

**RATLARDA KADMİYUM MARUZİYETİNE BAĞLI OLARAK GELİŞEN SEREBRUM VE
SEREBELLUMDAKİ DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE KUERSETİN, BALIK OMEGA-3 YAĞ
ASİTLERİ İLE MELATONİNİN ETKİLERİ**

Arş. Grv. Sezer AKÇER

TIP ANATOMİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Murat YAĞMURCA

Tez No: 2011 – 012

2011 – AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA KADMİYUM MARUZİYETİNE BAĞLI OLARAK
GELİŞEN SEREBRUM VE SEREBELLUMDAKİ DEĞİŞİKLİKLER
ÜZERİNE KUERSETİN, BALIK OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ İLE
MELATONİNİN ETKİLERİ**

Arş. Grv. Sezer AKÇER

**TIP ANATOMİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Murat YAĞMURCA**

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 10.TIP.01 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2011-012

2011 – AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anatomi (Tıp) Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/11/2011



Prof.Dr. Ahmet SONGUR
Afyon Kocatepe Üniversitesi



Doç.Dr. Murat YAĞMURCA
Fatih Üniversitesi



Doç.Dr. Hakan MOLLAOĞLU
Şifa Üniversitesi



Yrd.Doç Dr. Yücel GÖNÜL
Afyon Kocatepe Üniversitesi



Yrd.Doç.Dr. Tolgahan ACAR
Şifa Üniversitesi

Anatomi (Tıp) Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Sezer AKÇER'in "Ratlarda kadmiyum maruziyetine bağlı olarak gelişen serebrum ve serebellumdaki değişiklikler üzerine kuersetin, balık omega-3 yağ asitleri ile melatoninin etkileri" başlıklı tezi 1.12/2011 günü saat 12:30 de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. İsmail BAYRAM
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Doktora tez çalışmam boyunca desteğiyle her zaman beni cesaretlendiren ve bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük emeği olan çok değerli Danışman Hocam Doç.Dr. Murat YAĞMURCA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, büyük bir sabırla yetişmemi sağlayan çok değerli Anabilim Dalı Başkanım Prof.Dr. Ahmet SONGUR'a ve çok değerli Hocam Prof.Dr. Oğuz Aslan ÖZEN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her türlü desteğiyle bu çalışmada büyük emeği olan çok değerli Hocalarım Doç.Dr. Hakan MOLLAOĞLU, Doç.Dr. Murat TOSUN ve Prof.Dr. Kağan ÜÇOK'a teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan Hocalarım Yrd.Doç.Dr. Nüket MAS ve Yrd.Doç.Dr. Sevdâ LAFÇI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli Anatomi AD doktora arkadaşlarım Dr. Ozan TURAMANLAR, Yrd.Doç.Dr. Muhsin TOKTAŞ, Yrd.Doç.Dr. Ozan Alper ALKOÇ, Yrd.Doç.Dr. Ramazan UYGUR, Yrd.Doç.Dr. Yücel GÖNÜL, Yrd.Doç.Dr. Tolgahan ACAR, Öğr.Gör. Dr.Veli ÇAĞLAR'a ve yüksek lisans öğrencisi Arş.Gör. Hilal AYÇİÇEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Abdurrahman GENÇ, Arş.Gör.Dr. Hatice KARABACAK ve Arş.Gör.Dr. Hanife ÜZEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 10.TIP.01 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay.....	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	viii
Şekiller.....	xi
Resimler.....	xii
Tablolar.....	xiv
Grafikler.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1.1. Santral Sinir Sistemi Gelişimi	4
1.2. Serebrum Anatomisi.....	9
1.2.1. Serebellum (Beyincik) Anatomisi.....	31
1.3. Serebral Korteks Histolojisi.	34
1.3.1. Serebral Korteks'in Laminar Organizasyonu	35
1.3.2. Serebellum (Beyincik) Histolojisi.....	37
1.4. Kadmiyum	40
1.4.1. Kadmiyumun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	40
1.4. 2. Kadmiyum Kaynakları.....	40
1.4.3. Çevresel Kadmiyum Seviyeleri ve Kadmiyuma Maruziyet	42
1.5. Kuersetin.....	46
1.6. Balık Omega-3 Yağ Asitleri	49
1.7. Melatonin.....	53
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı.....	56

2.2. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar.....	56
2.3. Histolojik Uygulamalar.....	58
2.4. Biyokimyasal Ölçümler.....	60
2.4.1. Dokuların Saklanması.....	60
2.4.2. Dokuların Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması.....	60
2.4.2.1. Homojenizasyonda Kullanılan Reaktifler.....	60
2.4.2.2. Homojenizasyon ve Numunelerin Hazırlanması.....	60
2.4.3. Dokularda Biyokimyasal Analizler.....	61
2.4.3.1. Ekstraksiyonlu ve Ekstraksiyonsuz Numunelerde Protein Tayini.....	61
2.4.3.2. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	62
2.4.3.3 . Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Belirlenmesi.....	62
2.4.3.4. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesinin Belirlenmesi.....	62
2.5. İstatistiksel Analiz.....	63
3. BULGULAR.....	64
3.1. Işık Mikroskopik Bulgular	64
3.1.1. Kontrol Grubu	64
3.1.2. Kadmiyum Grubu.....	65
3.1.3. Kadmiyum + Melatonin Grubu.....	69
3.1.4. Kadmiyum + Kuersetin Grubu	71
3.1.5 Kadmiyum + Balık n-3 Yağ Asiti Grubu.....	74
3.1.6. Kadmiyum + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asiti Grubu.....	77
3.2. Biyokimyasal Bulgular	79
3.2.1. SOD Aktiviteleri	80
3.2.2. GSH-Px Aktiviteleri	84
3.2.3. MDA Düzeyleri	88

4. TARTIŞMA.....	92
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	104
ÖZET.....	105
SUMMARY.....	106
KAYNAKLAR.....	107
EKLER.....	115

Beni yetiştiren ve her zaman destekleriyle yanımda olan

Sevgili **Annem ve Babam'a...**

SİMGELER ve KISALTMALAR

a: Arteria

ARA: Araşidonik asit

ATP: Adenozin trifosfat

BOS: Beyin omurilik sıvısı

C: Karbon

Ca: Kalsiyum

CAT: Katalaz

Cd: Kadmiyum

cm: Santimetre

CO₂: Karbon dioksit

Cu: Bakır

°C: Santigrad derece

DHA: Dokosaheksaenoik asit

dl: Desilitre

DNA: Deoksiribonükleik asit

Dx: Deksametazon

EPA: Eikosapentaenoik asit

For: Foramen

g: Gram

gl: Glandula

GSH: Redükte glutatyon

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

GSSG: Okside glutatyon

GST: Glutatyon-S-transferaz

HCl: Hidroklorik asit

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HOMT: Hidroksiindol-orto-metiltransferaz

iNOS: Inducible nitric oxide synthase

KCl: Potasyum klorür

kg: Kilogram

LA: Linoleik asit

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LNA: α -linolenik asit

lt: Litre

m: Metre

m²: Metrekare

m³: Metreküp

M: Molar

MDA: Malondialdehit

MEL: Melatonin

mg: Miligram

ml: Mililitre

MLP: Zar lipid peroksidasyonu

mm: Milimetre

mM: Milimolar

Mn: Manganez

μ g: Mikrogram

μ m : Mikrometre

μ mol : Mikromol

mol: Molekül

MSS: Merkezi sinir sistemi

MT: Metallothionein

n: Nervus

n-3: Omega-3

n-6: Omega-6

NaCl: Sodyum klorür

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid (indirgenmiş)

NADP⁺: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (yükseltgenmiş)

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (indirgenmiş)

NAT: N-asetil transferaz
NBT: Nitroblue tetrazolium
nm: Nanometre
nmol: Nanomol
NO: Nitrik oksit
NO₂⁻: Nitrit
NO₃⁻: Nitrat
Nuc: Nucleus
O[•]: Süperoksit
OH[•]: Hidroksil radikali
ONOO⁻: Peroksinitrit
ω: Omega
PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri
RNA: Ribonükleik asit
RO[•]: Lipid alkoksil
ROO[•]: Peroksil radikali
ROS: Reaktif oksijen türleri
SF: Serum fizyolojik
SFA: Doymuş yağ asitleri
SOD: Süperoksit dismutaz
TBA: Tiyobarbitürik asit
U: Ünite
V: vena
Vit: Vitamin
Zn: Çinko
XO: Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. Serebrumun yandan görünüşü	11
Şekil 1.2. Serebrumun medial yüzden görünümü	14
Şekil 1.3. Serebellum	32
Şekil 1.4. Kuersetinin kimyasal yapısı.....	48
Şekil 1.5. Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin biyosentezi.....	52
Şekil 1.6. Melatonin sentez evreleri.....	54

RESİMLER

	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubuna ait serebral korteks genel histolojik görünümü.....	64
Resim 3.2. Kontrol grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü.....	65
Resim 3.3. Kadmiyum grubuna ait serebral korteks ve hipokampus genel histolojik görünümü.....	66
Resim 3.4. Kadmiyum grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü.....	67
Resim 3.5. Kadmiyum grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü.....	68
Resim 3.6. Kadmiyum + melatonin grubuna ait serebral korteks genel histolojik görünümü.....	69
Resim 3.7. Kadmiyum + melatonin grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü.....	70
Resim 3.8. Kadmiyum + melatonin grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü.....	71
Resim 3.9. Kadmiyum + kuersetin grubuna ait serebral korteks ve hipokampus genel histolojik görünümü.....	72
Resim 3.10. Kadmiyum + kuersetin grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü.....	72
Resim 3.11. Kadmiyum + kuersetin grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü.....	73

Resim 3.12. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubuna ait serebral korteks genel histolojik görünümü.....	74
Resim 3.13. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubu ait hipokampus genel histolojik görünümü.....	75
Resim 3.14. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü.....	76
Resim 3.15. Kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü.....	77
Resim 3.16. Kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü.....	78

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Histolojik takip basamakları.....	58
Tablo 2.2. Cresyl Violet Acetate Boyama Metodu.....	59
Tablo 3.1. Gruplara ait purkinje hücre sayıları.....	79
Tablo 3.2. Purkinje hücre sayılarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.....	79
Tablo 3.3. Dokulara ait SOD değerleri	83
Tablo 3.4. Dokulara ait GSH-Px değerleri.....	87
Tablo 3.5. Dokulara ait MDA değerleri.....	91

GRAFİKLER

	Sayfa
Grafik 3.1. Beyin dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.....	80
Grafik 3.2. Hipokampus dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.....	81
Grafik 3.3. Prefrontal korteks dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.....	82
Grafik 3.4. Beyincik dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.....	83
Grafik 3.5. Beyin dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.....	84
Grafik 3.6. Hipokampus dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.....	85
Grafik 3.7. Prefrontal korteks dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri	86
Grafik 3.8. Beyincik dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.....	87
Grafik 3.9. Beyin dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.....	88
Grafik 3.10. Hipokampus dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.....	89
Grafik 3.11. Prefrontal korteks dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.....	90
Grafik 3.12. Beyincik dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.....	91

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan, yaşayan canlılar içinde en gelişmiş organizmaya sahip olarak kabul edilir. Bu da diğer canlılarda bulunan özelliklerin daha gelişmiş şekli ile insanda var olması gerektiğini ortaya koyar. Sinir sistemi açısından ele alındığında insan yapısı diğer canlılara oranla çok daha farklı özelliklere sahiptir. Çevreden aldığı duyuları yalnızca hayatının devamını sağlamak için değil, çevresi ile etkileşiminde de kullanır. Bu üstünlüğe sahip olabilmesi için de farklı fonksiyonları sürdürebileceği, gelişmiş ve birbiri ile entegre olmuş sinir hücresi gruplarının var olması gerekir. Hareketlerin en az enerji sarfı ile maksimum uyum içinde gerçekleşmesi sinir sistemini oluşturan yapıların geniş bir ağ ile birbirine bağlandığını göstermektedir. İnsan beyninin filogenetik durumunu, yeni geliştirilen bir bilgisayarın daha küçük boyutuna karşın eski modellerinden daha büyük kapasite ve hıza sahip olması örneği ile açıklamak olasıdır (Gökmen, 2003)

İnsan beyni yaklaşık 1400 g kadar olup tüm vücut ağırlığının % 2'si kadardır (yeni doğanda % 10). Beyin denilince ilk olarak düşünebilme, hafıza ve şuurluluk gibi önemli fonksiyonlar akla gelir. Halbuki bunlar, beyin çok kompleks fonksiyonlarından birkaçıdır. Çevremizdeki veya vücudumuzdaki tüm uyarılar, ilgili reseptörler tarafından alınarak, sinir impulsları şeklinde beyne iletilir. Beyin, gelen bu bilgileri inceler, değerlendirir ve sonunda korteksinde duyu olarak anlamlandırır. Beyne gelen impulsların cins ve şiddetlerinin farklı olması, öğrenmenin esasını oluşturur. Beynin diğer önemli bir fonksiyonu da tüm motor aktiviteyi, endokrin ve somatik fonksiyonları ve organların düzenli çalışmasını kontrol etmektir. (Arıncı ve Elhan, 2001; Yalçın, 2005)

Beyincik, motor fonksiyonların koordinasyonu ve kas tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Duyusal reseptörlerce alınan impulsların çok yoğun olarak sonlandığı bir oluşum olmasına karşılık, merkezi sinir sisteminin motor bölümlerinden birisi olarak kabul edilir. Antagonist kas gruplarının uygun zamanda ve uygun şiddette kasılmasını sağlayarak dengenin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Filogenetik olarak canlının sınıfı büyüdükçe beyinciğin kapladığı hacim ve fonksiyonel önemi de artmaktadır. Beyincik gelişmesi ile ilgili insanlarda var olan önemli bir farklılık, öğrenilmiş hareketlerin yerine getirilmesinde istenilen işlerin gerçekleştirilinceye kadar kasların sinerji içinde çalışmalarıdır. Bunun

sağlanmasında beyin ve beyincik bölümleri arasında karşılıklı bağlantıların çokluğu önemli bir yer tutmaktadır (Gökmen, 2003).

