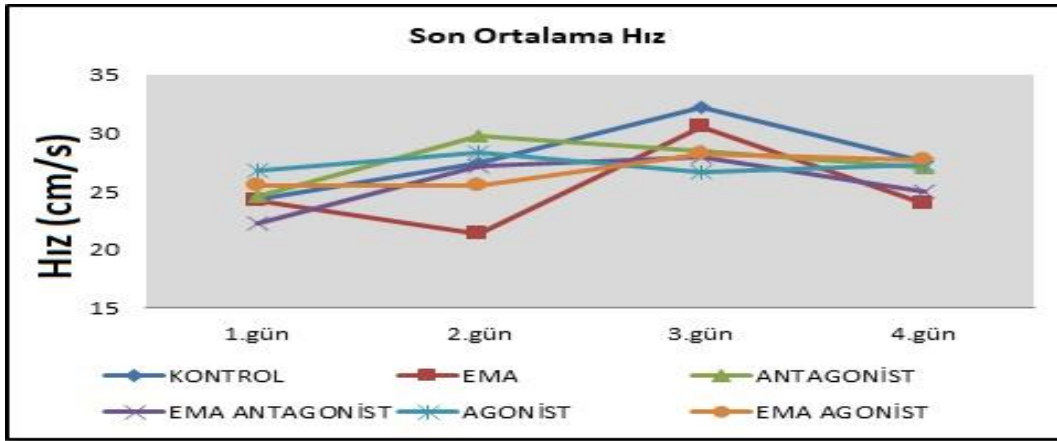
Şekil 17’de verilen tüm grupların istatistiki değerlendirmelerinde; Antagonist grubunun 1.gün ilk ölçüme göre son latans ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ( $p=0,036$ ;  $p<0,05$ ). EMA Antagonist grubunun 1.gün ilk ölçüme göre son latans ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ( $p=0,018$ ;  $p<0,05$ ). Agonist grubunun 1.gün ilk ölçüme göre son latans ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ( $p=0,018$ ;  $p<0,05$ ). Ema Agonist grubunun 1.gün ilk ölçüme göre son latans ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,036$ ;  $p<0,05$ ).

Birinci günde ilk ölçüme göre son latans ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Gruplara göre 2. gün ilk ve son latans ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). 3.günde ilk ölçüme göre son latans ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). 4.günde ilk ölçüme göre son latans ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



Şekil 18. Tüm grupların ortalama hızları.

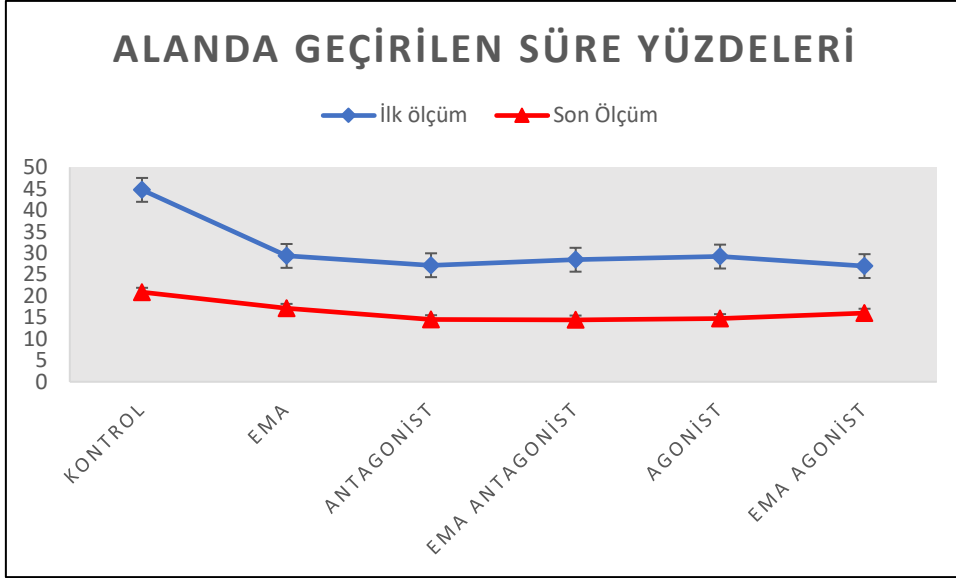
Şekil 18’ de 6 deney grubunun 4 günlük başlangıçta hızları (cm/s) ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. 1.günde ilk ölçüme göre son ortama hız ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). 2.günde ilk ölçüme göre son ortama hız ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ema grubun 2.gün ilk ölçüme göre son ortalama hız ölçümlerindeki değişim, Antagonist ve Agonist gruplarından daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,020$ ;  $p=0,003$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların 2.gün ilk ölçüme göre son ortama hız ölçümlerindeki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Üçüncü günde ilk ölçüme göre son ortama hız ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Dördüncü günde ilk ölçüme göre son ortama hız ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



Şekil 19. PEMA maruziyeti sonrası grupların ortalama hız grafikleri.

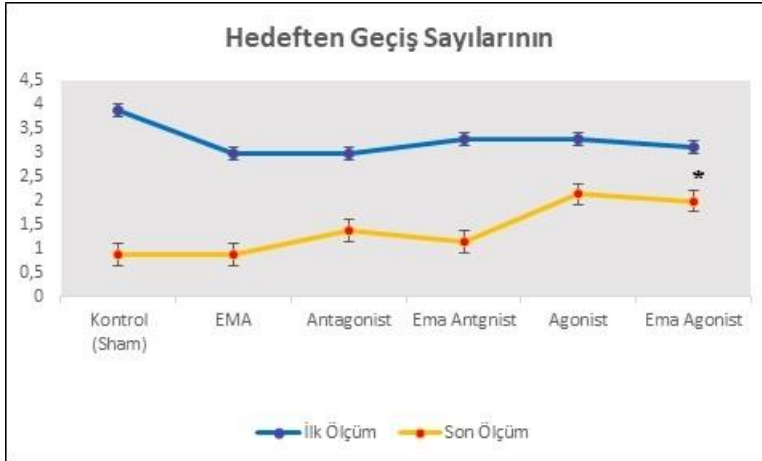
Şekil 19’da *Kontrol* grubunda yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.güne göre 3.gün son ortama hız ölçümlerindeki artış anlamlı bulunurken ( $p=0,022$ ;  $p<0,05$ ), diğer gruplarla son hız ölçümünün 1. gün ikili karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *EMA* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm ortama hız ölçümlerindeki

değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *Agonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün ilk ölçüm ortama hız ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *Agonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm ortama hız ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *Antagonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm ortama hız ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.güne göre 2.gün ve 3.gün son ortama hız ölçümlerindeki artış anlamlı bulunurken (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,022$ ;  $p<0,05$ ), diğer ikili karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *EMA Agonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün ilk ölçüm ortama hız ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *EMA Agonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm ortama hız ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). *EMA Antagonist* grubunun 1.gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün son ölçüm ortama hız ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,020$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.güne göre 3.gün son ortama hız ölçümlerindeki artış anlamlı bulunurken ( $p=0,023$ ;  $p<0,05$ ), diğer ikili karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil 20. Hedef kadranda geçirilen süre grafiği.

Şekil 20’de tüm grupların MWM testindeki alanda geçirilen süre yüzdeleri gösterilmektedir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. Şekil 20’de ilk ölçüme göre son ölçüm alanda geçirilen süre yüzdelerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



Şekil 21. Hedeften geçiş sayı grafiği.

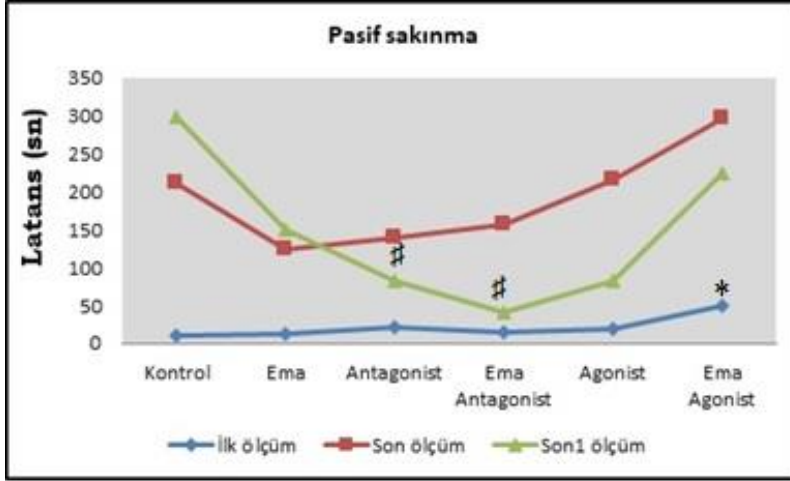
Şekil 21’de tüm grupların MWM testindeki hedeften geçiş sayıları gösterilmektedir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA Antagonist grubun alana

giriş sayısı son ölçümleri, EMA grubundan daha yüksektir ( $p=0,008$ ;  $p<0,01$ ). Tüm değerler ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir.

Şekil 21’de platforma göre; hedeften geçiş sayıları gruplara göre ilk alana giriş sayısı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist ve EMA Antagonist grupların ilk alana giriş sayısı ölçümleri, EMA grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,028$ ;  $p=0,018$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların ilk alana giriş sayısı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre son alana giriş sayısı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,014$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA Antagonist grubun alana giriş sayısı son ölçümleri, EMA grubundan daha yüksektir ( $p=0,008$ ;  $p<0,01$ ). Diğer grupların son alana giriş sayısı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### **4.2. Pulsu Elektromanyetik Alan ve Pasif Sakınma Test parametreleri**

Pulsu EMA maruziyetinden NMDA agonisti ve antagonisti (MK – 801) kullanılarak NMDA reseptör yolağı üzerinden çağrışımsal öğrenmenin ve hafızanın etkilenip etkilenmediği değerlendirmek için kullanılan korkuyla ağırlaştırılmış bir test olan Pasif sakınma testi, kullanıldı. Bu test sonuçlarına göre Şekil 22’de 6 grubunun tüm değerleri ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir.