Kadmiyum, 1817 yılında Friedrich STROMEYER tarafından keşfedilmiş toksik bir metaldir. Endüstriyel kullanımı 50 yıl öncesine dayanır. Nonkorroziv özelliği sebebi ile genellikle kaplama ve galvanizasyon ile uçak sanayinde, nükleer santrallerde nötron absorblayıcı olarak, insektisit formülasyonlarında, plastik yapımında stabilizatör olarak, boya ve nikel kadmiyumlu pil sanayisinde de yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır. Kurşun üretiminde ise yan ürün olarak oluşur. Bu durum çevre kirlenmesi açısından önemlidir. Endüstriyel atık ve artık maddeler yoluyla toprak ve suya geçen kadmiyum, su ve toprağı kirletir. Toprak ve suda biriken kadmiyum, önce sudaki mikroorganizmalara, buradan da besinlerle hayvan ve insanlara ulaşmaktadır. Gıdalarla yüksek düzeylerde kadmiyum alınması akut toksikasyona neden olur. 16 mg/lt kadmiyum içeren suların içilmesi ile abdominal ağrı, kusma ve bulantı gibi semptomlar gelişir. Kadmiyumun teneffüs edilmesi ile de akut pnömoni ve pulmoner ödem oluşur. Düşük miktarda kadmiyum alınmasına bağlı olarak kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, amfizem ve kronik renal tübüler bozukluklar şekillenir. Ayrıca kardiovasküler sistem ve iskelet sisteminde de bozukluklar oluşur (Baş ve Demet, 1992).

Pineal bez tarafından salgılanan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), 232 g/mol molekül ağırlığında bir hormon olup; endokrin sistemin düzenlenmesi, immün fonksiyonun artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal fonksiyonların baskılanması gibi bir çok fizyolojik işlevlerde görev alır. Aynı zamanda melatoninin güçlü bir antioksidan karakterde olduğu ve dokularda lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir. Bu hormon, hem yağda hem de suda çözünebilir özelliğe sahiptir ve bu yüzden çekirdek dahil hücrenin her organeline rahatlıkla ulaşabilir. Bu özellik, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, melatonine bir üstünlük sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen, dolayısıyla beyin dokularında da antioksidan özelliği gösteren bir hormondur (Kuş ve ark., 2007).

Çeşitli bitkisel kaynaklı besin ve içecekler (meyvalar, sebzeler, çay, kakao) flavonoidlerden zengindir. İn vitro çalışmalarda, antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Bir

flavonol olan kuersetin besinlerde (özellikle soğanda) bolca bulunur. Çay da flavonol ve flavon grubundan olan kuersetin ve kaempferolden zengindir. Flavonoidler, serbest radikal yakalayıcısı olmaları, enzim aktivitelerini düzenlemeleri, hücre çoğalmasını inhibe etmeleri, antibiyotik, antiallerjen, antidiyareik, antiülser ve antiinflamatuvar ilaç gibi hareket etmeleri dolayısı ile araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Prior, 2003; Coşkun, 2005).

Omega-3 (ω -3) yağ asitleri, α -linolenik asit (LNA); ω -6 yağ asitleri ise linoleik asit (LA) ile temsil edilmekte ve karaciğerde LA, araşidonik asite (ARA); LNA ise eikosapentaenoik asit (EPA) ve ardından da dokosahekzaenoik asite (DHA) metabolize edilmektedir. DHA retina, serebral korteks, testis ve spermde yüksek konsantrasyonda bulunur ve beyin ile retinanın gelişimi için DHA'ya özellikle ihtiyaç vardır. Omega-3 yağ asitleri, diyetle alındığı zaman ARA ile yarışarak hücre zarı fosfolipitlerinin içerisine girmekte ve böylece yangı yapıcı eikozanoid sentezi için kullanılabilir olan ARA miktarı azalmaktadır. Serbest radikaller, molekülleri hasara uğratarak yaşlanma, kanser ve arterioskleroz oluşumunu hızlandırmaktadır. Omega-6 yağ asitlerine göre ω -3 yağ asitleri, atmosfer havası koşullarında otooksidasyona daha duyarlı olmasına rağmen, bu tür hastalıkların oluşumunu baskılamaktadır. Omega-3 yağ asitleri antiinflamatuvar, antitrombotik, antiaritmik, antimitojenik, hipolipemik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Bu özellikleri ile koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, tip 2 diyabet, ülseratif kolit, romatoid artrit, depresyon, çeşitli kanserler ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel etkiye sahiptir (Aydın, 2004; Aslan, 2005; Atakişi ve Özcan, 2005).

Çalışmamızda ratlarda kadmiyum maruziyetine bağlı olarak gelişen serebrum ve serebellumdaki değişiklikler üzerine kuersetin, balık ω -3 yağ asitleri ile melatoninin etkileri araştırılmıştır.

1.1.Santral Sinir Sistemi Gelişimi

İnsan embriyosu, döllenmeden sonraki 3. haftanın sonunda oval bir plak şeklinde amnion boşluğu ve yolk kesesi adı verilen iki boşluk arasında bulunmaktadır. Bu embriyonun dıştan içe doğru 3 tabakası vardır. 1. Ektoderm, 2. Mezoderm, 3. Endoderm. Embriyonun middorsal hattında bulunan ektoderm hücreleri fazlaca çoğalarak, önden arkaya uzanan nöral plağı meydana getirirler. Merkezi sinir sistemi nöral plaktan gelişecektir. Birkaç gün içinde, nöral plağın ortasında önden arkaya bir çöküntü oluşur. Bu çöküntüye sulcus neuralis denir. Sulcus neuralis'lerin yan duvarını yapan katlantılara plica neuralis adı verilir. Ektoderm hücreleri çoğaldıkça sulcus derinleşmeye ve nöral plikalar birbirlerine yaklaşmaya başlarlar. Daha ileri gelişimde nöral katlantılar birleşirler ve sulcus neuralis bir tüp halini alır (Nöral tüp). Tüp oluşumuna katılmayan nöral ektoderm hücreleri nöral krista'yı geliştirir. Nöral krista, arkaya ve dışa doğru nöral tüpün her iki yanında uzanır. Nöral tüp beyin ve omurilik olmak üzere merkezi sinir sisteminin bölümlerine farklılaşır. (Dere, 2000; Gökmen, 2003).

Serebrum: Dört haftalık bir embriyoda, nöral tüpün ön ucunda üç primer kesecik belirir. Bir hafta sonra nöral tüp, ön ucunda üç vezikül içeren bir tüp halindedir. Bu veziküller ön, orta ve arka sıralamasına göre dizilmişlerdir. En öndekine prosencephalon, ortadakine mesencephalon, arkadakine rhombencephalon'da denir (Dere, 2000; Snell, 2000; Arıncı ve Elhan, 2001).

Telencephalon: Altıncı hafta sırasında prosencephalon, diencephalon ve telencephalon olmak üzere iki subdivision'a ayrılır. Telencephalon yanlara doğru hızlı bir gelişme göstererek, diencephalon'u üstten ve yanlardan örter. Bu hızlı gelişen kısımlar beyin hemisferlerini oluştururlar. Sağ ve sol hemisferleri prosencephalon'un ön duvarları birleştirir. Lamina terminalis denilen bu kısımdan, daha sonra commisura anterior, fornix ve corpus callosum denilen iki hemisferi bağlayan yollar gelişir (Dere, 2000).

Serebral hemisferler: Serebral hemisferler 5. haftanın başında, prosencephalon'un yan duvarlarının bilateral çıkıntıları şeklinde ortaya çıkarlar. İkinci ayın ortalarında, hemisferlerin bazal bölümünün (başlangıçta thalamus'un ikiye doğru uzanmasıyla oluşan bölüm) boyutları büyümeye başlar. Bunun sonucunda bu bölge, lateral ventrikülün lümeni

içine ve aynı zamanda foramen interventriculare'nin tabanına doğru bir kabarıntı yapar. Hızla büyüyen bu bölge transvers kesitlerde, çizgili bir görünüm verdiği için, corpus striatum adı ile anılır. Hemispherium cerebri'ler arasındaki mezenşim dokusu, falx cerebri'yi oluşturmak üzere yoğunlaşır. Hemisfer duvarının diencephalon tavanına bitişik olduğu bölgede nöroblast gelişimi olmaz ve bu bölge oldukça ince kalır. Burada hemisferin duvarı, üzeri vasküler mezenşimle kaplı tek sıralı bir ependimal hücre tabakasından oluşur ve bu iki yapı birlikte plexus choroideus'u meydana getirir. Plexus choroideus'un aslında hemisfer tavanını oluşturması gerekirken, hemisferin değişik bölümlerinin orantısız olarak büyümeleri sonucu bu gerçekleşmez ve koroid pleksus, koroid fissür olarak adlandırılan bir çizgiyi izleyerek lateral ventrikül içine girer. Koroidal fissürün hemen üzerinde, hemisfer duvarı kalınlaşarak hipokampus'u oluşturur. Başlıca işlevi koku almak olan bu yapı yavaş bir biçimde lateral ventrikül içine doğru taşar. Hemisferler daha da gelişip büyüyerek metensefalon'un sefalik parçasını ve mezensefalon ile diensefalon'un lateral yüzünü örter. Hemisfer duvarının bir parçası olan korpus striatum da yine benzer şekilde arkaya doğru genişler ve iki parçaya bölünür. Bunlar, kaudat nükleus adı verilen dorsomedial parça ve lentiform nükleus denilen ventrolateral parçadır. Bu bölünme, hemisferin korteksine giden ve buradan gelen aksonların, korpus striatumun nüklear kitlesi içinden geçmesiyle gerçekleşir. Bu şekilde oluşan lif demeti, internal kapsül adıyla tanınır. Bu sırada hemisferin medial duvarı ile diensefalonun lateral duvarı kaynaşır ve kaudat nükleus ile thalamus birbirleriyle yakın temasa geçerler. Serebral hemisferin anterior, dorsal ve inferior yönlerine doğru büyümeye devam etmesi, sırasıyla frontal, temporal ve oksipital lobların oluşumuyla sonuçlanır. Büyümenin korpus striatum'un üzerindeki bölgede yavaşlamasıyla frontal ve temporal loblar arasındaki bölge çökük bir hal alır ve bu bölgeye insula denir. Daha sonra bu bölgenin üzeri komşu lobların büyümesiyle, doğumda hemen hemen tamamen örtülmüş hale gelir. Fetal yaşamın sonlarında, serebral hemisferlerin yüzeyi o derece hızlı büyür ki, yüzeyinde fissürler ve sulcuslarla birbirlerinden ayrılmış pek çok kıvrımlar (gyruslar) belirir. (Sadler, 1996; Snell, 2000).

Serebral korteks; Serebral hemisfer nöroepiteli, başlangıçta nöral tüp'ün diğer bölümündekilere benzer bir çoğalma, göç etme ve farkanmayla bilinen ergin korteksi oluşturur. Bu olgu, kortekste bölgeden bölgeye değişiklik göstermesine rağmen tam olarak anlaşılammıştır. Özetlenecek olursa; *ventriküler tabakanın* çoğalan hücreleri, düzenli

bölümlere uğrayarak, nöroblast dalgaları oluştururlar. Bu nöroblast dalgaları, perifere göç eder ve *korteks tabakalarını* yaparlar. Kortikal tabakalar, genellikle derinden yüzeye doğru bir düzlemde yer alırlar. Her bir nöron dalgası, önceki tabakalar boyunca göç ederek daha yüzeysel bir tabakayı oluştururlar. Nöroblast üretimi azalınca, *ventriküler tabaka*, farklı glioblastları ve sonra da ependimi oluşturur. Ventriküler tabakadan üretilen ilk nöroblastlar, nöron fibrillerini yaparlar. Bu fibriller, ventriküler tabakalardan yukarı doğru uzayarak, yüzeysel ince bir *marginal tabakayı* oluştururlar. Bu ince fibril tabakası, gelişen piyanın hemen altında yer alır ve korteksin en yüzeysel tabakası olur. Bu nöroblastların çoğu, daha sonra dışa doğru göç ederek, bir *ara bölge* (intermediate zone)'yi meydana getirirler. Bu bölge, ventriküler ve marginal bölge arasında bulunur. Ara bölgeden bazı hücreler, ventriküler tabakadan üretilen yeni nöroblastlar, daha sonra dışa doğru göç ederek, geçici bir alt tabaka olan *kortikal plak'ı* yaparlar. Kortikal plak, ara ve marginal bölgeler arasında oluşur. Bu sırada, ventriküler bölgede yavaş yavaş nöroblast üretimi kesilir ve subventriküler bölge denilen, ventriküler ve ara tabakalar arasında çoğalan hücre katı, bu görevi üstlenir (Şeftalioğlu, 1998; Snell, 2000).

Diencephalon: Diencephalon, hemisferlerin gelişmesiyle, yanlardan ve üstten bu hemisferler tarafından sarılarak onların arasında kalır. Altıncı haftadan itibaren thalamus, epithalamus ve hypothalamus kısımları ayrılmaya başlarlar. Diencephalon'un içinde oluşan boşluk (ventriculus tertius) üstteki lateral ventriküller ile foramen interventriculare yoluyla bağlantıda kalır (Dere, 2000; Snell, 2000).

Mesencephalon: Subdivision'a ayrılmaz. Basal laminanın kalınlaşım gelişmesinden önünde pedunculus cerebri'ler oluşurlar. Alar laminadan ise arkada corpora quadrigemina gelişir. Canalis neuralis burada dar olarak kalır ve ventriculus tertius ile ventriculus quartus'u birleştiren aqueductus cerebri (Sylvius kanalı)'yi meydana getirir (Dere, 2000; Snell, 2000).

Metencephalon: Pontine flexura'daki alar ve basal laminaların her ikisi de kalınlaşarak pons'u yaparlar. Bu kısımda canalis neuralis, yanlara doğru iki çıkmaz yaparak, romboid bir şekil alır. Lamina basalis'in nöronları, V., VI., ve VII. kranial sinirlerin motor çekirdeklerini oluştururlar. Her bir lamina alaris'in ventromedial parçasındaki nöronlar V. kranial sinirin asıl duyu çekirdeğini, VII. kranial sinirin duyu

çekirdeğini ve VIII. kranial sinirin kohlear ve vestibuler çekirdeklerini ve aynı zamanda nuclei pontis'i oluştururlar. Nuclei pontis'in aksonları gelişen karşı taraf cerebellumuna gitmek için transvers olarak büyürler; böylece pedunculus cerebellaris medius ve fibrae pontis transversae liflerini oluşturur.

Serebellum; Alar plakların dorsolateral parçaları mediale doğru kıvrılarak rombik dudakları meydana getirir. Rombik dudaklar, metensefalonun kaudal bölümünde birbirlerinden geniş biçimde ayrılırlar. Fakat mezensefalonun hemen altından itibaren orta çizgide birbirlerine yaklaşırlar. Pontin fleksurun belirginleşmesinin bir sonucu olarak rombik dudaklar, sefalokaudal yönde bastırılırlar ve serebellar plağı oluştururlar. Oniki haftalık embriyoda, bu plağın küçük bir orta hat parçası *vermis*, ve iki lateral parçası *hemisferler* vardır. Bir süre sonra, ortaya çıkan transvers bir fissür, vermisten *nodülü* ve hemisferlerden de *flokkulusu* ayırır. Bu flokkonodüler lob, filogenetik olarak serebellumun en ilkel parçasıdır. Başlangıçta, serebellar plak nöroepitelial manto ve marginal tabakalardan ibarettir. Gelişimin daha ileri dönemlerinde, nöroepitelium tarafından oluşturulan bazı hücreler, *dış granüler tabakayı* oluşturmak üzere serebellum yüzeyine göç ederler. Bu tabakanın hücreleri, bölünme yeteneklerini koruyarak serebellum yüzeyinde bir proliferatif bölge oluştururlar. Gelişimin 6. ayında dış granüler tabaka, değişik hücre tiplerinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu hücreler, farklılaşmakta olan Purkinje hücrelerine doğru göç ederek *granül hücreleri*, *basket hücreleri* ve *stellat hücreleri* oluştururlar. Purkinje hücreleri, Golgi II nöronları ve dış granüler tabaka tarafından üretilen nöronlardan meydana gelen serebellar korteks, kalıcı boyutlarına doğumdan sonra ulaşır. *Dentat nükelus* gibi derin yerleşimli nükleuslar ise son pozisyonlarını doğumdan önce alırlar. (Başaklar ve Sönmez, 1996; Dere, 2000; Snell, 2000).

Myelencephalon: Bu kısımdaki alar ve basal laminaların her ikisinden medulla oblongata gelişir. Ventriculus quartus'un kaudal kısmı da burada bulunur. Lamina basalis'in nöronları, sulcus limitans'ın iç yanında ventriculus quartus'un tabanında, IX., X., XI., XII. kranial sinirlerin motor nöronlarını oluştururlar. Lamina alaris'teki nöronlar ise V., VIII., IX. ve X. kranial sinirlerin duyu çekirdeklerini, nucleus cuneatus ve nucleus gracilis'i oluştururlar. Lamina alaris'in diğer hücreleri ventrolateral olarak göç eder ve nucleus olivaris'leri oluşturur.

Medulla Spinalis: Yeni kapanmış bir nöral tüpün duvarları, nöroepitelial hücrelerden meydana gelir. Nroepitelial hücreler, geniş, yuvarlak nükleuslu, soluk nkleoplazmalı ve nükleolusları koyu boyanan bir başka hücre tipini oluşturmaya başlarlar. Bu hücreler, ilkel sinir hücreleri veya diğer adıyla, nroblastlardır. Nroblastlar, nöroepitelial katmanın çevresinde manto katmanı olarak bilinen dar bölgeyi meydana getirir. Bu katman, daha sonra spinal kordun gri cevherini oluşturacaktır. Spinal kordun en dış katmanı, manto tabakasındaki nroblastlardan çıkan sinir liflerini içerir ve marjinal katmanı olarak bilinir. Sinir liflerinin myelinizasyonu sonucu bu katman beyaz bir görünüm kazanır ve bu yüzden de spinal kordun beyaz cevheri olarak isimlendirilir. Medulla spinalis içinse canalis neuralis, canalis centralis adını alır. Alar laminadan posterior kolonlar, basal laminadan ise anterior kolonlar gelişirler (Sadler, 1996; Dere, 2000; Snell, 2000).

1.2. Serebrum Anatomisi

Beyin, makroskopik olarak beyin yarı küreleri, beyin sapı ve beyincik olmak üzere üç ana bölüme ayrılır. Medulla oblongata, pons ve mesencephalon üçlüsü, truncus encephali (beyin sapı)'yi oluşturur. Ancak gelişim itibariyle aşağıdaki gibi bölümlerine ayrılır (Arıncı ve Elhan, 2001; Taner, 2002; Gökmen, 2003; Sarsılmaz, 2009).

Encephalon

- I- Rhombencephalon
 - 1- Myelencephalon (medulla oblongata=bulbus)
 - 2- Metencephalon (pons+cerebellum)
- II- Mesencephalon
- III- Prosencephalon (cerebrum)
 - 1- Diencephalon
 - 2- Telencephalon

Prosencephalon (önbeyin) keseciğinden gelişen cerebrum, beyin kitlesinin % 80'ini oluşturur. Serebrum, longitudinal derin bir yarıkla (fissura longitudinalis cerebri) birbirinden ayrılan iki beyin yarım küresinden (hemispherium cerebri) ibaret olup fissura transversa cerebri ile de cerebellum'dan ayrılır. Canlıda ve kadavrada fissura longitudinalis cerebri içerisinde falx cerebri, fissura transversa cerebri içerisinde ise tentorium cerebelli adı verilen dura mater uzantıları bulunur. Falx cerebri'nin serbest kenarının altında sağ ve sol hemisfer, corpus callosum olmak üzere komissürel demetlerle birbirine bağlanır. Her bir hemisfer içinde, ependim hücreleri ile döşeli ve beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolu birer boşluk (ventriculus lateralis) bulunur. Boşluğu çevreleyen beyin dokusu, dışta korteks serebri (pallium) adı verilen ve nöronlar tarafından oluşturulan gri cevher tabakası, içte

substantia alba denilen nöronların uzantılarının oluşturduğu beyaz cevher tabakası ve nuclei basales (bazal ganglionlar) olarak adlandırılan beyaz cevher içerisine yerleşmiş gri cevher kitleleri şeklinde organize olmuştur. Hemisferlerin dış yüzleri çok sayıda olukla (sulci cerebri) birbirinden ayrılmış birçok kabarıklıklar (gyri cerebri) içerir (Taner, 2002; Gökmen, 2003; Yıldırım, 2004).

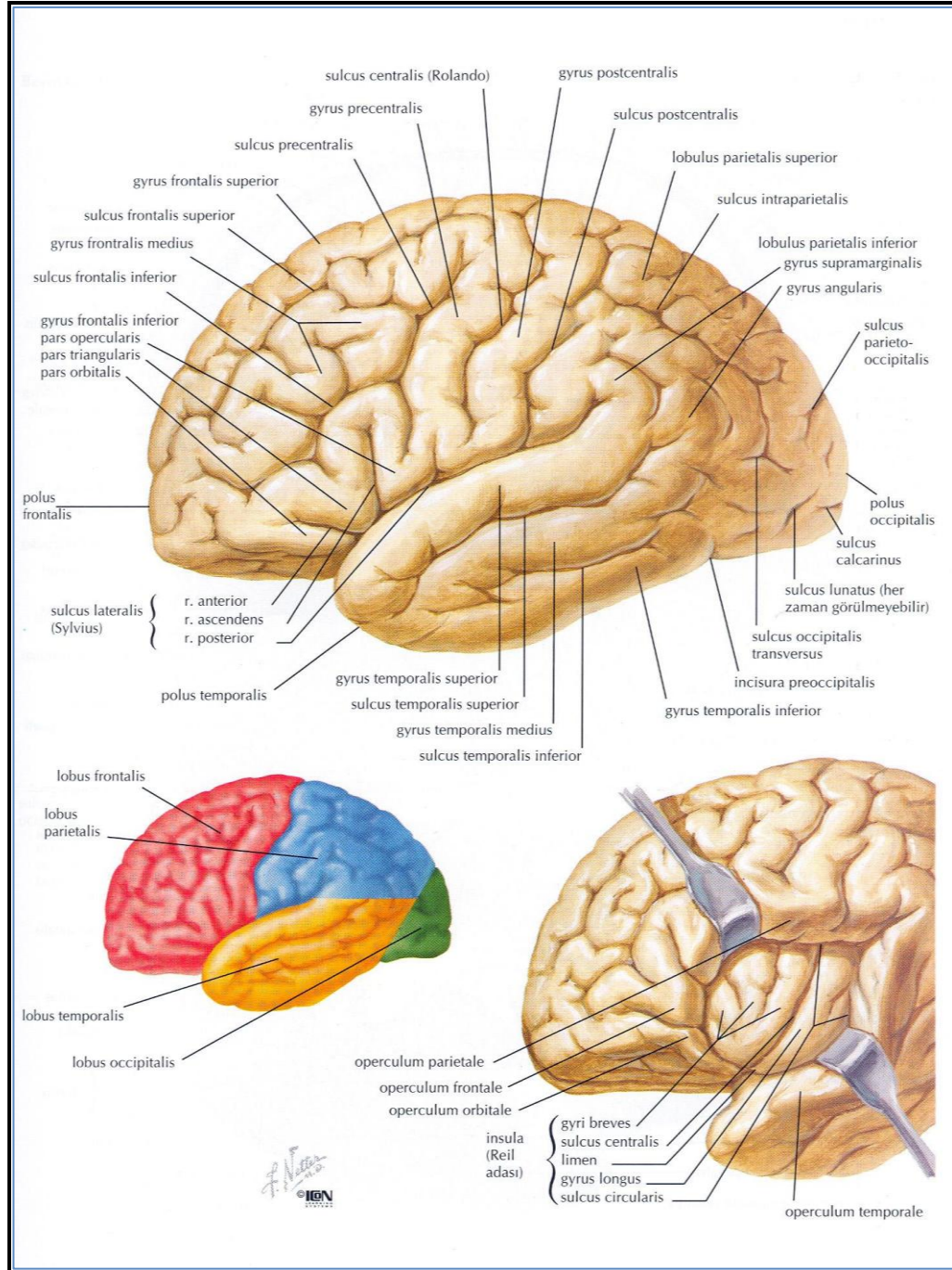
Serebral loblar: Facies superolateralis, facies medialis ve facies inferior olmak üzere üç yüze sahip olan her bir hemisfer, bu yüzlerdeki temel oluklarla lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus occipitalis, lobus insularis (insula) ve lobus limbicus olmak üzere altı loba ayrılır. Bunlardan lobus limbicus aslında ayrı bir lob olmayıp, içerisinde limbik sisteme ait kortikal yapıların bulunduğu, suni olarak isimlendirilmiş bir lobdur (Taner, 2002).

Sulcus centralis (Rolando yarığı): Beyin hemisferlerinin üst kenarının yaklaşık 1 cm altında facies medialis cerebri'den başlar. Facies medialis'te yukarıya doğru ilerleyerek üst kenara ulaştıktan sonra konveks yüzde (facies superolateralis) oblik olarak aşağıya ve öne doğru sulcus lateralis'e kadar uzanır. Frontal ve parietal loblar arasında yer alan bu oluk, motor ve duysal alanları da birbirinden ayırır.

Sulcus lateralis (Sylvius yarığı): Beyin hemisferlerinin alt ve dış yüzeyinde longitudinal olarak uzanan belirgin bir yarıktır. Kısa bir başlangıç bölümünden sonra, dış yüzde üç yan oluğa ayrılarak devam eder. Bu yan oluklardan daha kısa olan ramus anterior ve ramus ascendens frontal lob içerisinde, sırasıyla öne ve yukarıya uzanırken, sulcus lateralis'in devamı gibi görünen daha uzun seyirli ramus posterior lobus frontalis ve lobus temporalis arasında arkaya doğru ilerler. Sulcus lateralis'in derininde, konveks yüzden görülemeyen insula adı verilen bir kortikal bölüm bulunur. Sulcus lateralis, frontal ve temporal loblar ile bir kısım parietal ve temporal lob bölümünü birbirinden ayırır.

Sulcus calcarinus: Beyin hemisferlerinin facies medialis'inde, splenium corporis callosi'nin hemen altından başlar ve açıklığı aşağıya bakan bir kavis oluşturacak şekilde seyrederek polus occipitalis'e uzanır. Sulcus calcarinus, orta bölümüne yakın bir noktada sulcus parieto-occipitalis ile oldukça dik bir açı ile birleşir.

Sulcus parieto-occipitalis: Beyin hemisferlerinin facies medialis'inde sulcus calcarinus'tan başlar, yukarıya ve kısmen arkaya doğru uzanarak polus occipitalis'in yaklaşık olarak 4-5 cm üzerinde hemisferin üst kenarı ile kesişir. Daha sonra bu kenarı geçerek facies superolateralis'te kısa bir mesafe daha devam eden bu oluk parietal ve oksipital lobları ayırır (Snell, 2000; Waxman, 2002; Gökmen, 2003; Yıldırım, 2004).