Şekil 22. Pasif sakınma ölçüm grafiği

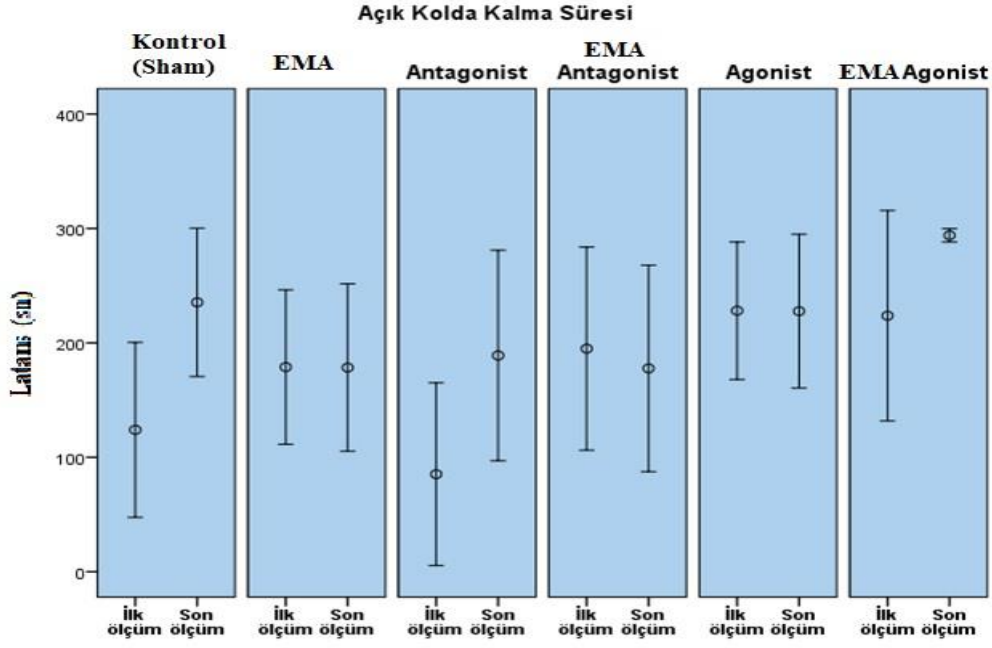
Şekil 22’de ilk ölçüm alıştırma olarak test edilmiştir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. İlk ölçümde, EMA Agonist grubun pasif sakınma ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ( $p=0,023$ ;  $p<0,05$ ). Kontrol grubunun son1 pasif sakınma ölçümleri, EMA Antagonist ve Antagonist gruplarından daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,015$ ;  $p=0,025$ ;  $p<0,05$ ).

Şekil 22’de görülen eğrilerden gruplara göre ilk pasif sakınma ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA Agonist grubun pasif sakınma ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ( $p=0,023$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların ilk pasif sakınma ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre son pasif sakınma ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre son1 pasif sakınma ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun son1 pasif sakınma ölçümleri, EMA Antagonist ve Antagonist gruplarından daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,015$ ;  $p=0,025$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların son1 pasif sakınma ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

İlk ölçüme göre son ölçüm pasif sakınma ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). İlk ölçüme göre son1 ölçüm alana pasif sakınma ölçümlerindeki değişim ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubun ilk ölçüme göre son1 pasif sakınma ölçümlerindeki değişim, *EMA Antagonist*, *Antagonist* ve *Agonist* gruplarından daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,006$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,026$ ;  $p<0,05$ ). Diğer ikili karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Son ölçüme göre son1 ölçüm alana pasif sakınma ölçümlerindeki değişim de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,004$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun son ölçüme göre son1 pasif sakınma ölçümlerindeki artış, *EMA Antagonist* ve *Agonist* gruplarında ise son ölçüme göre son1 pasif sakınma ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,010$ ;  $p=0,031$ ;  $p<0,05$ ). Diğer ikili karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

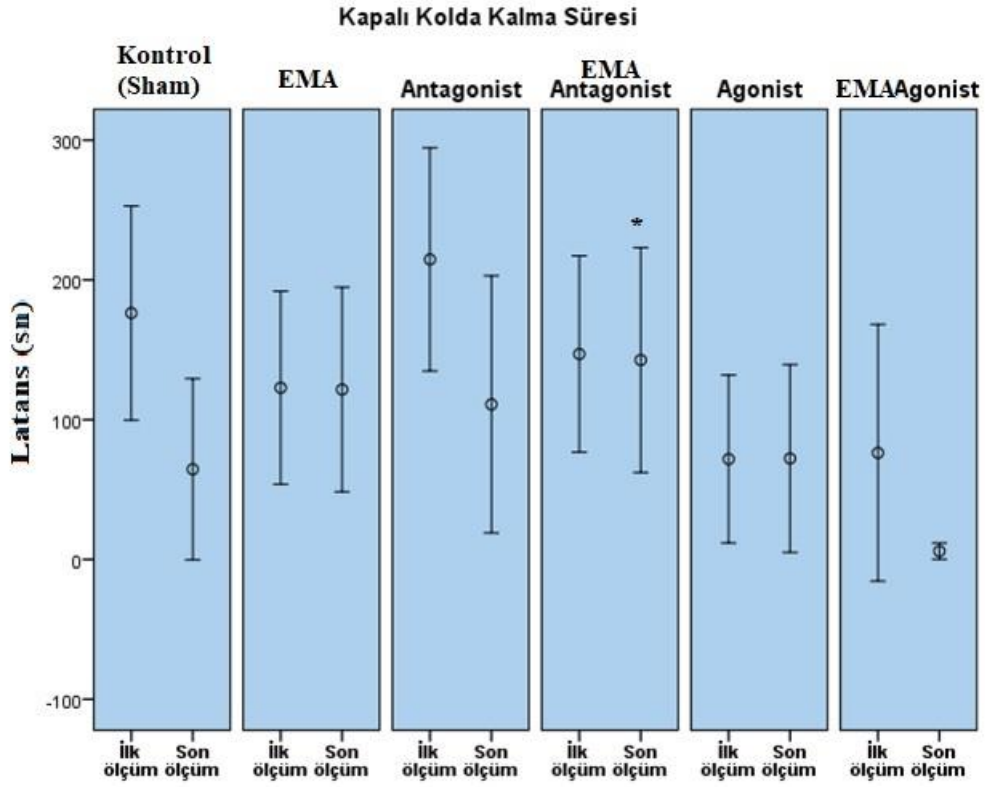
#### **4.3. Pulsu Elektromanyetik Alan ve Yükseltilmiş T Labirent Test Parametreleri**

Aynı hayvanda hem şartlı korku (conditioned fear) hem de şartsız korku (unconditioned fear) cevaplarının elde edilmesi için kullanılabilir. Öğrenilmiş korkuyu yansıtan şartlı sakınma cevapları (inhibitory avoidance), ardışık her 3 denemede hayvanın kapalı kolu terk etmesi için geçen süreler ile, şartsız korkuyu yansıtan kaçma cevabı ise, açık kolu terk etmesi için geçen süre ile değerlendirilir. Şartlı sakınma cevabının anksiyete bozukluğu ile, kaçma cevabının ise panik bozukluklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [109]. Pulsu EMA maruziyetinden NMDA agonisti (NMDA) ve antagonisti (MK – 801) kullanılarak NMDA reseptör yolağı üzerinden koşullu ve koşulsuz korkuyu sıçanlarda değerlendirmek için yükseltilmiş T labirent testi kullanıldı.



Şekil 23. Yükseltimiş T labirent testinde AKKS değerleri.

Şekil 23'te gruplara göre ilk ve son açık kolda kalma süresi (AKKS) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Kontrol, Ema, Antagonist, Ema Antagonist, Agonist ve Ema Agonist gruplarının ilk ölçüme göre son AKKS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). İlk ölçüme göre son AKKS ölçümlerindeki değişim de, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).



Şekil 24. Yükseltilmiş T labirent testinde KKKS değerleri.

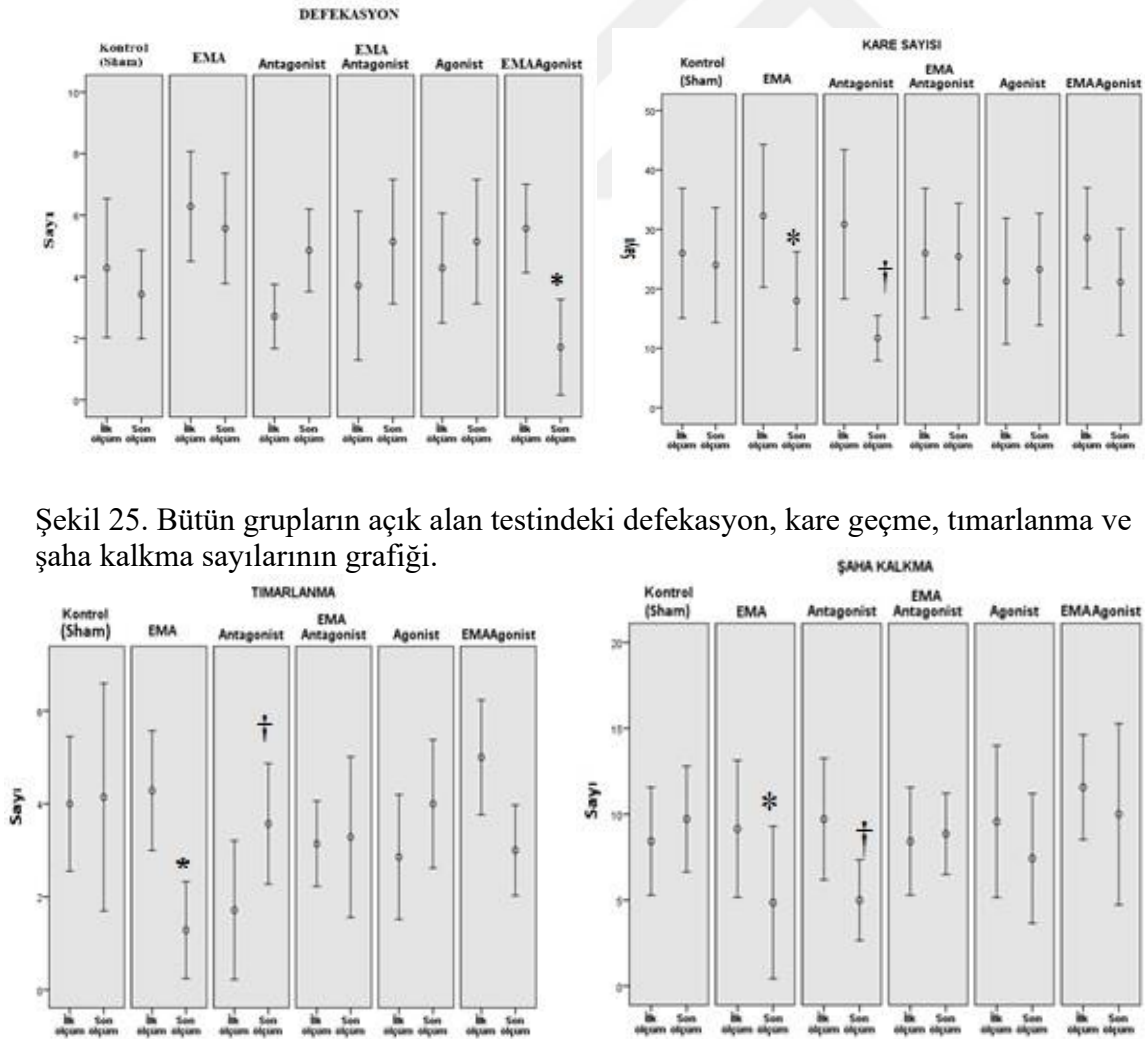
Tüm grupların yükseltilmiş T labirent parametrelerinden kapalı kolda kalma süresine (KKKS) ait değerler gösterilmektedir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. Son KKKS ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA Antagonist grubun son KKKS ölçümleri, EMA Agonist gruptan daha yüksektir ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ).