Şekil 1.1. Serebrumun yandan görünüşü (Netter, 2005)

Lobus frontalis: Fossa cranii anterior'da sulcus centralis'in önünde yer alır. Sulcus precentralis, gyrus precentralis'in önünde ve sulcus centralis'e paralel olarak seyreder. Sulcus frontalis superior ve inferior, sulcus precentralis'den öne ve aşağı doğru uzanarak, frontal lobu, dış yüzde gyrus frontalis superior, medius ve inferior olmak üzere üç paralel gyrus'a ayırırlar. Gyrus frontalis inferior sulcus lateralis'in ramus anterior ve ramus ascendens'i tarafından üç kısıma ayrılır. Pars orbitalis, ramus anterior'un önünde uzanır. Şekli kamaya benzeyen gyrus triangularis, ramus anterior ve ramus ascendens arasında; pars opercularis ise sulcus precentralis ve ramus ascendens arasında uzanır. Gyri orbitales ve sulci orbitales'ler yerleşim ve şekil bakımından düzensizdirler. Sulcus olfactorius, orbital yüzde tractus olfactorius'un altında uzanır. Bunun iç tarafında gyrus rectus yer alır. Gyrus cinguli, hemisferin iç yüzünde sulcus cinguli ve corpus callosum arasında yer alır. Lobulus paracentralis, hemisferin iç yüzünde sulcus centralis'in etrafında yer alan dikdörtgen şeklinde korteks bölümü olup gyrus precentralis ve gyrus postcentralis'in devamıdır. Gyrus precentralis, korteksin temel motor alanı (Brodmann'ın 4. alanı) olup vücudun karşı tarafındaki iskelet kaslarının innervasyonundan sorumludur. Dominant hemisferde, gyrus frontalis inferior'un gyrus precentralis'e yakın bölümü korteksin motor konuşma merkezi (Broca merkezi, Brodmann'ın 44. ve 45. alanları) olarak bilinir. (Snell, 2000; Waxman, 2002; Taner, 2002; Gökmen, 2003; Yıldırım, 2004).

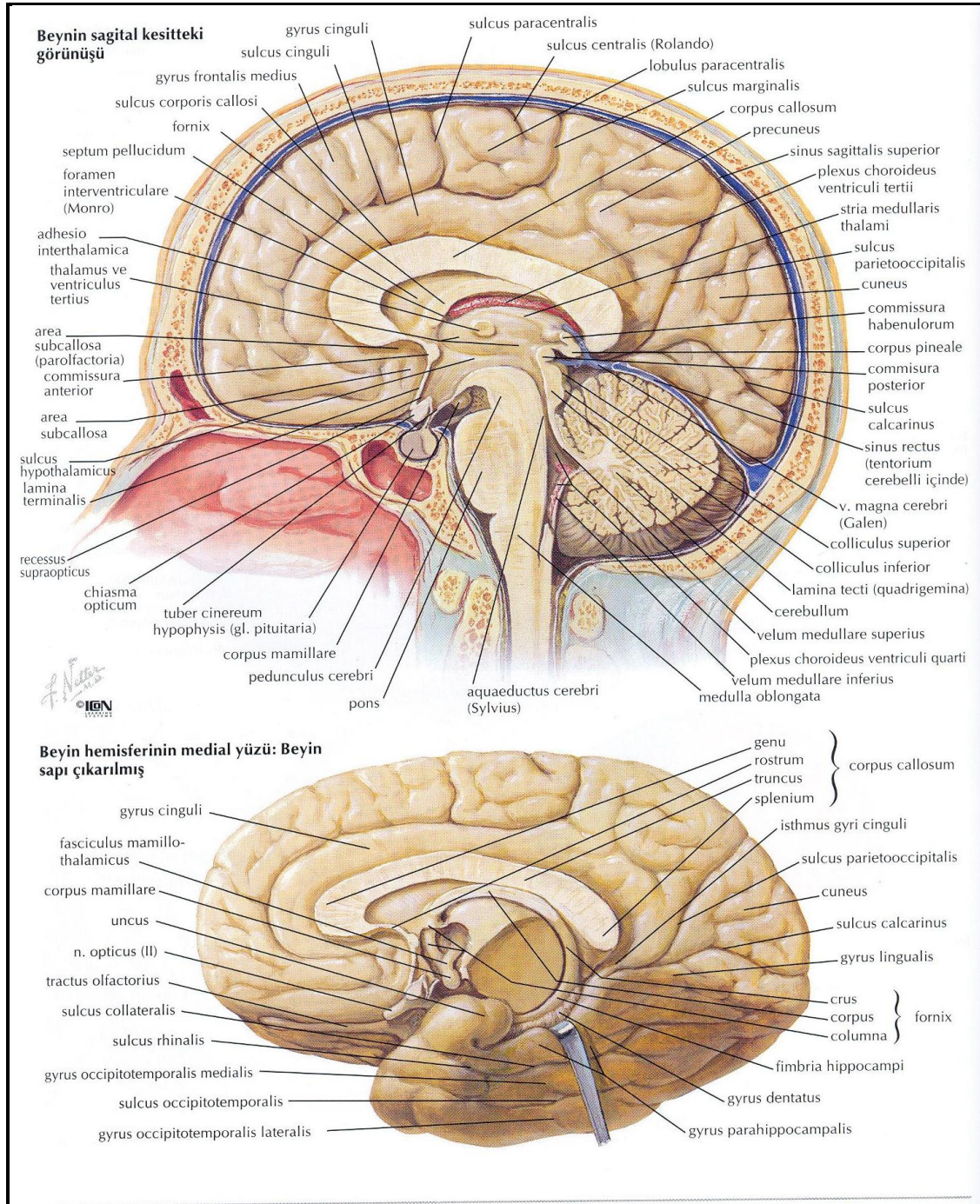
Lobus parietalis: Fossa cranii media'da sulcus centralis'in arkasında yer alan lobus parietalis, arkada lobus occipitalis ile komşudur. Dışta sulcus lateralis düzeyine kadar uzanır. Lobus parietalis'te sulcus centralis'e paralel olarak uzanan gyrus postcentralis'i arka tarafta sulcus postcentralis sınırlar. Sulcus postcentralis'in arka tarafında yer alan lobulus parietalis superior ve lobulus parietalis inferior horizontal olarak uzanır. Bu iki lobulus arasında ise sulcus intraparietalis yer alır. Lobulus parietalis inferior'un alt kısmında gyrus supramarginalis ve gyrus angularis olmak üzere iki gyrus vardır. Bunlardan gyrus supramarginalis, sulcus lateralis'in ramus posterior'unun uç kısmını; gyrus angularis ise sulcus temporalis superior'un uç kısmını çevreler. Precuneus, hemisferin iç yüzünde sulcus cinguli'nin ramus marginalis'i ve sulcus parieto-occipitalis arasındaki parietal lob parçasıdır. Gyrus postcentralis, korteksin temel duyu merkezi (Brodmann'ın 3,1,2. alanları) olup vücudun karşı tarafının genel duyusunun algılandığı yerdir. Lobulus parietalis

superior ve inferior korteksleri, diğer lobların assosiasyon korteksleri ile bağlantılı, bir assosiasyon merkezi olarak işlev görür. Dominant hemisferdeki gyrus supramarginalis ve gyrus angularis korteksleri, konuşma (yazılı+sözlü) merkezleri içinde değerlendirilir (Snell, 2000; Waxman, 2002; Taner, 2002; Gökmen, 2003; Yıldırım, 2004).

Lobus temporalis: Fossa cranii media'da sulcus lateralis'in aşağısında yer alan lobus temporalis, bu sulcus aracılığı ile lobus parietalis ve lobus occipitalis'in ön kısmından ayrılmıştır. Lobus temporalis'in dış yüzünde yer alan gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius ve gyrus temporalis inferior, sulcus lateralis'e paralel olarak seyreder. Gyru temporalis superior ile gyrus temporalis medius arasında yer alan sulcus temporalis superior, arkada gyrus angularis'e doğru uzanır. Gyru temporalis medius ile gyrus temporalis inferior arasında sulcus temporalis inferior yer alır. Temporal lobun bazal yüzünde, sulcus temporalis inferior'un medialinde gyrus occipitotemporalis medialis bulunur. Gyru temporalis superior'un üst kısmından transvers yönde anteromediale doğru uzanan gyru'lara gyri temporales transversi (Heschl gyruşları) adı verilir. Sulcus hippocampalis, temporal lobun alt-iç yüzü boyunca splenium corporis callosi bölgesinden uncus'a kadar uzanır. Gyru parahippocampalis, sulcus hippocampalis ile sulcus collateralis'in ön kısmı arasındadır. Ön kısmı temporal lobun en iç bölümü olup kanca şeklinde kıvrılarak uncus'u oluşturur. Lobus temporalis'in rostral ucuna polus temporalis adı verilir. Sulcus lateralis'in tabanında, gyrus temporalis superior korteksinde temel işitme merkezi (Brodmann'ın 41. ve 42. alanı) yer alır. Temporal lobun anterior-inferomedial bölümleri visseral aktivite, emosyonlar, davranış ve hafıza fonksiyonları ile ilgili olup limbik sistemle sıkı bağlantılara sahiptir (Snell, 2000; Waxman, 2002; Taner, 2002; Gökmen, 2003; Yıldırım, 2004).

Lobus occipitalis: Fossa cranii posterior'da tentorium cerebelli'nin üzerinde yer alır. İç yüzde, sulcus parietooccipitalis ile birleşen sulcus calcarinus, lobus occipitalis'i üst ve alt bölümlere ayırır. Sulcus calcarinus, oksipital lobun iç yüzünde cuneus ve gyru lingualis'i ayırır. Sulcus calcarinus ile sulcus parietooccipitalis arasında kama şeklindeki cuneus, sulcus calcarinus ile sulcus collateralis'in arka kısmı arasında ise gyru lingualis (gyrus occipitotemporalis lateralis) bulunur. Lobus occipitalis'in dış yüzünde, ortada sulcus occipitalis transversus adı verilen oluk bulunur. Bu oluğun üstünde ve altında yer

alan düzensiz kıvrımlar sırasıyla gyri occipitalis superior ve gyri occipitalis inferior olarak adlandırılmaktadır. Lobus occipitalis'in kaudal ucuna polus occipitalis adı verilir. Lobus occipitalis korteksinde görme merkezleri (Brodmann'ın 17., 18., 19. alanları) bulunur (Snell, 2000; Waxman, 2002; Taner, 2002; Gökmen, 2003; Yıldırım, 2004).



Şekil 1.2. Serebrumun medial yüzden görünümü (Netter, 2005)

Lobus insularis (insula): Sulcus lateralis'in derininde, bu sulcusa komşu lobus temporalis, lobus parietalis ve lobus frontalis kısımları kaldırıldığında görülen korteks kısmına lobus insularis adı verilir. Kabaca üçgen şeklinde olan insula'nın çevresi sulcus circularis insulae ile sınırlanmıştır. Insula'nın lateral yüzünde yukarıdan aşağıya ve arkadan öne doğru uzanan sulcus centralis insulae'nın arka tarafında gyrus longus insulae, ön tarafında ise gyri breves insulae bulunur. Insula'nın limen insulae adı verilen alt-ön kenarı ventromedialde subsantia perforata anterior ile devam eder. Lobus frontalis, lobus parietalis ve lobus temporalis'in insula'ya komşu kortikal kısımları daha fazla büyüyerek sulcus lateralis'in çevresinde yer alan ve operculum adı verilen geniş katlantıları oluşturur. Operculum frontale, operculum parietale ve operculum temporale, insula'yı dış taraftan örter. Bu nedenle dış yüzden bakıldığı zaman insula görülmez. Sulcus lateralis'in ramus anterior'u ile ramus ascendens'i arasında bulunan operculum frontale, gyrus frontalis inferior'da yer alır. Sulcus lateralis'in ramus ascendens'i ile ramus posterior'u arasında bulunan operculum parietale ise gyrus frontalis inferior'un arka kısmı, gyrus precentralis ve gyrus postcentralis'in alt kısmı ve lobulus parietalis inferior'un ön tarafının alt kısmını kapsar. Operculum temporale, sulcus lateralis'in ramus posterior'unun altında yer alır ve gyrus temporalis superior ile gyri temporales transversi'yi kapsar (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Lobus limbicus: Lobus limbicus'u lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipitalis ve lobus temporalis'in hemisferlerin medial yüzünde birbirleri ile devam eden ve corpus callosum ile diencephalon'u çevreleyen kortikal kısımları oluşturur. Gyrus cinguli, gyrus fasciolaris, gyrus parahippocampalis, hippocampus, area subcallosa ve gyrus dentatus lobus limbicus'u oluşturan yapılardır. Hemisferlerin medial yüzünde, lamina terminalis'in ön tarafında yer alan korteks kısmına gyrus paraterminalis adı verilir. Gyrus paraterminalis, sulcus paraolfactorius posterior ile sınırlanmıştır. Sulcus paraolfactorius posterior ile bunun hemen ön tarafında yer alan sulcus paraolfactorius anterior arasında kalan korteks kısmına area subcallosa adı verilir. Corpus callosum'un üzerinde ve onun uzunluğu boyunca devam eden gyrus cinguli, corpus callosum'un splenium kısmının altında yer alan ve isthmus gyri cinguli adı verilen korteks kısmı aracılığıyla gyrus parahippocampalis ile devam eder. Lobus temporalis'in en medial kısmında yer alan gyrus parahippocampalis'i lateralde sulcus rhinalis ve sulcus collateralis, üst medialde ise sulcus

hippocampalis sınırlar. Gyrus parahippocampalis'in mediale ve arkaya doğru kıvrılan uç kısmına uncus adı verilir (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Lateral Ventriküller (Ventriculi Laterales); her bir serebral hemisferde bir tane olmak üzere iki lateral ventrikül (ventriculus lateralis) vardır. Her ventrikül kabaca C şeklinde, ependimle kaplı ve içi likör serebrospinalis'le (liquor cerebrospinalis) dolu boşluktur. Lateral ventrikül, parietal lobda yer alan pars centralis (corpus) ile frontal, temporal ve oksipital lobların içine uzanan cornu anterius, inferius ve posterior'a bölünebilir. Ventriculus lateralis'te pars centralis, cornu posterius ve cornu inferius'un birleştiği yere trigonum collaterale denir. Lateral ventrikül, foramen interventriculare aracılığı ile üçüncü ventrikülün boşluğuna bağlanır. Bu delik lateral ventrikülün içyan duvarının ön bölümündedir ve önden fornix'in columna fornicis'i arkadan ise thalamus'un ön ucu ile sınırlıdır. Lateral ventrikülün pars centralis'i for. interventriculare'den arkada thalamus'un arka ucuna kadar uzanır. Burada posterior ve inferior kornularla devamlı hale gelir. Lateral ventrikülün pars centralis'i (corpus) tavan, taban ve medial duvarlara sahiptir. Tavan, corpus callosum'un alt yüzü tarafından oluşturulur. Taban, nuc. caudatus'un cismi ve thalamus'un lateral kenarı tarafından meydana getirilir. Thalamus'un üst yüzünün medial bölümü corpus fornicis tarafından örtülür. Ventrikülün plexus choroideus'u pars centralis içine, thalamus'un üst yüzü ile corpus fornicis arasındaki yarık boyunca uzanır. Bu yarık şeklindeki açıklık, fissura choroidea olarak adlandırılır. Lateral ventrikülün ependimi ile tela choroidea'nın pia mater'i ve plexus'un damarları bu yarık boyunca invagine olurlar. Medial duvar önde septum pellucidum tarafından oluşturulur; arkada tavan ve taban, medial duvarda birbirleri ile birleşirler. Lateral ventrikülün cornu anterius'u, öne doğru frontal lob içine uzanır. Arkada for. interventriculare'de ventrikülün pars centralis'i ile uzanır. Cornu anterius (ön boynuz) tavan, taban ve içyan duvara sahiptir. Tavan, corpus callosum'un ön bölümünün alt yüzü tarafından oluşturulur; genu corporis callosi ön boynuzu önden sınırlar. Taban, nuc. caudatus'un başı, medial olarak küçük bir bölümü de corpus callosum'un rostrum'u tarafından yapılır. İçyan duvar, septum pellucidum ve fornix'in columna fornicis'i tarafından oluşturulur. Lateral ventrikülün cornu posterius'u arkaya doğru oksipital lob içine uzanır. Tavan ve dışyan duvar corpus callosum'un tapetum'unun lifleri tarafından oluşturulur. Tapetum'un dış yanında radiatio optica lifleri yer alır. Arka boynuzun iç yan duvarı iki şişkinlik içerir. Üst şişkinlik, forceps

major olarak adlandırılan corpus callosum'un splenial lifleri tarafından oluşturulur ve arkaya oksipital lob içine uzanırlar. Bu üst şişkinlik arka boynuzun bulbos'u olarak (bulbus cornus occipitalis) belirtilir. Alt şişkinlik sulcus calcarinus tarafından oluşturulur ve calcar avis olarak adlandırılır. Lateral ventrikülün cornu inferius'u, önde temporal lob içine uzanır. Cornu inferius (alt boynuz), tavan ve tabana sahiptir. Tavan, corpus callosum'un tapetum'unun alt yüzü ve nuc. caudatus'un kuyruğu (cauda nuclei caudati) tarafından oluşturulur. Cauda nuclei caudati, corpus amygdaloideum'da sonlanmak üzere öne doğru uzanır. Nucleus caudatus'un kuyruğunun içyanında, önde corpus amygdaloideum'da sonlanan stria terminalis bulunur. Taban, lateralde sulcus collateralis tarafından oluşturulan eminentia collateralis, medialde hippocampus tarafından yapılır. Hippocampus'un ön ucu, pes hippocampi'yi oluşturmak üzere genişlemiş ve hafifçe oluklanmıştır. Hippocampus gri cevher yapısındadır; bununla beraber hippocampus'un ventriküler yüzü, alveus adı verilen ve hippocampus'taki nöronların aksonlarından oluşan ince bir ak madde (substantia alba) tabakası ile kaplıdır. Bu aksonlar, hippocampus'un medial kenarında birleşerek fimbria olarak bilinen bir demet oluşturular. Fimbria hippocampi, arkada crus fornicis olarak devam eder. Stria terminalis ile fimbria hippocampi arasındaki aralık, fissura choroidea'nın temporal bölümüdür. Burası, lateral ventrikülün plexus choroideus'unun alt bölümünün, iç yandan ependim içine invagine olduğu ve fissürün kapandığı yerdir (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Bazal Ganglionlar (Nuclei Basales): Bazal ganglionlar, beyin hemisferlerinin derininde, substantia alba içerisinde yer alan beş çift nucleus grubundan oluşmuştur. Bunlar nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra ve nucleus subthalamicus'tur. Daha önceki bir sınıflandırmaya göre, bazal ganglionlara, substantia nigra ve nucleus subthalamicus yerine corpus amygdaloideum ve clastrum dahil edilmekte idi. Ancak, corpus amygdaloideum, limbik sistem ile integre olduğu için; clastrum ise insanlardaki fonksiyonel önemi bilinmediği için bu sınıflandırmadan çıkarılmıştır. Buna karşılık, substantia nigra ve nucleus subthalamicus, fonksiyonel ilişkileri nedeni ile yeni sınıflandırmaya göre bazal ganglionlara dahil edilmektedir. Nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'a birlikte *corpus striatum*; putamen ve globus pallidus'a ise *nucleus lentiformis* adı verilir (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Nucleus caudatus; şekil olarak virgüle benzeyen bu nucleus'un caput, corpus ve cauda olmak üzere üç kısmı vardır. Caput kısmı, for. interventriculare'nin önünde yer alır. Ventriculus lateralis'in cornu anterius'unun tabanı ve lateral duvarı ile komşudur. Caput'un ön kısmı, putamen ile devam eder; arka kısmı ise capsula interna'nın crus anterius'u ile putamen'den ayrılmıştır. Arkaya doğru inceleterek devam eden corpus kısmı ise ventriculus lateralis'in pars centralis'inin tabanında yer alır. Bu kısım, uzunluğu boyunca thalamus'un dorsolateral kısmına yapışık durumdadır. Nucleus caudatus'un corpus'u ile thalamus arasındaki oluğa sulcus terminalis adı verilir. Bu oluğun içerisinde, stria terminalis ve v. thalamostriata yer alır. Nucleus caudatus'un cauda kısmı, ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun tavanında öne doğru uzanarak corpus amygdaloideum'da sonlanır (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Nucleus lentiformis; nucleus caudatus ve thalamus'un dışında yer alan beyin kesitlerinde bir kama şeklinde görülen nucleus lentiformis'in dışında yer alan daha büyük ve koyu renkli putamen ile bunun iç yanındaki daha açık renkli ve küçük globus pallidus'tan oluştuğu gözlenir. Nucleus lentiformis'i oluşturan putamen ve globus pallidus, lamina medullaris lateralis denilen ince bir beyaz cevher yaprağı ile birbirinden ayrılmıştır. Nucleus lentiformis, medialde capsula interna'nın crus anterius'u ile nucleus caudatus'tan, crus posterius'u ile thalamus'tan; lateralde ise capsula externa ile claustrum'dan ayrılmıştır (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Putamen; önde capsula interna'nın crus anterius'u ile nucleus caudatus'tan ayrılmıştır. Ancak, capsula interna içerisinden geçen gri cevher sütunları, bu iki çekirdeği birbirine bağlayan çizgili bir görünüm oluşturur. İçbükey medial kenarı, globus pallidus'u dıştan çevrelerken, dış yüzü, insula'ya uyacak şekilde dışbükeydir. İnsula'dan içten dışa doğru sırasıyla capsula externa, claustrum ve capsula extrema ile ayrılmıştır. Putamen ve nucleus caudatus, bazal ganglionların temel afferent çekirdekleridir ve sitolojik olarak birbirine benzerler (Gökmen, 2003).

Globus pallidus; capsula interna'nın crus anterius'u ile ön iç yanındaki nuc. caudatus'tan; crus posterius'u ile de arka iç yanındaki thalamus'tan ayrılır. Dış tarafta ise lamina medullaris lateralis ile putamen'den ayrılmıştır. Globus pallidus, lamina medullaris medialis adı verilen ince bir beyaz cevher tabakası ile dışta globus pallidus lateralis ve içte

globus pallidus medialis adı verilen iki bölüme ayrılır. Globus pallidus ve substantia nigra'nın pars reticulata'sı bazal ganglionların temel efferent çekirdekleridir (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Corpus striatum, serebral korteksin farklı bölümlerinden, thalamus, subthalamus ve beyin sapından afferentler alır. Efferent lifler, daha sonra sinir sisteminin aynı bölümlerine geri döner. Corpus striatum'un işlevi, beyin sapı ve omuriliğe doğrudan inen yollardan ziyade serebral korteks tarafından kontrol edilen kas hareketleri ile ilgilidir (Snell, 2000).

Substantia nigra; mesencephalon'da crus cerebri ile tegmentum arasında yer alan bu çekirdek, kendisini oluşturan nöronlarda bulunan melanin pigmenti nedeniyle çevresindeki yapılara göre daha koyu renkte görülür. Mesencephalon'un tüm kesitlerinde yarım ay şeklinde görülür. Ventral yerleşimli, daha açık renkli, sitolojik olarak globus pallidus'a benzeyen bölümüne pars reticulata; dorsal yerleşimli, daha koyu renkli bölümüne ise pars compacta adı verilmektedir (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Nucleus subthalamicus; thalamus'un altında, hypothalamus'un üst kısmının dışında, capsula interna'nın medialinde ve substantia nigra'nın üst ucunun dışında yerleşmiştir. Üstte, zona incerta ile thalamus'un ventral grup çekirdeklerinden ayrılmıştır (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Corpus Amygdaloideum; lobus temporalis'in uncus bölgesinde subkortikal yerleşimlidir (Snell, 2000; Gökmen, 2003).

Clastrum; capsula externa ile putamen'den, capsula extrema ile de insula'dan ayrılan ince bir gri cevher tabakasıdır. Clastrum'un dış yanında insula'nın subkortikal beyaz cevheri bulunur (Snell, 2000; Gökmen, 2003).

Serebral Hemisferin Beyaz Cevheri: Korteks serebri'nin altında kalan beyaz cevher (substantia alba), korteks serebri'nin diğer merkezlerine veya daha alt merkezlere bağlayan organize yollar oluşturan aksonları, miyelin yapımını sağlayan oligodendrositler ile destek görevi üstlenen astrositlerden oluşan glial hücreleri ve bol miktarda kan damarlarını içerir. Beyaz cevherde, sinir sisteminin en önemli fonksiyonel hücreleri olan nöronlar bulunmaz. Beyaz cevhere, kesitlerdeki yarı ovalimsi görünümü nedeniyle

centrum semiovale adı da verilmektedir. Beyaz cevher içerisinde yer alan lifler, fonksiyonlarına göre assosiasyon lifleri (*fibrae associationis telencephali*), kommissural lifler (*fibrae commisurae telencephali*) ve projeksiyon lifleri (*fibrae projectiones telencephali*) olmak üzere üç kısımda incelenir (Snell, 2000; Taner, 2002; Waxman, 2002; Gökmen, 2003).

Kommissural lifler (fibrae commisurae telencephali); bu lifler, her iki hemisferdeki kortikal sahaları birbirine bağlar. Bunlar corpus callosum, commisura anterior, commisura posterior, fornix ve commisura habenularis'tir (Snell, 2000; Taner, 2002; Waxman, 2002; Gökmen, 2003).

Corpus callosum; iki beyin hemisferindeki aynı fonksiyonel özelliğe sahip kortikal merkezleri birbirine bağlayan; dolayısı ile bir hemisfere ulaşan bilginin diğer hemisfere de iletilmesinde rol oynayan en büyük kommissural yoldur. Fissura longitudinalis cerebri'nin tabanını ve ventriculus lateralis'lerin büyük bir kısmının tavanını oluşturan corpus callosum, yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. Tarifsel amaçlar için rostrum, genu, truncus ve splenium olarak dört bölüme ayrılır. Rostrum; arkaya doğru uzayarak lamina terminalis'in üst ucu ile devam eden, corpus callosum'un ön ucunun ince bölümüdür. Genu, septum pellucidum'un önünde aşağıya doğru bükülen, corpus callosum'un kavisli ön ucudur. Corpus callosum'un truncus'u, arkaya doğru kemer yaparak uzanır ve kalınlaşır, splenium adı verilen arka bölüm olarak sonlanır. Dış yana ve sonra da öne doğru uzanan genu lifleri, frontal lob içine girerek forceps minor'u oluştururlar. Truncus'un lifleri, radiatio corporis callosi şeklinde dış yana doğru uzanırlar. Bunlar, assosiasyon ve projeksiyon lifleri ile keşşerek korteks serebri'ye geçerler. Liflerin bazıları, lateral ventrikülün cornu posterius'unun dış yan duvarı ve tavanını, cornu inferius'un ise dış yan duvarını oluştururlar. Bu lifler tapetum olarak adlandırılır. Laterale ilerleyen lifler, splenium bölümünde arkaya doğru bükülürler ve oksipital loba girerek forceps major'u oluştururlar (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Commissura anterior; fonksiyonel olarak daha çok koku yolları ve limbik sistem ile ilgili olup lamina terminalis ile rostrum corporis callosi arasında orta hattı çaprazlayan küçük bir sinir lifi demetidir. Commissura anterior, her iki hemisferdeki gyrus temporalis medius ve gyrus temporalis inferior'unu, gyrus parahippocampalis'ini, substantia

perforata anterior'ları, corpus amygdaloideum ve bulbus olfactorius'larını birbirine bağlayan liflerden oluşur (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Commissura posterior; mesencephalon ile diencephalon arasında yer alır. Substantia grisea centralis'in dorsalinde, colliculus superior'un rostralinde, aqueductus cerebri'nin ventriculus tertius'a (III. ventrikül) açılma deliğinin hemen üst tarafında orta hattı çaprazlayan sinir liflerinin bir demetidir. Bu demet pineal bez sapının alt bölümüne komşudur. Commissura posterior içinden geçen lifler, nuclei preectales, nucleus commusurae posterioris, nucleus interstitialis, colliculus superior ve nuclei dorsales thalami'den başlar. Bununla beraber, pupilla ışık refleksinde rol alan pretektal çekirdekten çıkan liflerin, okulomotor çekirdeklerin parasempatik bölümüne, bu kommissurdan karşı tarafa geçerek ilerlediklerine inanılır (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Fornix; hypothalamus'un corpus mamillare'sine ulaşan ve hippocampus'un efferent sistemini oluşturan miyelinli sinir liflerinin bir demetidir. Sinir lifleri, önce hippocampus'un ventriküler yüzünü saran ince bir beyaz madde tabakasını oluştururlar; daha sonra fimbria'yı oluşturmak üzere toplanırlar. Kalınlıkları artan iki tarafın fimbriaları, hippocampus'un arka ucuna eriştiklerinde crus fornicis'i oluşturmak üzere corpus callosum'un aşağısında ve thalamus'un üzerinde öne doğru bükülürler. İki crus daha sonra corpus fornicis'i oluşturmak üzere orta hatta birbirleriyle birleşirler. Commissura fornicis, corpus fornicis'in oluşumundan önce bir crus'dan diğerine orta hattı çaprazlayarak geçen transvers seyirli liflerden oluşur. Commissura fornicis'in işlevi, iki tarafın formatio hippocampi'lerinin bağlanmasıdır (Snell, 2000; Gökmen, 2003).