Şekil 24’de gruplara göre ilk KKKS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ); son KKKS ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA Antagonist grubun son KKKS ölçümleri, EMA Agonist gruptan daha yüksektir ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ). Kontrol, EMA, Antagonist, EMA Antagonist, Agonist ve EMA Agonist gruplarının ilk ölçüme göre son KKKS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). İlk ölçüme göre son KKKS ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

#### 4.4. Pulsu Elektromanyetik Alan ve Açık Alan Test parametreleri

Açık alan testi, lokomotor aktivite ve sedasyonun tespitinde de kullanılan bir testtir. Locomotor aktivite çizgi geçme sayısı ile, çevreyi keşfetme davranışı ise arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı ile doğru orantılıdır. Kaşınma ve defekasyon sayısı otonom fonksiyonların göstergesi sayılır. Pulsu EMA maruziyetinden NMDA agonisti (NMDA) ve antagonisti (MK – 801) kullanılarak NMDA reseptör yolağı üzerinden koşullu ve koşulsuz korkuyu sıçanlarda değerlendirmek için yükseltmiş T labirent testi kullanıldı.



Şekil 25. Bütün grupların açık alan testindeki defekasyon, kare geçme, tımarlanma ve şaha kalkma sayılarının grafiği.

Tüm grupların açık alan parametrelerinden defekasyon, kare geçme, tımarlanma, şaha kalkmaya ait değerleri şekil 25’te gösterilmektedir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. Defekasyonda yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA grubun son Defekasyon ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ). Kare geçiş sayısında EMA grubun ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki düşüş ile birlikte Antagonist grubun ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ). Tımarlanmada EMA grubunda ilk ölçüme göre son tımarlama ölçümlerindeki düşüş, Antagonist grubunda ilk ölçüme göre son tımarlama ölçümlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ( $p=0,013$ ;  $p<0,05$ ). Şaha kalkma da EMA grubun ilk ölçüme göre son şaha kalkma ölçümlerindeki Antagonist grubun ilk ölçüme göre son şaha kalkma ölçümlerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,028$ ;  $p<0,05$ ;  $p=0,042$ ;  $p<0,05$ ).

Şekil 25’te gruplara göre Kontrol, EMA Antagonist, Agonist ve EMA Agonist gruplarının ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). EMA grubun ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,028$ ;  $p<0,05$ ). Antagonist grubun ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ).

İlk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). İlk defekasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ); son Defekasyon ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,037$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA grubun son Defekasyon ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ). Kontrol, EMA, Antagonist, EMA

Antagonist ve Agonist gruplarının ilk ölçüme göre son defekasyon ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gruplara göre ilk ve son kare sayısı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Kontrol, EMA Antagonist, Agonist ve EMA Agonist gruplarının ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

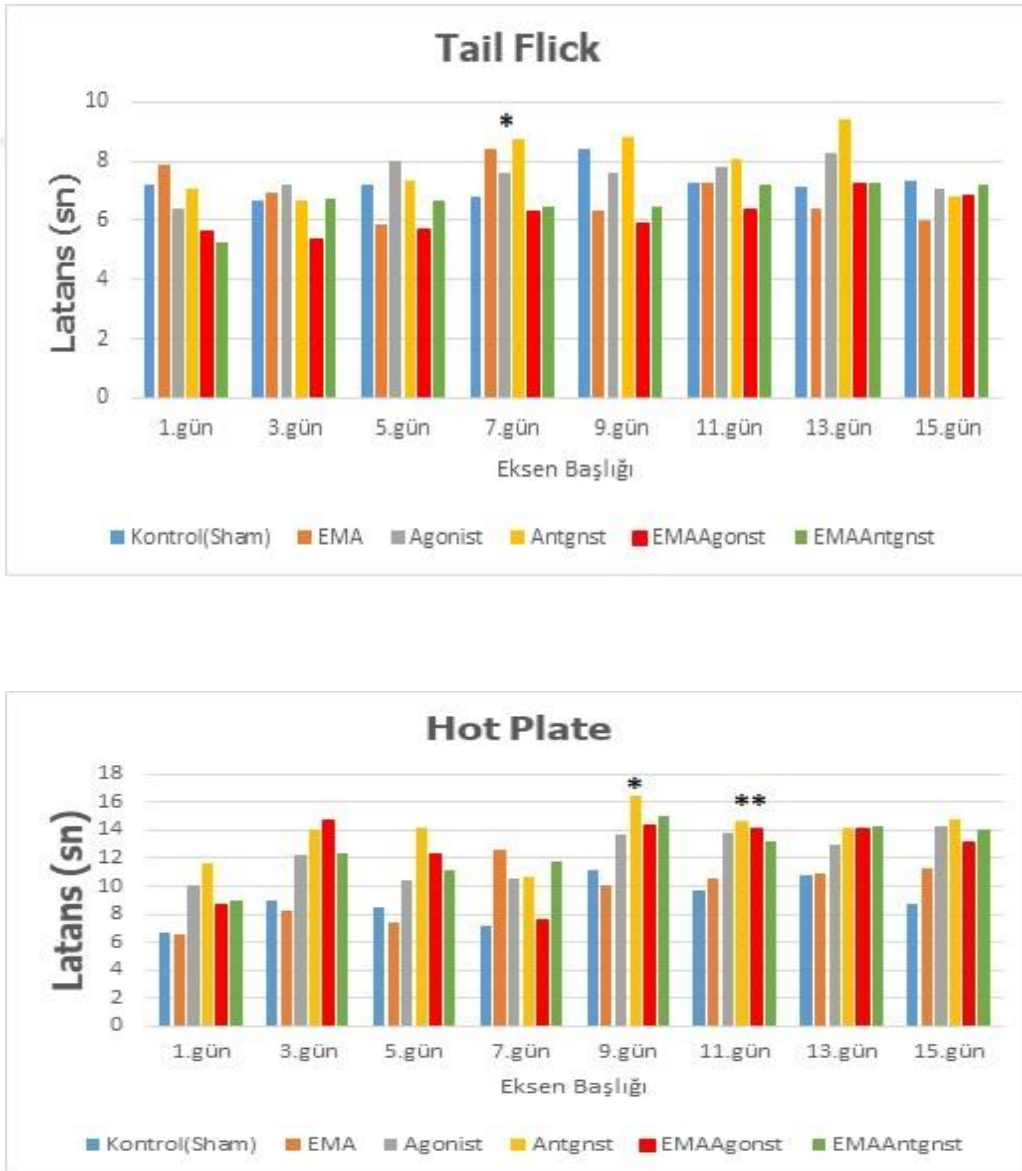
Tımarlanma parametresi dikkate alındığında; İlk ölçüme göre son tımarlama ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,007$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist grubunda ilk ölçüme göre son tımarlama ölçümlerindeki artış ve EMA grubunda ilk ölçüme göre son tımarlama ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ( $p=0,013$ ;  $p<0,05$ ). Diğer ikili karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Şaha kalkma parametre değişimi; gruplara göre ilk ve son şaha kalkma ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Kontrol, EMA Antagonist, Agonist ve EMA Agonist gruplarının ilk ölçüme göre son şaha kalkma ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). EMA grubun ilk ölçüme göre son şaha kalkma ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,028$ ;  $p<0,05$ ). Antagonist grubun ilk ölçüme göre son şaha kalkma ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,042$ ;  $p<0,05$ ). İlk ölçüme göre son şaha kalkma ölçümlerindeki değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

#### **4.5 Pulsu Elektromanyetik Alan ve Ağrı Test parametreleri**

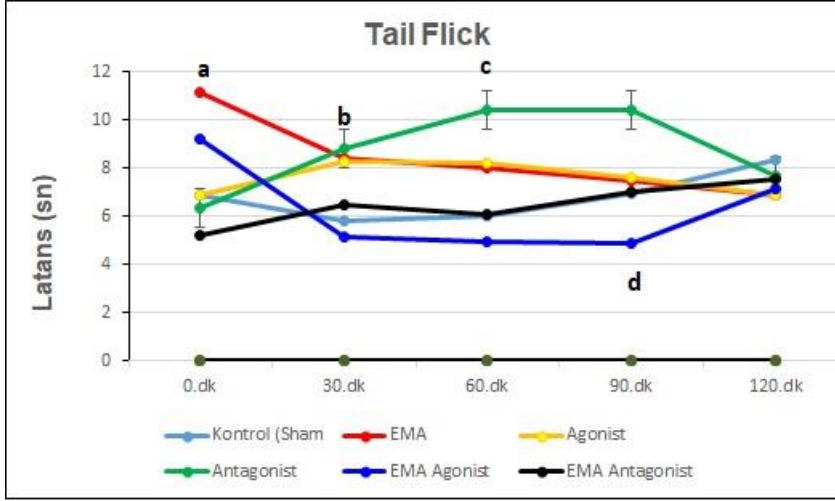
Pulsu EMA maruziyetinden NMDA agonisti ve antagonisti (MK-801) kullanılarak NMDA reseptör yolağı üzerinden termal ağrı üzerine etkisinin

belirlenebilmesi için analjezik etkisi en fazla olan günü bulmak için Pulsu EMA nın, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. ve 15. günlerde tail-flick ve hot-plate testleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 26'da günlere göre analjezi sürelerini tüm gruplarda verildiği ve bu günler arasında analjezinin en fazla sürede gerçekleştiği tail flick testinde 7. günde diğer günler arasındaki karşılaştırmada istatistiki anlamlı fark ( $p<0.05$ ) bulunurken, hot plate testinde 11. gün ile diğer günler arasındaki karşılaştırmada istatistiki anlamlı fark ( $p<0.05$ ) bulunmuştur.



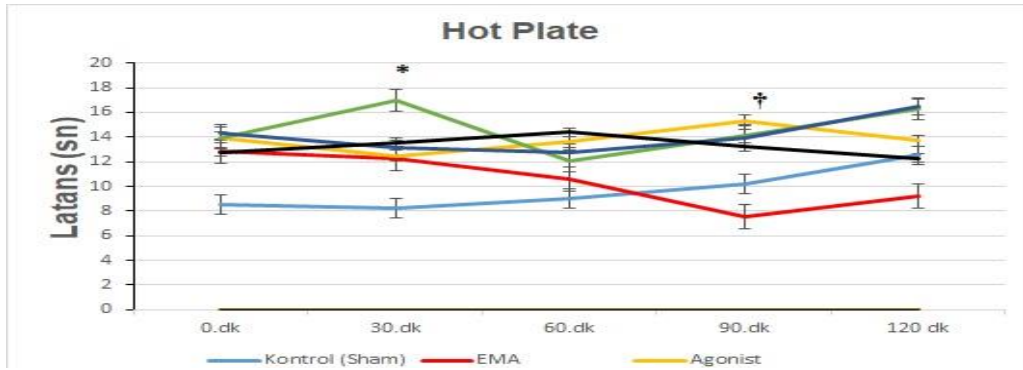
Şekil 26. Tail Flick ve Hot plate test ölçüm sonuçlarının grafikleri.

Pulslu EMA şiddetinin (5 mT) tüm grupların sıçanları üzerindeki analjezik etkileri, tail-flick testi ve hot plate testi ile ölçülmüştür. Şekil 26'da Tail flick testinde günlere göre karşılaştırma yapıldığında gruplara göre 7. gündeki 0.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Gruplara göre 7. gündeki 0.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA grubun 0.dk ağrı ölçümleri, EMA Antagonist ve Antagonist gruplarından daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,026$ ;  $p<0,05$ ). Gruplara göre 7. gündeki 30.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist grubun 30.dk ağrı ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,014$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların 7. gündeki 30.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre 7. gündeki 60.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist grubun 60.dk ağrı ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,009$ ;  $p<0,01$ ). Diğer grupların 7. gündeki 60.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre 7. gündeki 90.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist, Agonist ve Ema gruplarının 90.dk ağrı ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,009$ ;  $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların 7. gündeki 90.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre 7. gündeki 120.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil 27. Yedinci gündeki Tail Flick ağrı ölçüm değerlerinin grafiği.

Şekil 27’de 7. gündeki 0-120. dk’lar içerisindeki tüm grupların tail-flick ağrı test değerleri görülmektedir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. a ; Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist grubun 60.dk ağrı ölçümleri, Ema Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,009$ ;  $p<0,01$ ). b; Antagonist grubun 30.dk ağrı ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,014$ ;  $p<0,05$ ). c; Antagonist grubun 60.dk ağrı ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,009$ ;  $p<0,01$ ). d; Antagonist, Agonist ve Ema gruplarının 90.dk ağrı ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,009$ ;  $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ).



Şekil 28. On birinci gün hot plate ölçüm değerlerinin grafiği.

Şekil 28’de 11. gündeki 0-120. dk lar içerisindeki tüm grupların hot plate ağrı test değerleri görülmektedir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  SHolar verilmiştir. Antagonist grubun 30.dk ağrı ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Agonist grubun 90.dk ağrı ölçümleri, EMA grubundan daha yüksektir ( $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ).

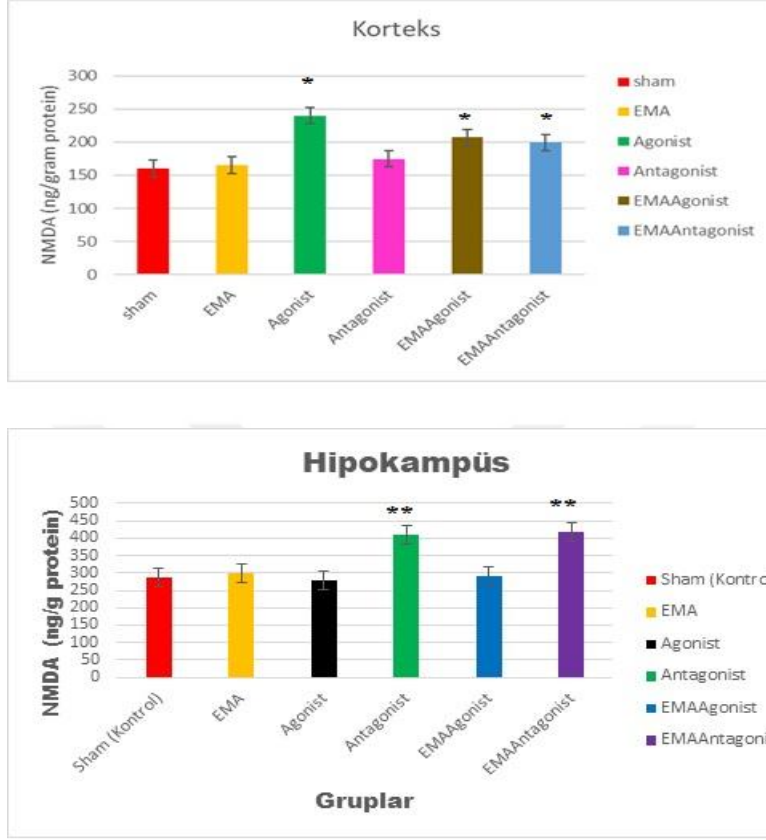
Gruplara göre 11. gündeki 0.dk, 60.dk ve 120.dk ağrı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Gruplara göre 11. gündeki 30.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist grubun 30.dk ağrı ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Diğer grupların 11. gündeki 30.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Diğer grupların 11. gündeki 30.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gruplara göre 11. gündeki 90.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,032$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Agonist grubun 90.dk ağrı ölçümleri, EMA grubundan daha yüksektir ( $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların 11. gündeki 90.dk ağrı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### **4.6 Pulslu Elektromanyetik Alan ve NMDA reseptör konsantrasyonu**

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü, iyon kanalı özelliğine sahip bir glutamat reseptörüdür. Sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza gibi sinir hücresi ile ilgili işlevlerde de anahtar fizyolojik roller oynamaktadır. Hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerindeki NMDAR konsantrasyonunun kognitif fonksiyonlar ve ağrı üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için spektrofotometrik ELISA uygulanmıştır. Bu sonuçlara

göre; prefrontal korteks ve hipokampüste bulunan NMDA reseptör miktarı şekil 29’da gösterilmiştir.



Şekil 29. Hipokampus ve Prefrontal Kortekste NMDA reseptör konsantrasyon seviyesinin tüm gruplarda karşılaştırılması.

Şekil 29’da Pulsu EMA ve NMDA agonisti ve MK-801 antagonisti kullanılarak bellek ve analjezi ölçümlerindeki değişikliklere etkisi olan NMDA reseptör miktarının değişimi gruplara göre sıçanların prefrontal korteks ve hipokampüsünde gösterilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak sunulmuştur. Kortekste kontrol (Sham) grup ile Agonist, EMA Agonist ve EMA antagonist gruplarında istatistiki olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0.05$ ). Hipokampüste, kontrol (Sham) grup ile antagonist ve EMA Antagonist gruplarında istatistiki olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

EMA'ya maruz kalma şiddetinin 2008–2009' da dünyanın doğal manyetik alanından 10 - 15 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir [110,111]. Dünyanın doğal manyetik alanı  $0.5 \times 10^{-4} \text{ T} = 0.05 \text{ mT}$  dir. Çalışmamızda kullandığımız elektromanyetik alan şiddeti 5 mT'dır. Dolayısıyla kullandığımız elektromanyetik alan uygulaması tüm vücudu maruz bırakma modelimiz içinde yaşanan EMA büyüklüğü ile uyumludur. Kognitif fonksiyonların NMDA reseptörleri üzerinden de gerçekleştiğini bildiren literatürde pekçok yayına rastlamak mümkündür. EMA' nın kognitif fonksiyonları ve analjeziyi (ağrı algısı) etkileyip etkilemediği genel başlıklar altında incelenmiş olup ancak öğrenme, bellek ve bellek çeşitlerinin ve analjezinin NMDA reseptörleri üzerinde oynadığı rol bilinmemektedir. Literatürde sadece sürekli mikrodalgaya maruz kaldıktan sonra bilişsel işlevlerde uzun süreli bozulma ve NMDAR alt birimlerindeki değişikliklerin çalışıldığı bir yayın mevcuttur. Bu yayında kullanılan radyoaktif kaynağı açısından çalışmamızdan farklıdır.

Bu çalışmada pulslu elektromanyetik alanın (PEMA) kognitif fonksiyonlar ve ağrı mekanizmalarının NMDA reseptörü üzerindeki etkisinin agonist/antagonist ajanlar kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın NMDA reseptörü üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için NMDA reseptörünün agonist ve antagonistinin kullanıldığı deneysel gruplar oluşturulmuştur. NMDA reseptörünün antagonisti olarak MK-801 ajanı agonisti olarak da NMDA ajanı kullanılmıştır.

PEMA'nın erişkin sıçanlarda bellek ve öğrenme, anksiyete fonksiyonları üzerine etkilerini belirlemek üzere *MWM test parametreleri* ( Hedefe ulaşma süresi, Ortalama hız, Alanda geçirilen süre, Hedeften geçiş sayıları), *Pasif Sakınma Test parametreleri* (ilk

ölçüm, son ölçüm ve son bir ölçüm) *Yükseltilmiş T- labirent Test parametreleri* Açık kolda kalma süresine (AKKS) ve Kapalı kolda kalma süresine (KKKS)) ve *Açık Alan Test parametreleri* ( Defekasyon, Kare geçiş sayısı, Tımarlanma ve Şaha Kalkma) kullanıldı. PEMA' nın analjezi açısından NMDA reseptör yolağı üzerinden değerlendirmek üzere tail-flick ve hot plate test düzenekleri kullanılarak latans değerleri ölçüldü.

## **5.1 Pulsu Elektromanyetik Alan ve Kognitif Fonksiyon Test Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

### **5.1.1 Mekansal Bellek ve Öğrenmenin Elektromanyetik Alan maruziyeti etkisinin MWM test ile değerlendirilmesi**

Morris Su Labirent Testi, ilk bakışta basit gibi görünse de, çeşitli karmaşık anımsatıcı süreçleri kullanan kemirgenler için zorlu bir görevdir. Bu süreçler, başarılı bir şekilde gezinmek ve böylece sudan kaçmak için gizli bir platformu bulmak için daha sonra işlenen, birleştirilen, tutulan ve daha sonra alınan ilgili görsel ipuçlarının edinimini ve uzamsal lokalizasyonunu kapsar [112]. Bu test, hem uzamsal hem de uzamsal olmayan (ayırt edici) öğrenmenin yanı sıra çalışma belleği süreçleri ve kafa karıştırıcı anımsatıcı olmayan süreçleri betimlemek ve ayırtırmak için çeşitli araçlar sunar [113]. 1996' da Princeton Üniversitesi'nden Jeo Tsien ve arkadaşları NMDA reseptörlerinin bellek ve öğrenmedeki rollerini saptamak için kobay farelerin beyinlerinin hipokampusünde bulunan NMDA reseptörlerinin NR1 alt ünitesini bir metotla baskılamışlar ve farelerin boyut ve yön gibi yer ile ilgili olayları anormal şekilde algıladığı, bununla bağlantılı olarak mekânla ilgili bellek kayıplarının olduğu saptanmışlardır [114]. Morris su labirentinde (MWM), mekânsal öğrenme için duvarlara asılmış ipuçları bulunmaktadır. MWM'nin güçlü bir hipokampal sinaptik plastisite ve NMDA reseptör faktörü ile ilişkili

güvenilir bir test olduğu kanıtlanmıştır. Uzaysal öğrenmenin hipokampusle bağlantılı olduğu ve hipokampus lezyonu olan sıçanların gizli platformun yerini saptayamadıkları vurgulanmıştır [115,116].