Commissura habenularum; gl. pinealis'in sapının üst bölümünde orta hattı çaprazlayan sinir liflerinin oluşturduğu küçük bir demettir. Commissura habenularum, bu bölgede, orta hattın iki tarafında yer alan nuclei habenulares'le ilgilidir. Nuclei habenulares, hippocampus ve corpus amygdaloideum'dan birçok afferentler alır. Bu afferent lifler, stria medullaris thalami içinde nuclei habenulares'e geçerler. Liflerin bazıları, commissura habenularum'dan geçerek karşı taraf nucleus'lara ulaşır (Snell, 2000; Gökmen, 2003).

Assosiasyon Lifleri (fibrae associationis telencephali); bu sinir lifleri esas olarak aynı hemisfer içinde çeşitli kortikal bölgeleri birbirine bağlarlar. Kısa ve uzun assosiasyon lifleri olarak gruplandırılabilirler. Fibrae associationis breves (kısa lifler), hemen korteks altında yer alırlar ve komşu gyrus'ları birbirine bağlarlar. Bu lifler, sulcus'ların uzun eksenine transversal olarak seyrederek. Fibrae associationis longae (uzun lifler), formalinle sertleştirilmiş beyinlerde disseke edilebilen özel adlarla anılan demetlerdir. Aynı hemisfer içinde daha uzak merkezleri birbirine bağlar. Fasciculus uncinatus, motor konuşma merkezi ile polus temporalis korteksi ve frontal lob alt yüzündeki gyri orbitales'leri birbirine bağlar. Cingulum, gyrus cinguli'nin beyaz cevheri içinde yer alan kavisli uzun bir fasikulustur. Gyrus parahippocampalis ve komşu temporal kortikal bölgeler ile frontal ve parietal lobları birbirine bağlar. Fasciculus arcuatus, insula'nın etrafından dolanan bu fasciculus'un yelpaze şeklinde açılmış olan bu kısımları lobus frontalis'in ön tarafına; arka kısımları ise lobus temporalis'in içine kadar uzanır. Fasciculus arcuatus içerisindeki liflerin bir kısmı motor konuşma alanını içeren gyrus frontalis bölümlerini, duysal konuşma alanını içeren temporal lob bölümlerine bağlar. Fasciculus longitudinalis superior, en uzun assosiasyon sinir liflerinin oluşturduğu en büyük demettir. Lobus frontalis'teki kortikal merkezleri parietal, oksipital ve temporal lobdaki kortikal merkezlere bağlar. Fasciculus longitudinalis inferior, oksipital lobtan öne doğru uzanır; radiatio optica'nın dış yanından geçerek temporal loba dağılır. Fasciculus occipitofrontalis'ler, frontal lobu oksipital ve temporal loblara bağlarlar. Bunlar serebral hemisferin derininde, nuc. caudatus'un lateral kenarına komşu olarak yer alırlar (Snell, 2000; Taner, 2002; Waxman, 2002; Gökmen, 2003).

Projeksiyon Lifleri (fibrae projectiones telencephali); korteks serebri ile daha alt merkezleri (corticofugal) ve daha alt merkezler ile korteks serebri'yi (corticopetal) birbirine bağlayan bu lifler, corpus striatum civarında corona radiata adı verilen yelpaze şeklindeki geniş beyaz cevher kitlesini oluşturur. Biraz daha kaudale doğru gidildiğinde, corona radiata'nın lifleri birbirine yaklaşır ve capsula interna adı verilen oluşumu meydana getirir. Capsula interna, hemen hemen tüm projeksiyon liflerini kapsar. Horizontal bir kesitte V harfi şeklinde olan capsula interna'nın crus anterior, crus posterior ve crus'ların birleştiği açılı olan genu olmak üzere üç kısmı vardır. Capsula interna'nın crus anterior'u, nucleus lentiformis ile nucleus caudatus'un caput'u arasında; crus posterior'u ise thalamus

ve nucleus lentiformis arasında yer alır. Projeksiyon liflerinin çoğu, assosiasyon liflerinin iç yanında yer alırlar; fakat bu lifler, corpus callosum ve commissura anterior'un kommissural liflerini bölerler. Capsula interna'nın crus posterius'unun en arkasındaki sinir lifleri, sulcus calcarinus'a doğru yayılırlar ve radiatio optica olarak bilinirler (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Septum pellucidum; gri ve beyaz cevherden oluşan, her iki tarafı ependim ile kaplı, ince, vertikal yerleşimli sinir doku bölmesidir. Corpus callosum ve fornix arasında gerilidir. Önde corpus callosum'un truncus'u ile rostrum'u arasındaki aralığı doldurur. Aslında aralarında yarık şeklinde kapalı bir boşluk bulunan çift membrandan oluşmuştur. Septum pellucidum, lateral ventriküllerin cornu anterius'ları arasında bir bölme oluşturur (Snell, 2000).

Tela choroidea; pia mater'in iki tabakalı bir plikasıdır. Yukarıda fornix'ler arasında, aşağıda üçüncü ventrikülün tavanı ile iki thalamus'un üst yüzleri arasında yer alır. Yukarıdan bakıldığında, ön ucu for. interventriculare'de bulunur. Lateral kenarları düzensizdir ve lateral olarak ventriculus lateralis'lerin pars centralis'leri içine uzanır. Burada, ependimle kaplanarak lateral ventrikülün plexus choroideus'unu oluşturur. Arkada, lateral kenarları lateral ventrikülün cornu inferius'u içine uzanır; burada da fissura choroidea boyunca uzanan plexus choroideus'u oluşturmak üzere ependimle kaplanır. Orta hattın iki yanında tela choroidea, ventriculus tertius'un plexus choroideus'unu oluşturmak üzere üçüncü ventrikülün tavanı boyunca aşağıya doğru uzanır. Tela choroidea ile üçüncü ve lateral ventriküllerin plexus choroideus'larının kanlanması, a. carotis interna ve a. basilaris'ten gelen choroidal dallarla sağlanır. Venöz drenajı, v. cerebri magna'yı oluşturmak üzere birleşen internal serebral venlere olur. V. cerebri magna, sinus rectus'u oluşturmak üzere sinus sagittalis inferior ile birleşir (Snell, 2000).

Diencephalon: Diencephalon, santral sinir sisteminin ventriculus tertius'un (III. ventrikül) her iki yanında simetrik olarak yerleşmiş kısmıdır. Diencephalon, lateralde capsula interna'nın crus posterius'u, nucleus caudatus'un cauda'sı ve stria terminalis ile sınırlanmıştır. Diencephalon'un ön ucu, foramen interventriculare'ye; arka ucu ise ventriculus tertius'un devamı olan aqueductus cerebri'ye kadar uzanır. Diencephalon'un açıkta kalan tek yüzeyi, alt yüzeyidir. Bu yüzey, hipotalamus ve başka oluşumlardan

meydana gelir. Bu oluşumlar, önden arkaya doğru her iki tarafta tractus opticus, chiasma opticum, corpus mamillare, tuber cinereum ve infundibulum'dur (Snell, 2000; Gökmen, 2003).

Diencephalon'un üst yüzü, fornix ile örtülüdür. Fornix, temporal lobda bulunan hippocampus'tan başlayarak, thalamus'un üzerinden arkaya doğru bir yay çizip, corpus mamillare'de son bulan kalın lif demetidir. Diencephalon'un gerçek üst duvarı, ventriculus tertius'un tavanı tarafından oluşturulur. Bu tavan, ventriculus tertius'un endimiası ile devamlılık gösteren bir endim tabakası içerir. Tela choroidea olarak bilinen pia mater'in vasküler tabakası, ventriculus tertius'un tavanında yer alır. Plexus choroideus isimli bir çift vasküler uzantı, orta çizgi üzerinden aşağıya doğru ventriculus tertius'un boşluğuna uzanır. Diencephalon'un medial yüzü (III. ventrikülün lateral duvarı), üstte thalamus'un medial yüzeyi tarafından, altta ise hipotalamus tarafından oluşturulmuştur. Bu iki kısım, birbirlerinden fazla derin olmayan *sulcus hypothalamicus* tarafından ayrılmıştır. *Stria medullaris thalami* olarak bilinen sinir lifleri demeti, nucleus habenularis'in afferent lifleridir ve diencephalon'un medial yüzünün üst kısmı boyunca bir çıkıntı oluşturur. Diencephalon, dört temel bölüme ayrılır; thalamus, subthalamus, epithalamus ve hipotalamus (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Thalamus: Diencephalon'u oluşturan dört yapıdan biri olan thalamus, cerebral cortex'in derinindeki substantia alba içerisinde yerleşmiş, yumurta biçiminde büyük bir gri cevher kitlesidir. Koku duyusu hariç bütün duyu sistemlerinin düğüm noktası görevini gördüğünden fonksiyonel olarak son derece önemlidir. Thalamus, ventriculus tertius'un iki tarafında yer alır. Thalamus'un ön ucu dar ve yuvarlaktır. Bu uç, foramen interventriculare'nin arka sınırını oluşturur. Thalamus'un *pulvinar thalami* adı verilen ve arka laterale doğru uzanan genişlemiş kısmı ise colliculus superior ve brachium colliculi superioris'in üzerinde yer alır. Corpus geniculatum laterale, pulvinar thalami'nin lateral kısmının alt yüzeyinde küçük bir kabarıntı oluşturur. Thalamus'un üst yüzünün mediali, tela choroidea ve fornix ile örtülüdür. Lateralisi ise endim ile kaplıdır ve lateral ventrikülün tabanını kısmen oluşturur. Lateral kısım, aynı zamanda lateral ventrikülün plexus choroideus'u ile kısmen gizlenmiştir. Alt yüzü ön tarafta hipotalamus, arka tarafta mesencephalon'un tegmentum'u ile komşudur. Thalamus'un medial yüzü, ventriculus

tertius'un lateral duvarının üst kısmını meydana getirir. Ventriculus tertius'un lateral duvarında bulunan *sulcus hypothalamicus*, thalamus ile bunun altında yer alan hypothalamus arasındaki sınırı belirler. Sağ ve sol thalamus, medial yüzden karşı tarafa doğru uzanan *adhesio interthalamica* aracılığıyla birbirleri ile birleşmiştir. *Adhesio interthalamica* içerisinde nöronlar ve bunlara ait aksonlar yer alır. Ancak bu yapı sağ ve sol thalamus'ları birleştiren kommissural bir yol değildir. Thalamus'un lateral yüzü, *nucleus lentiformis*'den *capsula interna* denilen çok önemli beyaz cevher bandı tarafından ayrılmıştır. Thalamus'un üst yüzü, *stratum zonale* denilen ince bir beyaz cevher ile; lateral yüzü ise *lamina medullaris externa* ile örtülüdür. Thalamus'un gri cevheri, *lamina medullaris interna* denilen vertikal bir beyaz cevher tabakasıyla medial ve lateral kısımlara ayrılmıştır. *Lamina medullaris interna*, antero-superior yönde Y harfi şeklindedir. Böylece thalamus üç ana bölüme ayrılır. Anterior kısmı, Y harfinin bacakları arasında; medial ve lateral kısımları ise Y harfinin gövdesinin iki yanında yer alır. Thalamus'un üç ana bölümünün her birinde bir grup çekirdek bulunur. Bunun yanı sıra, *lamina medullaris interna*'nın içinde daha küçük çekirdekler yer alır. Bazı çekirdekler ise thalamus'un medial ve lateral yüzlerinde bulunur. Thalamus, hem çeşitli duyu organlarının cerebral cortex'deki primer duyu merkezlerine iletilmesinde, hem de cerebellum ve bazal ganglionlardan gelen hareket ile ilgili impulsların cerebral cortex'in motor bölgelerine iletilmesinde rolü olan bir merkezdir. Visseral ve somatik fonksiyonları birleştirmede anahtar rol oynar (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Subthalamus; diencephalon'un alt kısmında yer alır. İçte hypothalamus, dışta ve önünde *capsula interna* ve arkasında thalamus'la sınırlanan gri cevher kitlesidir. Yapısı oldukça kompleks olan subthalamus içinde: *nucleus subthalamicus*, *nuclei campi perizonalis*, *zona incerta*, *lemniscus medialis*, *lemniscus spinalis*, *lemniscus trigeminalis*, *tractus dentatohalamicus*, *fibrae rubrothalamicus*, *fasciculus retroflexus* ve *fasciculus subthalamicus* bulunur. *Nucleus subthalamicus*'un şekli, çift dış bükey merceği andırır. Bu *nucleus*'un *corpus striatum* ile önemli bağlantıları vardır; dolayısıyla kas faaliyetlerinin kontrolü ile ilgilidir (Snell, 2000; Gökmen, 2003).

Epithalamus; diencephalon'un üst kısmının arka tarafında bulunan epithalamus, *corpus callosum*'un *splenium* kısmının altında, *ventriculus tertius*'un üst-arka duvarında ve

thalamus'un dorsomedialinde yerleşmiştir. Epithalamus içerisinde habenula, glandula pinealis, stria medullaris thalami, commissura posterior ve ventriculus tertius'un tela choroidea'sı yer alır.