Şekil 15, 16, 17, 18, 19, 20, ve 21 'de görülen bulgularımızdan bizim çalışmamızda PEMA maruziyeti sıçanların kaçış sürelerini ve ortalama hızlarını etkilememiştir. Platform testinde hedef kadranda geçirilen sürenin anlamlı bir farklılık oluşturmaması PEMA'nın sıçanlarda mekânsal bellek performansını NMDA reseptörü üzerinden etkilemediğini ortaya koymaktadır. Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirildiğinde ise; Lai ve arkadaşlarının çalışmasında 60 yetişkin sıçan EMA ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. EMA grubuna 24 hafta boyunca 100  $\mu$ T elektromanyetik alan uygulanmıştır. Bu çalışmada Morris Su Labirent Testinin eğitim aşaması 6 gün sürmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kaçış gecikmesi her iki grupta da azalmış ve platform testinde de hedef kadranda geçirilen sürede gruplar arasında farklılık görülmemiştir [5]. Maaroufi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada genç sıçanlar 21 gün boyunca günde 1 saat 150 kHz EMA'ya maruz bırakılmış ve MWM ile EMA'nın öğrenme ve bellek süreçlerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada da öğrenme ve bellek süreçleri açısından gruplar arasında bir farklılık ortaya çıkmamıştır [117]. Goroghani ve arkadaşları 28 postnatal erkek sıçanla yürüttükleri çalışmada statik elektromanyetik alan ile NMDA reseptörü antagonisti olan MK-801'in eş zamanlı uygulanmasının doğum sonrası dönemdeki davranış ve lokomotor aktivite üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu çalışmada 28 postnatal erkek sıçan 4 gruba ayrılmış ve 5 gün boyunca günde 2 saat statik elektromanyetik alana maruz bırakılmıştır. Günlere göre alınan mesafede anlamlı bir farklılık bulunmasa da harcanan sürede anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Statik elektromanyetik alan grubu diğer gruplara göre daha fazla zaman harcamıştır. Platform

testi sonuçları MK-801(NMDA Antagonist) ve statik manyetik alanın birlikte uygulanmasının bellek performansını bozduğunu göstermiştir. Statik elektromanyetik alan ve MK-801'in ayrı ayrı ya da beraber uygulanmasının yüzme hızını düşürdüğü gösterilmiştir [118]. Bir başka çalışmada ÇDF-EMA maruziyetinin öğrenmede önemli bir etkiye sahip olmadığı ancak uygulamadan 24 saat sonra bellek üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [7]. Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ÇDF-EMA maruziyeti MWM için bir farklılık oluşturmamıştır [119].

Sonuçlarımızın özellikle erişkin sıçanlarda mekânsal bellek ve öğrenme açısından PEMA'ya 15 günlük maruziyetin bir etkisinin olmadığı literatür bulguları ile de uyumlu olduğu görülmüştür.

### **5.1.2. Çağrısimsal (Epizodik) Bellek ve Öğrenmenin Elektromanyetik Alan maruziyeti etkisinin Pasif Sakınma Testi ile Değerlendirilmesi**

Pasif kaçınma testinde, laboratuvar hayvanı (sıçan veya fare), hareket ve keşfetmeyi engelleyerek hoş olmayan bir uyarandan kaçınmayı öğrenir; bu nedenle, engelleyici kaçınma testi olarak da adlandırılır. Test aşamasında – genellikle 24 saat sonra – hayvanın karanlık bölmeye tekrar girip girmediği not edilir. [120,121].

Bizim çalışmamızda Şekil 22'de görüldüğü üzere ilk ölçüm sonuçlarından yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA Agonist grubun pasif sakınma ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ( $p=0,023$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların ilk pasif sakınma ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre son pasif sakınma ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun son1 pasif sakınma ölçümleri, EMA Antagonist ve Antagonist gruplarından daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,015$ ;  $p=0,025$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların son1 pasif sakınma ölçümleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu sonuçlara göre Antagonist ve PEMA etkili öğrenme sonrasında alınan yeniden aynı nahoş etkiyi hatırlama ve kaçınma bu gruplarda daha hızlı olmuştur. Korku ile ağırlaştırılmış öğrenmenin NMDA reseptör bloklandığında daha kısa sürede gerçekleşmesi diğer reseptörlerin görev alabileceğini (AMPA veya diğer NMDA alt reseptörleri) düşündürmektedir.

Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirildiğinde ise; Emilia Grzêda ve arkadaşlarının 12 haftalık streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda bir NMDA reseptör agonistinin ve pasif kaçınma testi üzerindeki ilk ölçüm etkisinde NMDA agonisti kontrol ile karşılaştırıldığında latansı anlamlı olarak uzatmıştır ( $p<0.05$ ) [106]. Bizim ilk ölçüm sonucumuzla uyumludur. Rostami ve arkadaşlarının yetişkin ratlarla yapmış olduğu çalışmada ÇDF-EMA'nın pasif kaçınma testinde etkisi gözlenmemiş olmakla birlikte [122] İkinci ve arkadaşlarının postnatal ratlarla yaptığı çalışmada ÇDF-EMA maruziyetinin kaçınma davranışını anlamlı şekilde düşürdüğü rapor edilmiştir [123]. Çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyumlu görünmektedir. Başka bir çalışma da başka bir NMDA antagonisti DL-AP5 (1, 3.2 ve 10  $\mu\text{g}/\text{fare}$ , i.c.v.) 3 farklı doz olarak farelere verilip pasif kaçınma testi uygulandığında son ölçümler kontrol grubu ile kıyaslandığında latans süresi tedrici olarak (doza bağlı olarak) kısalmıştır. Bunun nedenini hücresel etki mekanizmasını açıklamak için, NMDA reseptör antagonistinin bazı bellek bozukluğu etkilerinin beyindeki NO ve ardından cGMP üretiminin bozulmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür [124]. Çalışmamızdaki NMDA antagonistinin kontrol (sham) grubu kıyaslandığında anlamlı olarak latansının azalması Jafari-Sabe ve arkadaşlarının çalışmasının bulgularıyla da uyumlu bulunmuştur [124].

### 5.1.3. Anksiyetenin Elektromanyetik Alan Maruziyetinin ve Yükseltilmiş T Labirent Testi ile Değerlendirilmesi

Yükseltilmiş T labirent testi hem şartlı korku (conditioned fear) hem de şartsız korku (unconditioned fear) cevaplarının elde edilmesi için kullanılabilir. Öğrenilmiş korkuyu yansıtan şartlı sakınma cevapları (inhibitory avoidance), ardışık her 3 denemede hayvanın kapalı kolu terk etmesi için geçen süreler ile, şartsız korkuyu yansıtan kaçma cevabı ise, açık kolu terk etmesi için geçen süre ile değerlendirilir.

Bizim çalışmamızda Şekil 23'te AKKS parametresi gruplara göre ilk ve son AKKS ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Şekil 24'te ise tüm grupların yükseltilmiş T labirent KKKS ait değerler gösterilmektedir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA Antagonist grubun son KKKS ölçümleri, EMA Agonist gruptan daha yüksektir ( $p = 0,049$ ;  $p < 0,05$ ). Bu fark uyguladığımız EMA maruziyetinden değil NMDA kanalının aktif ve inaktif durumundan kaynaklanmaktadır.

Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirildiğinde ise; Lai ve arkadaşları ile Gholami ve arkadaşları yükseltilmiş T labirent testinde ratların davranışlarına ÇDF-EMA'nın etki göstermediğini belirtmiş bununla birlikte Rostami ve arkadaşları ÇDF-EMA'nın bu testte herhangi bir kaygı benzeri davranışa yol açmadığını ancak lokomotor aktivitede önemli bir düşüşe neden olduğunu rapor etmiştir [5,122,125]. ÇDF-EMA'nın yükseltilmiş T labirent testinde ratların açık alanda geçirdikleri süreyi azalttığını dolayısıyla kaygı benzeri davranışlara yol açtığını belirten çalışmalar mevcuttur [4,7,118,126].

#### **5.1.4. PEMA'nın NMDA Reseptörü Üzerinden Lokomotor Aktivite ve Anksiyeteye Etkisinin Açık Alan Test parametreleri ile Değerlendirilmesi**

Açık alana bırakılan hayvanda anksiyete davranışı hayvanın kendi ortamından alınıp tek başına bilmediği bir ortama bırakılması ve agorofobi olarak adlandırılan geniş alan korkusu olmak üzere iki faktör tarafından tetiklenir. Test sırasında hayvanın açık alanda bırakılma süresi içerisinde hayvanın horizontal düzlemdeki hareketleri (bir kareden diğerine geçiş), vertikal düzlemdeki hareketleri (arka ekstremiteleri üzerinde yükselme), kaşınma davranışı ve defekasyon sayısı tespit edilir. Lokomotor aktivite çizgi geçme sayısı ile, çevreyi keşfetme davranışı ise arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı ile doğru orantılıdır. Kaşınma ve defekasyon sayısı otonom fonksiyonların göstergesi sayılır [127].

Bizim çalışmamızda Şekil 25'te açık alanda kalınan süre içerisinde kare geçiş (sıçanın düzlemde horizontal hareketi) EMA grubun ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,028$ ;  $p<0,05$ ). Antagonist grubun ilk ölçüme göre son kare sayısı ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ). Defekasyon parametresinde ise yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; EMA grubun son defekasyon ölçümleri, EMA Agonist grubundan daha yüksektir ( $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ). Agonist grup NMDA reseptörünü daha fazla çalıştırmasıyla EMA Agonist kullanılan gruptaki defekasyon sayısını arttırmıştır. Bu da anksiyeteyi otonom fonksiyonları arttırarak sağlamıştır. Tımarlanma parametresi dikkate alındığında; Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Antagonist grubunda ilk ölçüme göre son tımarlama ölçümlerindeki artış ve EMA grubunda ilk ölçüme göre son tımarlama ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur ( $p=0,013$ ;  $p<0,05$ ). Bu durum EMA'nın tımarlanma parametresinde etkisiz olduğunu göstermektedir.

Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirildiğinde ise; Lai ve arkadaşlarının çalışmalarında kat edilen kümülatif mesafenin ÇDF-EMA'ya maruz kalmadan etkilenmediği [5], Ammari ve arkadaşlarının çalışmalarında ÇDF-EMA'nın ratların açık alanda gösterdiği davranışlara etki etmediği görülmüştür [4]. Goroghani ve arkadaşlarının postnatal ratlarla yaptığı çalışmada statik manyetik alan ile birlikte MK-801'in uygulandığı grup daha fazla mesafe kat etmiştir [118]. Teglas ve arkadaşları EMA maruziyetinin hat geçişi gibi yatay aktiviteleri önemli ölçüde değiştirmese bile şahlanma gibi dikey aktiviteleri arttırdığını saptamıştır . Bu çalışmada şaha kalkma davranışları orta ve yüksek seviye EMA maruziyeti ile artış göstermiştir [128]. Yine iki farklı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ÇDF-EMA'ya maruz kalan ratların aktivitesinin önemli ölçüde azalma rapor edilmiştir [126,129]. Literatürdeki bu farklı sonuçlar EMA'nın uygulanma şiddeti ve süresinin farklı olmasından da kaynaklanıyor olabilir.

## **5.2. PEMA'nın NMDA Reseptörü Üzerinden Analjeziye Etkisi**

Spinal ağrı kontrolünde NMDAR antagonistleri (Memantin, MK801 veya Ketamin) kullanarak yapılan çalışmalar vardır [130]. Yasuko 1988'de memeli merkezi sinir sisteminde ağrının kontrolünde NMDA reseptörünün fonksiyonel rolünü ilk kez tanımlamıştır [131]. Bu durum PEMA'nın da analjezik etkisinin varlığı bilindiğinden ancak etkisinin NMDAR üzerinden mi gerçekleştiğinin test edildiği çalışmamızda Şekil 26'dan de görüleceği gibi 15 günlük PEMA uygulamasında tail flick testinde 7. gün ve hot plate testinde 11. gün olmak üzere en uzun analjezi yakalanmıştır ( $p < 0.05$ ). PEMA'nın etkisi NMDA antagonist ile analjezi süresi daha da uzamıştır. Bu günlerde ki hangi dakikalarda analjezinin daha uzun olduğu böylece kullanılacak NMDA antagonisti ile birlikte ki uygulamada etki süresi de belirlenmiş oldu. Tail flick 7. gün

deki 120 dakikalık ölçümler neticesinde en uzun latansın (analjezi süresinin) Antagonist grubunun 30-60. dakikalarda EMA Antagonist grubunda ise 120. dakika da olduğu Şekil 27'de görülebilir. Hot plate 11. gün deki analjezik etkinin en uzun dakikasına bakıldığında Antagonist grubun 30.dk ağrı ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Agonist grubun 90.dk ağrı ölçümleri EMA grubundan daha yüksektir ( $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ).

Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirildiğinde ise; Ağrı algısı ile yapılan çalışmalar analjezinin ÇDF-EMA'dan etkilendiğini ortaya koymaktadır [129,132]. NMDA reseptörünün ağrı algısındaki rolüne değinen farklı ağrı çeşitleri ve farklı beyin bölgelerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur [133]. Daha önce ki aynı PEMA uygulaması neticesinde de aynı bulgulara ulaşılmıştı ancak NMDAR üzerinden değerlendirilmemişti. Bu açıdan da bu çalışmamız literatürde ilk olacaktır.

### **5.3. PEMA maruziyeti sonucunda NMDA Reseptörünün Prefrontal Korteks ve Hipokampüste bulunma miktarı**

PEMA 15 günlük maruziyet sonrasında grupların hipokampus ve prefrontal korteksleri öğrenme, hafıza, anksiyete, ağrı durumları üzerindeki etkilerinin NMDAR'ın bulunma seviyelerini değerlendirmek üzere NMDAR1 rat kiti ile ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Konsantrasyon miktarları ng/g protein miktarı olarak tüm gruplarda Şekil 29'da gösterilmiştir. Burada ki sonuçlara göre prefrontal kortekste EMA, EMA Agonist ve EMA Antagonist de Kontrol (Sham) grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir artış bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Hipokampüste ise sadece EMA Agonist ve EMA Antagonist gruplarında agonist ve antagonist kullanımından dolayı anlamlı artış görülmüştür ( $p<0.05$ ).

Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olup olmadığı değerlendirildiğinde ise; Lai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 100  $\mu$ T lık bir ÇDF-EMA'nın maruziyeti sonrasında amigdala ve hipokampüste nöron yoğunluğu açısından histolojik olarak bir farklılık oluşturmadığı rapor edilmiştir [5]. Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ÇDF-EMA'ya 14 günlük maruziyet prefrontal kortekste NMDA reseptörünün alt tipi olan GluN2A ekspresyon seviyesini arttırmıştır. ÇDF-EMA'ya 28 günlük maruziyet hipokampüste NMDA reseptörünün bir başka alt tipi olan GluN2B ekspresyon seviyesini ve prefrontal kortekste GluN1 ekspresyon seviyesini anlamlı şekilde arttırmıştır [119]. Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızdaki prefrontal korteks de NMDAR'ın bulunma miktarının EMA grubunda artış göstermesi ile uyumludur.

## 6. SONUÇLAR

50 Hz lik ve 5 mT' lik düşey yöndeki PEMA 15 gün boyunca her gün 165 dakika süresince 30 dakika çalışıp 15 dakika susarak kontrol (sham) , NMDA agonisti ve antagonisti erişkin erkek sıçanlar üzerine uygulandı. Elde edilen bulguları ilgili literatür ışığında değerlendirdiğimizde elde edilen sonuçlar;

1- PEMA maruziyeti NMDA reseptörü üzerinden uzaysal öğrenme ve uzaysal bellek performansını etkilememiştir. Bu sonuç NMDA reseptörünün öğrenme ve belleğin nörofizyolojik temeli olduğu düşünülen LTP'yi indüklediği ancak LTP'nin sürdürülmesi için gerekli olmadığı [20] bilgisiyle tutarlılık göstermektedir. Antagonist ve EMA Antagonist gruplarında hipokampus NMDA reseptör seviyesi artmasına rağmen davranışsal bir sonuç ortaya çıkmaması bu bilgiyi doğrulamaktadır.

2- Pasif sakınma test sonuçları EMA grubunun son1 latans ölçümlerinin son latans ölçümlerine göre anlamlı olmasa da daha yüksek çıkması ve EMA Agonist grubunun latansının Agonist grubu kadar dramatik bir düşüş göstermemesi EMA'nın NMDA agonist yolağına etki oluşturduğuna işaret etmektedir. Bu sonuçlar uzaysal bellek ile çağrışimsal belleğin birbirinden farklı bağlantısallık içerdiğini göstermekle birlikte NMDA reseptörünün bu iki bellek türünde farklı süreçlerde yer aldığını göstermektedir. Bu sonuçlar uzaysal bellekte LTP'nin indüklenmesinde aktif olan ancak bilginin tutulmasında rolü olmayan NMDA reseptörünün çağrışimsal bellekte bilginin tutulmasında da rol oynadığını göstermektedir.

3- Antagonist ve PEMA etkili öğrenme sonrasında alınan yeniden aynı nahoş etkiyi hatırlama ve kaçınma bu gruplarda daha hızlı olmuştur. Korku ile ağırlaştırılmış

öğrenmenin NMDA reseptör bloklandığında daha kısa sürede gerçekleşmesi diğer reseptörlerin görev alabileceğini (AMPA veya diğer NMDA alt reseptörleri vb) düşündürmektedir.

4- Agonist grubunda NMDA reseptör seviyesi hipokampüste farklılık göstermezken prefrontal kortekste artış görülmüştür. Kognitif fonksiyon testlerinin sonuçlarına göre kontrol (sham) grubu ile agonist ve antagonist ajan kullanmamıza rağmen bazı testlerde farklılık olmamasının nedeni ya da PEMA maruziyetinin etkisinin olmamasının nedeni NMDA reseptör sayısının özellikle hipokampüste artmaması veya azalmamasının nedeni uygulanan PEMA süresinden (15 gün) kaynaklı olabilir. Bu nedenle NMDA alt reseptörlerini içeren yolak çalışması ve konsantrasyon detayına bakılması PEMA'nın NMDAR yolağı üzerinde etkisinin belirlenmesi açısından kıymetli olacaktır.

5- Tail Flick ve Hot Plate test sonuçlarına göre PEMA maruziyeti ağrı algısını etkilemiştir. EMA ile Agonist grupları arasında bir fark olmaması ancak Sham grubu ile anlamlı bir şekilde farklılık oluşması NMDA reseptörleri üzerinden termal analjezide EMA'nın agonist gibi davrandığını göstermektedir.

6- PEMA'nın ve NMDAR aktivitesinin birlikte etki süreçlerinin değerlendirilmesi gelecekte ilaç geliştirme çalışmaları için bir ön sonuç sağlamıştır. Ancak çalışmamızda PEMA uygulama sürelerinin çeşitlendirilmesi ve NMDAR aktivitesinde kullanılan ajanların da doz çeşitliliği sağlandığında daha net bilgiler elde edilmiş olacaktır.

## KAYNAKÇA

- [1] D'Angelo, C., Costantini, E., Kamal, M. A., & Reale, M. (2015). Experimental model for ELF-EMF exposure: Concern for human health. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22(1), 75–84.
- [2] Huuskonen, H., Lindbohm, M. L., & Juutilainen, J. (1998). Teratogenic and reproductive effects of low-frequency magnetic fields. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 410(2), 167–183.
- [3] Sienkiewicz Z, Jones N, Bottomley A (2005). Neurobehavioural Effects of Electromagnetic Fields. *Bioelectromagnetics Supplement*, 7: 116-126.
- [4] Ammari, M., Jeljeli, M., Maaroufi, K., Sakly, M., Abdelmelek, H., & Roy, V. (2008). Static magnetic field exposure affects behavior and learning in rats. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 27(2), 185–196.
- [5] Lai, J., Zhang, Y., Liu, X., Zhang, J., Ruan, G., Chaugai, S., Chen, C., & Wang, D. W. (2016). Effects of extremely low frequency electromagnetic fields (100  $\mu$ T) on behaviors in rats. *NeuroToxicology*, 52, 104–113.
- [6] Tang, J., Zhang, Y., Yang, L., Chen, Q., Tan, L., Zuo, S., Feng, H., Chen, Z., & Zhu, G. (2015). Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mcp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats. *Brain Research*, 1601, 92–101.
- [7] Karimi, S. A., Salehi, I., Shykhi, T., Zare, S., & Komaki, A. (2019). Effects of exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields on spatial and passive avoidance learning and memory, anxiety-like behavior and oxidative stress in male rats. *Behavioural Brain Research*, 359(September 2018), 630–638.
- [8] Ayşe Demirkazık, Ercan Özdemir, Gökhan Arslan, Ahmet Şevki Taşkiran, Aykut Pelit. (2016). The effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic fields on analgesia in the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide*, 49-54.
- [9] Ercan Özdemir, Ayşe Demirkazık, Ahmet Şevki Taşkiran, Gökhan Arslan. (2019). Effects of 5-HT1 and 5-HT2 Receptor Agonists on Electromagnetic Field-Induced Analgesia in Rats. *Bioelectromagnetics*, 319-330.
- [10] Jewett BE, Thapa B. Physiology, NMDA Receptor. [Updated 2021 Aug 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.