Habenula; sulcus habenularis ile pulvinar thalami'den ayrılmıştır. Habenula'nın sulcus habenulare'nin medialinde kalan kısmına trigonum habenulare denir. Trigonum habenulare içerisinde nucleus habenularis medialis ve nucleus habenularis lateralis yer alır. Bir taraftaki nucleus habenularis medialis ve lateralis'ten karşı taraftaki aynı nucleus'lara giden lifler, commissura habenularum'u oluşturur. Nucleus habenularis medialis ve lateralis'e gelen afferent lifler, stria medullaris thalami içerisinde taşınır. Bu lifler, area septalis'ten başlar. Nuclei habenulares'teki aksonlar, fossa interpeduncularis'in tabanında bulunan nucleus interpeduncularis'e, mesencephalon'un tegmentum'una, thalamus'a ve mesencephalon'un formatio reticularis'ine geçer. Bu iki nucleus'un, limbik sistemden gelen impulsların mesencephalon'a taşınmasında rol oynayan ara nucleus'lar olduğu kabul edilmektedir.

Glandula pinealis (corpus pineale, epiphysis cerebri); her iki colliculus superior'un arasındaki çukurlukta ve orta hatta yer alan bir yapıdır. Yukarıda corpus callosum'un splenium kısmından ventriculus tertius'un tela choroidea'sı ile ayrılmış olan glandula pinealis, yaklaşık 8 mm. uzunluğundadır. Glandula pinealis'in öne doğru uzanan sap kısmı, üst ve alt olmak üzere iki laminaya ayrılır. Bu iki lamina arasında, ventriculus tertius'un arka-üst kısmında bulunan recessus pinealis yer alır. Üstteki lamina, commissura habenularis'i; alttaki lamina ise commissura posterior'u içerir. Glandula pinealis kapsülden içeriye doğru uzanan ve bağ dokusundan meydana gelmiş septalar tarafından tam bölünmemiş lobuluslara ayrılır. Bezin içinde iki tip hücre bulunur. Bunlar pinealosit ve glial hücrelerdir. Kalsiyum bileşiklerinin katılarak zamanla bezin içinde birikmesine, corpora arenacea (beyin kumu) denilir. Glandula pinealis sinir hücresi içermez. Buna karşılık ganglion cervicale superius'tan başlayan adrenerjik ve sempatik lifler, bezin içine girerler ve kan damarları ile pinealositlerle bağlantı kurarlar. Bir zamanlar önemsiz sayılan glandula pinealis'in şimdi gonadlar, böbreküstü bezleri, paratiroid bezler, langerhans adaları ve hipofiz bezi'nin faaliyetleri üzerinde etkili olduğu anlaşılmaktadır. Glandula pinealis'in sekresyonu, hedef organa, kan yolu veya beyin omurilik sıvısı ile ulaşır.

Fonksiyonları daha çok inhibitör niteliktedir. Ya doğrudan doğruya hormonların yapımlarını inhibe eder ya da dolaylı olarak hypothalamus'un releasing faktörlerinin sekresyonunu engeller. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerden görülmüştür ki, glandula pinealis'in çalışması, ışık tarafından etkilenen bir biyolojik ritime sahiptir. Bu bez, en çok karanlıkta aktiftir. Retinadan başlayan sinirsel iletinin, hypothalamus'un nucleus suprachiasmaticus'una; oradan mesencephalon'un tegmentum'una ve oradan da tractus reticulospinalis yolu ile medulla spinalis'in torasik kısmındaki sempatik nöronlara geldiği tahmin edilmektedir. Glandula pinealis içinde, melatonin ve serotonin yüksek konsantrasyonda bulunur. Bezin içinde, sempatik sinirlerin ucundan salgılanan norepinefrin, muhtemelen pinealositlere ulaşarak onların melatonin ve serotonin salgılamalarını stimüle eder.

Stria medullaris thalami; aksonların oluşturduğu bir yapı olan stria medullaris thalami, thalamus'un üst medial yüzünden geçerek trigonum habenulare'ye uzanır. Stria medullaris thalami içerisinde seyreden aksonlar nuclei septales, area preoptica'nın lateral kısımları, nuclei anteriores thalami, hippocampus ve corpus amygdaloideum'dan başlar.

Commissura posterior; substantia grisea centralis'in dorsalinde ve colliculus superior'ların rostralinde orta hatta yer alan bu yapı, komissural yollardan biridir. Commissura posterior içerisinde geçen lifler; nuclei pretectales, nucleus commissurae posterioris, nucleus interstitialis (Cajal's interstitial nucleus), colliculus superior ve nuclei dorsales thalami'den başlar. Pupilla ışık refleksi ile ilgili liflerin bir kısmı, commissura posterior'dan karşı tarafa geçer (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Hypothalamus; diencephalon'un chiasma opticum'dan, corpus mamillare'nin alt sınırına kadar uzanan kısmıdır. Ventriculus tertius'un lateral duvarında, sulcus hypothalamicus'un alt kısmında yer alır. Hypothalamus, otonom sinir sistemi ve endokrin sistemlerin fonksiyonlarını kontrol ve entegre eder. Ayrıca vücudun homeostazisini korumada yaşamsal rol oynar. Vücut ısısının regülasyonu, sıvı elektrolit dengesi, gıda alımı ve enerji dengesi, cinsel davranışın ve duyguların regüle edilmesinde rolü vardır. Area preoptica olarak bilinen bölge, hypothalamus'un ön bölümünde; chiasma opticum'un önünden, lamina terminalis ve comissura anterior arasına uzanan kısmıdır. Hypothalamus'un alt kısmı, mesencephalon'un tegmentum kısmı ile birleşir.

Hypothalamus'un superior'unda thalamus; infero-lateralinde ise subthalamus bulunur. Alttan bakıldığında, önden arkaya doğru hypothalamus'un bölümleri şunlardır; chiasma opticum, tuber cinereum, infundibulum, corpus mamillare.

Chiasma opticum; ventriculus tertius'un döşemesi ve ön duvarının birleştiği yerde bulunan yassı bir sinir lifleri demetidir. Üst yüzü, lamina terminalis'e tutunmuştur. Aşağıda hypophysis cerebri ile komşudur ve ondan, diaphragma sella tarafından ayrılmıştır. Chiasma opticum ön-dış kısmından n. opticus'lar girer; arka-dış kısmından tractus opticus'lar çıkar. Küçük bir çıkmaz olan ventriculus tertius'un recessus opticus'u, chiasma opticum'un üst yüzünde bulunur. Her bir retinanın nazal yarısından başlayan lifler chiasma opticum'da karşı tarafa geçerek kontralateral tractus opticus'a katılır.

Tuber cinereum; alt yüzden bakıldığında görülen konveks bir gri cevher kitlesidir. Aşağıya doğru infundibulum ile devam eder. İfundibulum'un içi boştur ve hypophysis'in arka lobu ile devamlılık gösterir. Eminentia mediana, tuber cinereum'un çıkıntılı bir kısmıdır ve infundibulum'a tutunur. Eminentia mediana, infundibulum ve hipofizin lobus posterior'u (pars nervosa) birleşerek neurohypophysis'i meydana getirir.

Corpori mamillares; bunlar tuber cinereum'un arkasında yan yana bulunan iki küçük yarı küresel oluşumlardır. Merkezlerinde gri cevher bulunan bu oluşumlar, dıştan miyelinli sinir lifleri tarafından yapılmış bir kapsül ile örtülüdür. Corpus mamillare'nin arka tarafında substantia perforata posterior denilen üzerinde çok sayıda küçük deliklerin bulunduğu bir alan vardır. Bu deliklerden, a. cerebri posterior'un santral dalları geçer. Hypothalamus, anatomik olarak beynin küçük bir ögesini oluşturur; ancak stratejik açıdan limbik sistem, thalamus, hipofiz, çıkan ve inen yollar ile yakın konumdadır. Fizyolojik olarak, vücutta hypothalamus'tan etkilenmeyen hemen hemen hiçbir aktivite yoktur.

Nuclei hypothalamici; hypothalamus, medialden laterale doğru zona periventricularis, zona medialis ve zona lateralis olmak üzere üç bölgede incelenir. Hypothalamus'ta çok sayıda nucleus belirlenmiş olmakla birlikte, burada fonksiyonel önemi ve bağlantıları daha iyi bilinen nucleus'lar verilmiştir.

Zona periventricularis; hypothalamus'un ventriculus tertius'a bitişik olan kısmında yer alan bu bölgenin ön orta kısmında, nucleus preopticus medianus yer alır. Yanlarda ise önde nucleus suprachiasmaticus; arkada nucleus arcuatus bulunur.

Zona intermedia; nucleus supraopticus, nucleus paraventricularis, nucleus dorsomedialis, nucleus ventromedialis, nucleus tuberomammillaris, corpus mamillare içerisinde yer alan nucleus mamillaris medialis ve nucleus mamillaris lateralis, zona intermedia'da yer alan önemli nucleuslardır.

Zona lateralis; hypothalamus'un en dış kısmında yer alan bu bölgede nuclei tuberales laterales adı verilen nucleus grubu bulunur.

Genel olarak, hypothalamus'a ulaşan afferent lifler somatik duyu ve çıkan visseral yollar ve aynı zamanda korteksten, koku yollarından, mesencephalon'dan, limbik sistemden başlayan liflerden oluşur. Efferent lifler aşağı merkezlere iner ve otonom sinir sisteminin periferel kısımlarını etkiler. Diğer lifler, hipofiz'e geçer ve vücudun endokrin bezlerini kontrol etmede yardımcı olur (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Ventriculus tertius (Üçüncü ventrikül); her iki thalamus ve hypothalamus arasında orta hatta yer alan yassı bir boşluktur. Sağ ve sol thalamus'lar arasında uzanan adhesio interthalamica, ventriculus tertius'un içerisinden geçer. Ön tarafta foramen interventriculare (Monro deliği) yolu ile ventriculus lateralis ile; arka tarafta aqueductus cerebri yoluyla ventriculus quartus ile bağlantılıdır. Ventriculus tertius'un üst duvarında yer alan plexus choroideus, ventriculus lateralis'lerdeki plexus choroideus'un devamıdır. Ventriculus tertius, üst tarafta fornix'in corpus kısmı; alt tarafta önden arkaya doğru chiasma opticum, infundibulum, tuber cinereum, corpus mamillare, substantia perforata posterior ve tegmentum mesencephali; ön tarafta lamina terminalis ve commissura anterior; arka tarafta glandula pinealis'in alt ve üst lamina'ları, commissura posterior ve commissura habenularis ile sınırlanmıştır.

Midsagittal düzlemden geçen kesitlerde ventriculus tertius içerisinde üç tane recessus görülür. Ventriculus tertius'un infundibulum'a doğru uzanan kısmına recessus infundibularis; chiasma opticum'un üstüne doğru uzanan kısmına recessus supraopticus;

glandula pinealis'in iki laminası arasına doğru uzanan kısmına ise recessus pinealis adı verilir (Snell, 2000; Waxman, 2002; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Serebral Korteks'in Yapısı: Beyin hemisferlerini saran bir kabuk şeklindedir. Gri cevher yapısında olan korteksin alanı, beyin yüzeyindeki oluk ve çıkıntılar sayesinde genişlemiştir. Beyin korteksinin kalınlığı 1,5–4,5 mm arasında olmak üzere değişik yerlerinde farklıdır. Beyin korteksi de, diğer yerlerdeki gri cevherler gibi yapı itibariyle sinir hücreleri; sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından oluşur. Beyin hemisferlerinin dış yüzünü örten korteks serebri (pallium), yaklaşık 0,25 m² civarında bir alan kaplamasına rağmen büyük kısmı sulcus'ların ve fissura'ların derinliklerinde bulunduğu için, dış yüzden bakıldığında tüm yüzeyinin ancak 1/3'ü görülebilir. Korteks serebri'nin kalınlığı, gyrus'ların en çıkıntılı kısımlarında daha fazla (4,5-5,0 mm), sulcus'ların derininde ise daha azdır (1,2-1,6 mm).

Filogenetik gelişim ve histolojik yapı bakımından korteks serebri, *allocortex* (*heterogenic cortex*) ve *neocortex* (*neopallium-isocortex*) olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Filogenetik açıdan daha eski olan *allocortex*'in *archicortex* (*archipallium*) ve *paleocortex* (*paleopallium*) adı verilen iki kısmı vardır. Formatio hippocampi ve gyrus dentatus'un oluşturduğu *archicortex* ile piriform cortex'in oluşturduğu *paleocortex*'in histolojik olarak üç tabakası vardır. Mesocortex, *allocortex* ve *neocortex* arasında bir geçiş oluşturur. Tabaka sayısı 3-6 arasında değişir; gyrus cinguli ve insula gibi bölgelerde bulunur. Filogenetik olarak daha yeni olan ve korteks serebri'nin yaklaşık olarak %90'ını oluşturan *neocortex* ise histolojik olarak altı tabakadan oluşmuştur ((Arıncı ve Elhan, 2001; Taner, 2002; Waxman, 2002; Gökmen, 2003).