- [11] Blanke ML, VanDongen AMJ. Activation Mechanisms of the NMDA Receptor. In: Van Dongen AM, editor. *Biology of the NMDA Receptor*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009. Chapter 13.
- [12] Rezvani AH. Involvement of the NMDA System in Learning and Memory. In: Levin ED, Buccafusco JJ, editors. *Animal Models of Cognitive Impairment*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2006. Chapter 4.
- [13] Xu X, Davis RE. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 impairs learning but not memory fixation or expression of classical fear conditioning in goldfish (*Carassius auratus*). *Behavioral Neurosci*. 1992;106:307–314.
- [14] Thompson LT, Disterhoft JF. N-methyl-D-aspartate receptors in associative eyeblink conditioning: both MK-801 and phencyclidine produce task- and dose-dependent impairments. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281:928–940.
- [15] Shimizu E, Tang YP, Rampon C, Tsien JZ. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*. 2000;290:1170–1174.
- [16] Danysz W, Wroblewski JT, Costa E. Learning impairment in rats by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Neuropharmacology*. 1988;27:653–656.
- [17] Lima LV, Abner TSS, Sluka KA (2017). Does exercise or decrease pain? Central Mechanisms Underlying These Two Phenomena. *The Journal of Physiology*, 595.13: 4141-4150.
- [18] Atila, S., Ateş Alagöz, Z., Üniversitesi, A., Fakültesi, E., Kimya Anabilim Dalı, F., & Özet, T. (2010). Nmda Reseptör Antagonistlerinin Nöropatik Ağrıdaki Rollerini Roles of Nmda Receptor Antagonists in Neuropathic Pain. *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm, Ankara*, 39(1), 51–68.
- [19] Price, D. D., Mayer, D. J., Mao, J., & Caruso, F. S. (2000). NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *Journal of pain and symptom management*, 19(1 Suppl), S7–S11.
- [20] Eric R. Kandel, John D. Koester, Sarah H. Mack, Steven A. Siegelbaum. (2021). *Principles of Neural Science* (6.edition b.). New York: McGraw Hill Medical Books.
- [21] National Research Council (US) Committee on the Possible Effects of Electromagnetic Fields on Biologic Systems. *Possible Health Effects of Exposure to Residential Electric*

And Magnetic Fields. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997. 1, Introduction.

- [22] Funk, R. H. W., Monsees, T., & Özkucur, N. (2009). Electromagnetic effects - From cell biology to medicine. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, 43(4), 177–264.
- [23] Feychting, M., Ahlbom, A., & Kheifets, L. (2005). EMF and health. *Annual Review of Public Health*, 26, 165–189.
- [24] Koşalay, İ. (2014). Electromagnetic Fields and Bioenergy Phenomenon. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 20(8), 287–293.
- [25] Staebler, P. (2017). Biological Effects of Electromagnetic Fields. P. Staebler içinde, *Human Exposure to Electromagnetic Fields* (s. 125-152). London: Iste.
- [26] Jolanta Kaszuba-Zwoińska, Jerzy Gremba, Barbara Gałdzińska-Calik, Karolina Wójcik-Piotrowicz, Piotr J Thor. (2015). Electromagnetic field induced biological effects in humans. *Przegląd Lekarski*, 636-641.
- [27] Diab, K. A. (2020). The Impact of the Low Frequency of the Electromagnetic Field on Human . K. Turksen (Dü.) içinde, *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 7* (s. 135-139). Springer, Cham.
- [28] Marino C., Galloni P., and Merla C., Biological Effects of Electromagnetic Fields. In: Saleem Hashmi (editor-in-chief), Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. Oxford: Elsevier; 2016. pp. 1-9.
- [29] Dariusz Leszczynski ; Sakari Joenväärä, Jukka Reivinen ; Reetta Kuokka. (2002, January 8). Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation* , s. 120-129.
- [30] Zecca, L., Ferrario, P., Margonato, V., Cerretelli, P., & Zonta, N. (1991). Neurotransmitter amino acid variations in striatum of rats exposed to 50 Hz electric fields. *BBA - General Subjects*, 1075(1), 1–5.
- [31] Vasquez, B. J., Anderson, L. E., Lowery, C. I., & Adey, W. R. (1988). Diurnal patterns in brain biogenic amines of rats exposed to 60-Hz electric fields. *Bioelectromagnetics*, 9(3), 229–236.
- [32] Petzoldt, U., Diczfalusy, E., Braunstein, G. D., Rasor, J., Adler, D., Edwards, R. G., Purdy,

- J. M., Wade, M. E., Application, C., Beier, H. M., Catt, K. J., Dufau, M. L., Vaitukaitis, J. L., Klopper, A., & Andary, T. J. (1983). Magnetic Fields: Effect on DNA Synthesis. *Development*, 223(1977), 1–3.
- [33]. He, L. H., Shi, H. M., Liu, T. T., Xu, Y. C., Ye, K. P., & Wang, S. (2011). Effects of extremely low frequency magnetic field on anxiety level and spatial memory of adult rats. *Chinese medical journal*, 124(20), 3362–3366.
- [34]. Liu, T., Wang, S., He, L., & Ye, K. (2008). Anxiogenic effect of chronic exposure to extremely low frequency magnetic field in adult rats. *Neuroscience letters*, 434(1), 12–17
- [35]. Zheng, Y., Cheng, J., Dong, L., Ma, X., & Kong, Q. (2019). Effects of exposure to extremely low frequency electromagnetic fields on hippocampal long-term potentiation in hippocampal CA1 region. *Biochemical and biophysical research communications*, 517(3), 513–519.
- [36]. Sakhaie, M. H., Soleimani, M., Pourheydar, B., Majd, Z., Atefimanesh, P., Asl, S. S., & Mehdizadeh, M. (2017). Effects of Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields on Neurogenesis and Cognitive Behavior in an Experimental Model of Hippocampal Injury. *Behavioural neurology*, 2017, 9194261.
- [37] Jiang, D. P., Li, J. H., Zhang, J., Xu, S. L., Kuang, F., Lang, H. Y., Wang, Y. F., An, G. Z., Li, J., & Guo, G. Z. (2016). Long-term electromagnetic pulse exposure induces Abeta deposition and cognitive dysfunction through oxidative stress and overexpression of APP and BACE1. *Brain research*, 1642, 10–19.
- [38]. Arendash, G. W., Sanchez-Ramos, J., Mori, T., Mamcarz, M., Lin, X., Runfeldt, M., Wang, L., Zhang, G., Sava, V., Tan, J., & Cao, C. (2010). Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 19(1), 191–210.
- [39]. Liu, X., Zuo, H., Wang, D., Peng, R., Song, T., Wang, S., Xu, X., Gao, Y., Li, Y., Wang, S., Wang, L., & Zhao, L. (2015). Improvement of spatial memory disorder and hippocampal damage by exposure to electromagnetic fields in an Alzheimer's disease rat model. *PloS one*, 10(5), e0126963.
- [40]. Akbarnejad, Z., Esmailpour, K., Shabani, M., Asadi-Shekaari, M., Saeedi Goraghani, M., & Ahmadi-Zeidabadi, M. (2018). Spatial memory recovery in Alzheimer's rat model by

electromagnetic field exposure. *The International journal of neuroscience*, 128(8), 691–696.

- [41]. Ozdemir, E., Demirkazık, A., Gursoy, S., Taskiran, A. S., Kilinc, O., & Arslan, G. (2017). Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on morphine analgesia and tolerance in rats. *General physiology and biophysics*, 36(4), 415–422.
- [42]. Ryczko, M. C., & Persinger, M. A. (2002). Increased analgesia to thermal stimuli in rats after brief exposures to complex pulsed 1 microTesla magnetic fields. *Perceptual and motor skills*, 95(2), 592–598.
- [43] Kavaliers, M., Ossenkopp, K. P., & Hirst, M. (1984). Magnetic fields abolish the enhanced nocturnal analgesic response to morphine in mice. *Physiology & behavior*, 32(2), 261–264.
- [44] Raymond A. Serway, Robert J. Beichner. (2011). *Fen ve Mühendislik için Fizik Elektrik ve Manyetizma- Işık ve Optik 2*. (K. Çolakoğlu, Çev.) Ankara: Palme.
- [45] Demirkazık, A. (2005). *AC Manyetik Alanların Deneysel Olarak Oluşturulan Diyabetli Sıçanların Diyafram Kaslarının Mekanik Özellikleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması*. (Doktora Tezi).
- [46] Driscoll, L. L. (2018). Cognitive Function. *Comprehensive Toxicology: Third Edition*, 6–15(December 2015), 376–392.
- [47] Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits. [Updated 2021 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
- [48] Zeynep Kotan, Aslı Sarandöl, Salih Saygın Eker, Cengiz Akkaya. (2009, Haziran 30). Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, s. 22-35.
- [49] Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. *The psychology of learning and motivation*. Advan Res Theor 1974; 160:47- 89.
- [50] Markowitsch, H. J. (2004). Bellek ve Amnezi. M.-M. Mesulam içinde, *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri* (İ. H. Gürvit, Çev., s. 257-293). İstanbul: Yelkovan.
- [51] Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of*

*the United States of America*, 93(24), 13515–13522.

- [52] Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 2(C), 89–195.
- [53] Cascella M, Al Khalili Y. Short Term Memory Impairment. [Updated 2021 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
- [54] Robert L. Solso, M. Kimberly Maclin, Otto H. Maclin. (2013). *Bilişsel Psikoloji* (5 b.). (A. Ayçiçeği-Dinn, Çev.) İstanbul: Kitabevi.
- [55] Bratch, A., Kann, S., Cain, J. A., Wu, J. E., Rivera-Reyes, N., Dalecki, S., Arman, D., Dunn, A., Cooper, S., Corbin, H. E., Doyle, A. R., Pizzo, M. J., Smith, A. E., & Crystal, J. D. (2016). Working memory systems in the rat. *Current Biology*, 26(3), 351–355.
- [56] Baddeley, A. D. (1999). *Essentials of human memory / Alan D. Baddeley*.
- [57] Norris, D. (2017). Short-term memory and long-term memory are still different. *Psychological Bulletin*, 143(9), 992–1009.
- [58] Logie, R. H. (2003). Spatial and Visual Working Memory: A Mental Workspace. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 42, 37–78.
- [59] Okano, H., Hirano, T., & Balaban, E. (2000). From the Academy Learning and memory. *Pnas*, 97(23), 12403–12404.
- [60] Morris, R. G. M. (2013). NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology*, 74, 32–40.
- [61] Camina, E., & Güell, F. (2017). The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUN), 1–16.
- [62] Edward E. Smith, Stephen M. Kosslyn. (2014). *Bilişsel Psikoloji Zihin ve Beyin*. (M. Şahin, Çev.) Ankara: Nobel.
- [63] Sumrall, W., Sumrall, R., & Doss, D. A. (2016). A Review of Memory Theory. *International Journal of Humanities and Social Science*, 6(May), 23–30.
- [64] Cabeza, R., & Nyberg, L. (1997). Imaging cognition: An empirical review of PET studies with normal subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(1), 1–26.
- [65] Pepe J. Hernandez, Ted Abel. (2011). A molecular basis for interactions between sleep and memory. *Sleep Med Clin.*, 71-84.

- [66] Hebb, D. O. 1964. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. New York: John Wiley.
- [67] Uzday, T. (2010). Nöroplastisite. S. Karakaş (Edt.), *Kognitif Nörobilimler* (s. 255-266). Ankara: Nobel Tıp.
- [68] Bliss, T. V. P., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331–356.
- [69] Byrne, J. H. (2013). Learning and Memory: Basic Mechanisms. *Fundamental Neuroscience: Fourth Edition*, 1009–1027.
- [70] Baltacı, S. B., Mogulkoc, R., & Baltacı, A. K. (2019). Molecular Mechanisms of Early and Late LTP. *Neurochemical Research*, 44(2), 281–296.
- [71] Monaghan, D. T., & Cotman, C. W. (1985). Distribution of N-methyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate-binding sites in rat brain. *Journal of Neuroscience*, 5(11), 2909–2919.
- [72] Monyer, H., Burnashev, N., Laurie, D. J., Sakmann, B., & Seeburg, P. H. (1994). Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*, 12(3), 529–540.
- [73] Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774–776.
- [74] Huang, Y. Y., Nguyen, P. V., Abel, T., & Kandel, E. R. (1996). Long-lasting forms of synaptic potentiation in the mammalian hippocampus. *Learning Memory*, 3(2–3), 74–85.
- [75] Parada-Turska, J., & Turski, W. A. (1990). Excitatory amino acid antagonists and memory: effect of drugs acting at N-methyl-D-aspartate receptors in learning and memory tasks. *Neuropharmacology*, 29(12), 1111–1116.
- [76] Myhrer, T., & Paulsen, R. E. (1992). Memory dysfunction following disruption of glutamergic systems in the temporal region of the rat: Effects of agonistic amino acids. *Brain Research*, 599(2), 345–352.

- [77] Kelly T. Dineley, Edwin J. Weeber, Coleen Atkins, J. Paige Adams, Anne E. Anderson, J. David Sweatt. (2001). Leitmotifs in the biochemistry of LTP induction: amplification, integration and coordination. *Journal of Neurochemistry*, 961-971.
- [78] Leslie A. Fogwe, Vamsi Reddy, Fasil B. Mesfin. (2021, Ocak 22). Neuroanatomy, Hippocampus. Statpearls.
- [79] Yıldırım, M. (2014). *Temel Nöroanatomi*. Nobel Tıp.
- [80] Yusuf İzci, Yahya Cem Erbaş. «Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları.» *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Şubat 2015: 287-295.
- [81] David Amaral, Pierre Lavenex. (2007). Hippocampal Neuroanatomy. R. M. Per Andersen içinde, *The Hippocampus Book* (s. 37-114). New York: Oxford.
- [82] Tien, D., & Felsberg, J. (1992). *Images in Volunteers*. December.
- [83] Menno P Witter, David G. Amaral. (2004). Hippocampal Formation. G. Paxinos içinde, *The Rat Nervous System* (s. 635-704). California: Elsevier Academic Press.
- [84] Schultz, C., & Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the hippocampal formation. *The Hippocampus in Clinical Neuroscience*, 34, 6–17.
- [85] Andersen, P., Bliss, T. V. P., & Skrede, K. K. (1971). Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Experimental Brain Research*, 13(2), 222–238.
- [86] Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Epigenetics of memory: Evidence and models. In *Epigenetics of lifestyle* (Issue January 2012).
- [87] Ho, A., & Shen, J. (2011). Presenilins in synaptic function and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 17(11), 617–624.
- [88] Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11–21.
- [89] Small, S. A., Nava, A. S., Perera, G. M., DeLaPaz, R., Mayeux, R., & Stern, Y. (2001). Circuit mechanisms underlying memory encoding and retrieval in the long axis of the hippocampal formation. *Nature Neuroscience*, 4(4), 442–449.
- [90] International Association for the study of pain.
- [91] Woolf, C. J. (1995). Somatic pain: Pathogenesis and prevention. *British Journal of Anaesthesia*, 75(2), 169–176.

- [92] Aydın, O. (2002). *Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış*. 3(2), 37–48.
- [93] Aydın, I. (2005). Ağrının Fizyopatolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehabilitasyon Dergisi*, 51(fiekiil 1), 8–13.
- [94] Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'Homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27.
- [95] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., & White, L. E. (2012). *Neuroscience*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.
- [96] Ochoa, J. L. (2009). Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 72(14), 1282–1283.
- [97] KaaS, J. H. (1990). Somatosensory System. *The Human Nervous System*, 813–844.
- [98] Blanton, H. L., Bergeson, S. E., Morgan, D. J., & Guindon, J. (2019). Alcohol and pain interactions. *Neuroscience of Alcohol: Mechanisms and Treatment*, 217–226.
- [99] W. D. Willis, K. N. Westlund. (1997, January). Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain. *J Clin Neurophysiol*.
- [100] De Biasi, S., & Rustioni, A. (1988). Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(20), 7820–7824.
- [101] Al-Chalabi M, Reddy V, Gupta S. Neuroanatomy, Spinothalamic Tract. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- [102] Calvino, B., & Grilo, R. M. (2006). Central pain control. *Joint Bone Spine*, 73(1), 10–16.
- [103] Hendry, S., & Hsiao, S. (2013). The Somatosensory System. *Fundamental Neuroscience: Fourth Edition*, 531–551.
- [104] Carl W. Cotman, James L. McGaugh. (1980). *Behavioral Neuroscience an Introduction*. New York: Academic Press.
- [105] Kaplan Arıncı, Alaittin Elhan - Anatomi. 2-Güneş Tıp (2014).pdf.part. (n.d.).
- [106] Grzeda, E., Wiśniewska, R. J., & Wiśniewski, K. (2007). Effect of an NMDA receptor

agonist on T-maze and passive avoidance test in 12-week streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacological Reports*, 59(6), 656–663.

- [107] Pierre Filliat, Guy Blanchet. (1994, May 18). Effects of TCP on Spatial Memory: Comparison with MK-801. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, s. 429-434.
- [108] Housh, A. A., Berkowitz, L. E., Ybarra, I., Kim, E. U., Lee, B. R., & Calton, J. L. (2014). Impairment of the anterior thalamic head direction cell network following administration of the NMDA antagonist MK-801. *Brain Research Bulletin*, 109, 77–87.
- [109] Ayşegül Küçük, Asuman Gölgeli. (2005). Deney Hayvanlarında Anksiyete Modelleri ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 209-217.
- [110] Rööslü, M. (2008). Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: A systematic review. *Environmental Research*, 277-287.
- [111] Nittby, H., Brun, A., Eberhardt, J., Malmgren, L., Persson, B. R. R., & Salford, L. G. (2009). Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology*, 16(2–3), 103–112.
- [112] Morris, R. (1984, April 3). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, s. 47-60.
- [113] Terry AV Jr. Spatial Navigation (Water Maze) Tasks. In: Buccafusco JJ, editor. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009.
- [114] Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 87(7), 1327–1338.
- [115] D'Hooge, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. In *Brain Research Reviews* (Vol. 36, Issue 1).
- [116] Lindner, M. D. (1997). Reliability, distribution, and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68(3), 203–220.
- [117] Maaroufi, K., Had-Aissouni, L., Melon, C., Sakly, M., Abdelmelek, H., Poucet, B., & Save, E. (2009). Effects of prolonged iron overload and low frequency electromagnetic exposure on spatial learning and memory in the young rat. *Neurobiology of Learning*

*and Memory*, 92(3), 345–355.

- [118] Saeedi Goraghani, M., Ahmadi - Zeidabadi, M., Bakhshaei, S., Shabani, M., Ghotbi Ravandi, S., Rezaei – Zarchi, S., & Nozari, M. (2019). Behavioral consequences of simultaneous postnatal exposure to MK-801 and static magnetic field in male Wistar rats. *Neuroscience Letters*, 701(February), 77–83.
- [119] Li, C., Xie, M., Luo, F., He, C., Wang, J., Tan, G., & Hu, Z. (2014). The extremely low-frequency magnetic field exposure differently affects the AMPAR and NMDAR subunit expressions in the hippocampus, entorhinal cortex and prefrontal cortex without effects on the rat spatial learning and memory. *Environmental Research*, 134, 74–80.
- [120] Bartus, R. T., Dean, R. L., & Beer, B. (1983). An evaluation of drugs for improving memory in aged monkeys: implications for clinical trials in humans. *Psychopharmacology bulletin*, 19(2), 168–184.
- [121] Markowska, A. L., Stone, W. S., Ingram, D. K., Reynolds, J., Gold, P. E., Conti, L. H., Pontecorvo, M. J., Wenk, G. L., & Olton, D. S. (1989). Individual differences in aging: Behavioral and neurobiological correlates. *Neurobiology of Aging*, 10(1), 31–43.
- [122] Rostami, A., Shahani, M., Zarrindast, M. R., Semnanian, S., Roudsari, M. R., Tavirani, M. R., & Hasanzadeh, H. (2016). Effects of 3 Hz and 60 Hz extremely low frequency electromagnetic fields on anxiety-like behaviors, memory retention of passive avoidance and electrophysiological properties of male rats. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 7(2), 120–125.
- [123] İkinci, A., Odacı, E., Yıldırım, M. S., Kaya, H., Akça, M., Hancı, H., Aşşan, A., Sönmez, O. F., & Baş, O. (2013). The effects of prenatal exposure to a 900 megahertz electromagnetic field on hippocampus morphology and learning behavior in rat pups. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 30(3), 278.
- [124] Jafari-Sabet, M., Zarrindast, M. R., Rezayat, M., Rezayof, A., & Djahanguiri, B. (2005). The influence of NMDA receptor agonist and antagonist on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Life Sciences*, 78(2), 157–163.
- [125] Gholami, D., Riazi, G., Fathi, R., Sharafi, M., & Shahverdi, A. (2019). Comparison of polymerization and structural behavior of microtubules in rat brain and sperm affected by the extremely low-frequency electromagnetic field. *BMC Molecular and Cell Biology*, 20(1), 1–11.
- [126] Djordjevic, N. Z., Paunović, M. G., & Peulić, A. S. (2017). Anxiety-like behavioural

effects of extremely low-frequency electromagnetic field in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(27), 21693–21699.

- [127] Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, 463(1–3), 3–33.
- [128] Téglás, T., Dörnyei, G., Bretz, K., & Nyakas, C. (2018). Whole-body pulsed EMF stimulation improves cognitive and psychomotor activity in senescent rats. *Behavioural Brain Research*, 349(February), 163–168.
- [129] Del Seppia, C., Mezzasalma, L., Choleris, E., Luschi, P., & Ghione, S. (2003). Effects of magnetic field exposure on open field behaviour and nociceptive responses in mice. *Behavioural Brain Research*, 144(1–2), 1–9.
- [130] Wilson, J. A., Garry, E. M., Anderson, H. A., Rosie, R., Colvin, L. A., Mitchell, R., & Fleetwood-Walker, S. M. (2005). NMDA receptor antagonist treatment at the time of nerve injury prevents injury-induced changes in spinal NR1 and NR2B subunit expression and increases the sensitivity of residual pain behaviours to subsequently administered NMDA receptor antagonists. *Pain*, 117(3), 421–432.
- [131] Jacquet, Y. F. (1988). The NMDA receptor: central role in pain inhibition in rat periaqueductal gray. *European Journal of Pharmacology*, 154(3), 271–276.
- [132] Demirkazik, A., Ozdemir, E., Turkay, Y., Pelit, A., Kilinc, O., Taskiran, A. S., & Arslan, G. (2018). Comparison of Analgesic Effects Induced by Different Strengths of Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields. *European Journal of Therapeutics*, 94–98.
- [133] Spuz, C. A., Tomaszycski, M. L., & Borszcz, G. S. (2014). N-methyl-D-aspartate receptor agonism and antagonism within the amygdaloid central nucleus suppresses pain affect: differential contribution of the ventrolateral periaqueductal gray. *The journal of pain*, 15(12), 1305–1318.