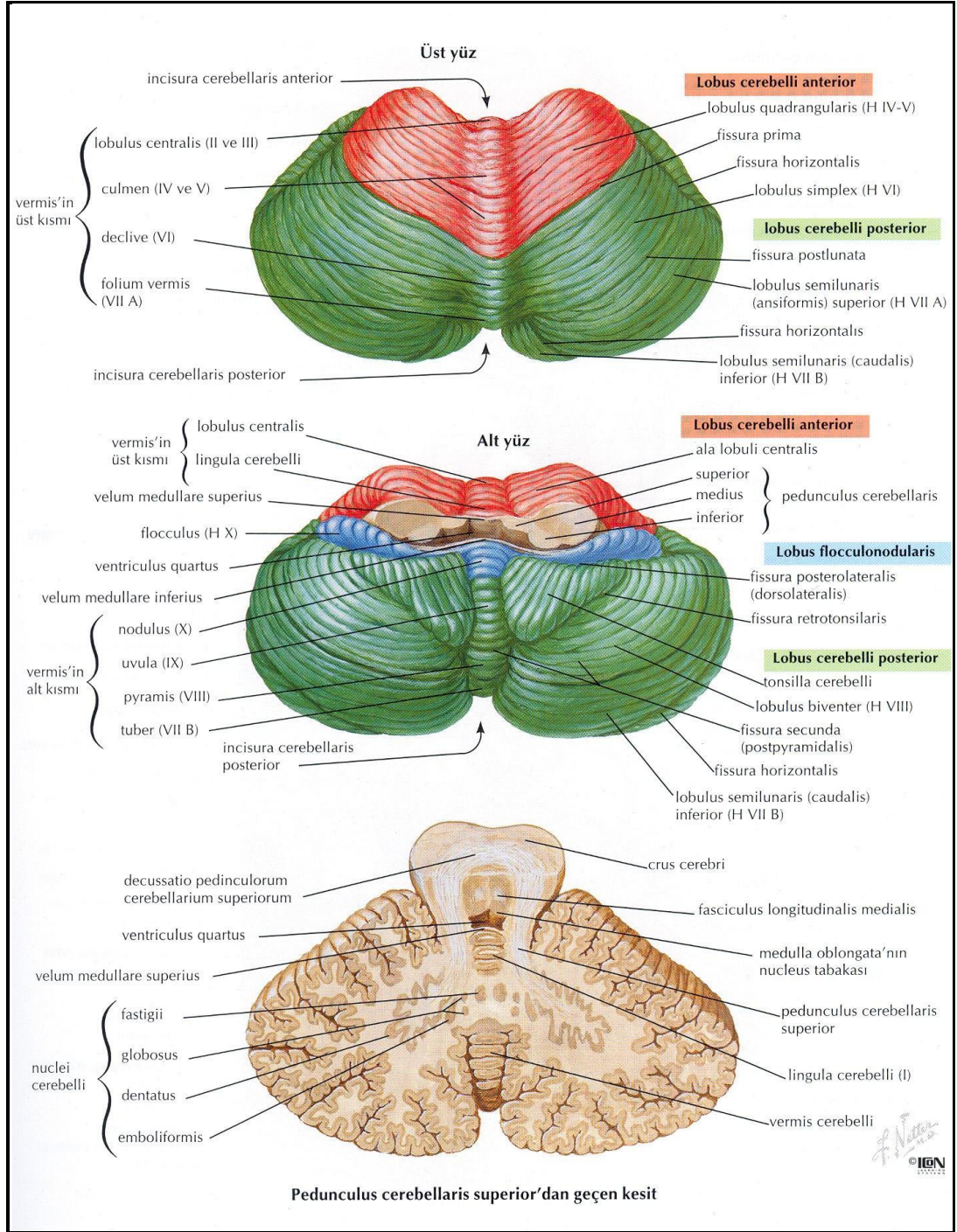
1.2.1. Serebellum (Beyincik) Anatomisi

Fossa cranii posterior'da, bulbus ve pons'un üst arka kısmında bulunan cerebellum yaklaşık 150 g ağırlığında olup, beynin ikinci büyük; rhombencephalon'un ise en büyük parçasıdır. Yukarıdan aşağıya basık, ovalimsi şekilde olan cerebellum'un en geniş boyutu transvers yöndedir. Cerebellum, bulbus ve pons, 4. ventrikülü çevreler. Lobus occipitalis

ile aralarında beyin zarlarından dura mater'in tentorium cerebelli bölümü bulunur. Çok sayıda reseptör ve merkezlerden impuls almasına rağmen esas fonksiyonu, isteğimiz dışında iskelet kaslarının tonusunu kontrol ve sinerjik hareketlerini koordine ederek dengemizde önemli rol oynamasıdır. Cerebellum, pedunculus cerebellaris inferior ile bulbus'a, pedunculus cerebellaris medius ile pons'a ve pedunculus cerebellaris superior ile de mesencephalon'a bağlanır (Arıncı ve Elhan, 2001; Waxman, 2002; Gökmen, 2003s).

Cerebellum, sağda ve solda *hemispherium cerebelli* adı verilen iki adet hemisfer ile ortada *vermis cerebelli* adı verilen dar bir parçadan oluşmuştur. Vermis ve hemisferler arasındaki sınır alt yüzde daha belirgindir. Her iki hemisfer arasında ön tarafta *incisura cerebelli anterior*; arka tarafta ise *incisura cerebelli posterior* adı verilen çentikler bulunur. Alt yüzde, her iki hemisfer arasında *vallecula cerebelli* adı verilen geniş bir aralık vardır. İncisura cerebelli posterior'a falx cerebelli adı verilen, dura mater uzantısı yerleşmiştir. Hemisferlerin dış yüzünde *folia cerebelli* adı verilen çok sayıda kıvrım bulunur. Bu kıvrımlar arasında *fissurae cerebelli* adı verilen yarıklar yer alır.

Cerebellum, *lobus cerebelli anterior*, *lobus cerebelli posterior* ve *lobus flocculonodularis* olmak üzere üç loba ayrılır. Lobus cerebelli anterior ve lobus cerebelli posterior *fissura prima* ile; lobus cerebelli posterior ile lobus flocculonodularis ise *fissura posterolateralis* ile birbirinden ayrılmıştır. Bu lobus'lar da çeşitli fissuralar ile lobulus'lara ayrılır.



Şekil 1.3. Serebellum (Netter, 2005)

Lobus cerebelli anterior'u, vermis cerebelli'nin *lingula cerebelli*, *lobulus centralis* ve *culmen* kısımları ile hemispherium cerebelli'nin *ala lobuli centralis* ve *lobulus quadrangularis* kısımları oluşturur.

Lobus cerebelli posterior'u, vermis cerebelli'nin *declive*, *folium vermis*, *tuber vermis*, *pyramis* ve *uvula* kısımları ile hemispherium cerebelli'nin *lobulus simplex*, *lobulus semilunaris superior*, *lobulus semilunaris inferior*, *lobulus paramedianus*, *lobulus biventer* ve *tonsilla cerebelli* kısımları oluşturur. Lobulus semilunaris superior ve lobulus semilunaris inferior arasında yer alan *fissura horizontalis*, aynı zamanda cerebellum'un alt ve üst yüzlerini birbirinden ayıran bir sınır oluşturur.

Lobus flocculonodularis'i, vermis cerebelli'nin *nodulus vermis* kısmı ile hemispherium cerebelli'nin *pedunculus flocculi* ve *flocculus* kısımları oluşturur (Taner, 2002; Gökmen, 2003).

Pedunculi cerebellares: Cerebellum ile santral sinir sisteminin çeşitli kısımları arasında uzanan yollar, *pedunculi cerebellares* adı verilen yapıları oluşturur.

Pedunculus cerebellaris superior, mesencephalon ile cerebellum'u birbirine bağlar. *Pedunculus cerebellaris superior* içerisinde nucleus globosus, nucleus emboliformis ve nucleus dentatus'tan başlayan efferent lifler; nucleus ruber ve colliculus inferior'dan gelen afferent lifler ile tractus spinocerebellaris anterior yer alır. *Pedunculus cerebellaris superior* içerisindeki lifler, colliculus inferior seviyesinde çapraz yapar.

Pedunculus cerebellaris medius, pons ile cerebellum'u birbirine bağlar. *Pedunculus cerebellaris medius* içerisinde, cerebral cortex'den başlayıp nuclei pontis aracılığı ile cerebellum'a giden *fibrae pontis transversae* yer alır.

Pedunculus cerebellaris inferior, medulla oblongata ile cerebellum'u birbirine bağlar. *Pedunculus cerebellaris inferior* içerisinden geçen tractus spinocerebellaris posterior, tractus spinocerebellaris anterior'a ait liflerin bir kısmı, tractus cuneocerebellaris ve tractus olivocerebellaris, *corpus restiforme* adı verilen yapıyı oluşturur. *Corpus restiforme* sadece afferent lifler içerir. *Pedunculus cerebellaris inferior* içerisinde bazı retiküler nucleus'lar ve nuclei vestibulares'ten başlayıp cerebellum'a gelen afferent lifler

ile cerebellum'dan başlayıp nuclei vestibulares ve bazı retiküler nucleus'lara giden efferent lifler de yer alır. Bu lifler corpus juxtarestiforme adı verilen yapıyı oluşturur. (Taner, 2002; Waxman, 2002).

1.3. Serebral Korteks Histolojisi

Yaklaşık olarak 14 milyar nöron içermesine rağmen, korteks serebri'deki nöron tipleri çok çeşitli değildir. Korteks serebri'de temel olarak *pyramidal hücreler*, *stellate (granule) hücreler* ve *fusiform hücreler* olmak üzere üç tip nöron bulunur.

Pyramidal hücreler, korteks serebri'de en fazla sayıda bulunan nöron tipi olup, hücre gövdeleri histolojik kesitlerde tepesi korteks'in dış yüzeyine doğru uzanan üçgen şeklinde görülür. Şekilleri bir piramidi andıran bu hücrelerin, tepesinden çıkan belirgin birer apikal dendritleri, tabanından çıkan çok sayıda basal dendritleri ve yine tabanından çıkan birer aksonları vardır. Pyramidal hücreler, korteks'in esas efferent nöronlarıdır. Bu nedenle, pyramidal hücrelerin birçoğunun aksonu, hemisferlerin beyaz cevherine uzanır. Bu aksonların bir kısmı aynı hemisfer içerisinde diğer kortikal alanlara (assosiasyon lifleri), bir kısmı karşı hemisfer içerisindeki kortikal alanlara (komissural lifler), bir kısmı ise capsula interna içerisinden geçerek santral sinir sisteminin daha alt seviyelerindeki bazal ganglionlar, thalamus ve medulla spinalis gibi subkortikal merkezlere (projeksiyon lifleri-kortikal efferent lifler) gider. Pyramidal hücre gövdelerinin yüksekliği genellikle 10-50 µm arasında değişmekle birlikte, *Betz'in dev pyramidal hücreleri* adı verilen nöronların yüksekliği 80-150 µm arasındadır. Sayıları yaklaşık 30000-40000 kadar olan Betz'in dev pyramidal hücreleri sadece primer motor korteks'de bulunur.

Stellate (granule) hücreler, poligonal şekilli multipolar nöronlar olup, hücre gövdeleri yaklaşık 4-8 µm çapındadır. Hücre gövdelerinden bütün yönlere uzanan dendritleri, stellate hücrelere bir yıldız görünümü verir. Bu hücrelerin, uzun aksonlu olan Golgi tip I nöronlar ve kısa aksonlu olan Golgi tip II nöronlar olmak üzere iki tipi vardır.

Fusiform hücreler korteks'in en derin tabakalarında yer alan küçük nöronlar olup uzun aksenleri korteks'in yüzeyine dik olarak uzanır. Bu hücrelerin, pyramidal hücrelere benzer şekilde birer apikal dendritleri ve alt uçlarından çıkan birer aksonları vardır. Fusiform hücrelerde, apikal dendritin dışında da çok sayıda dendriti vardır.

Korteks serebri’de, yukarıda bahsedilen üç ana hücre tipinin dışında, aksonları korteks’in yüzeyine paralel olarak uzanan *Cajal’ın horizontal hücreleri* ve aksonları korteks’in yüzeyine doğru dik olarak uzanan *Martinotti hücreleri* de yer alır.

Cajal’ın horizontal hücreleri; küçük, fusiform ve horizontal konumlanmış olup korteksin en yüzeyel tabakalarında bulunurlar. Bir dendrit, hücrenin her bir ucundan çıkar; bir akson piramidal hücrelerin dendritleri ile bağlantı kurarak korteksin yüzeyine paralel olarak uzanır.

Martinotti hücreleri; korteksin tabakaları boyunca bulunan küçük, multipolar hücrelerdir. Hücre kısa dendritlere sahiptir. Fakat akson korteksin pial yüzeyine doğrudur. Çoğunluğu en yüzeyel tabakada olmak üzere daha yüzeyel bir tabakada sonlanır. Akson seyri boyunca, az sayıda kısa kollateral dallar verir (Snell, 2000; Taner, 2002; Waxman, 2002; Gökmen, 2003).

1.3.1. Serebral Korteks’in Laminar Organizasyonu

Nöronların organizasyonu ve yoğunluğu; nöron tipleri ve aksonların seyri, korteks serebri’nin değişik seviyelerinde farklılıklar gösterir. Bu nedenle histolojik kesitlerde, korteks’in laminar bir görünümü vardır. Buna göre, neocortex’de altı farklı lamina tespit edilmiştir.

I. Lamina molecularis: Korteks’in en yüzeyel kısmında yer alan ve hücreden fakir olan bu tabakada, Cajal’ın horizontal hücreleri, Golgi tip II hücreler ve horizontal yönde uzanan aksonlar vardır.

II. Lamina granularis externa: Bu tabakada, stellate hücreler ve küçük piramidal hücreler yoğun olarak bulunur. Bu hücrelerin dendritleri, moleküler tabakada sonlanırlar; aksonları daha derin tabakalara girerek burada sonlanırlar veya serebral hemisferin beyaz cevherine girerler.

III. Lamina pyramidalis externa: Bu tabaka, orta boy ve büyük piramidal hücreler ile az sayıda stellate hücreler içerir. Apikal dendritler moleküler tabakaya girerler. Aksonlar projeksiyon, assosiasyon veya kommissural lifler olarak beyaz cevhere girerler.

IV. Lamina granularis interna: Bu tabakada horizontal yönde uzanan miyelinli aksonların oluşturduğu *stria laminae granularis internae* yer alır. Bu stria, primer görme korteks'inde daha belirgin olup *stria occipitalis* adını alır. Lamina granularis interna'da miyelinli aksonların dışında çok sayıda stellate hücreler ile az sayıda orta boy ve küçük pyramidal hücreler de vardır.

V. Lamina pyramidalis interna: Motor korteks'de daha kalın olan bu tabaka, orta boy ve büyük pyramidal hücreler ile az sayıda stellate hücreler içerir. Betz'in pyramidal hücreleri, sadece primer motor korteks'in lamina pyramidalis interna'sında bulunur. Bu laminanın derininde horizontal yönde seyreden miyelinli liflerin oluşturduğu *stria laminae pyramidalis internae* yer alır.

VI. Lamina multiformis: Korteks'in en derindeki tabakası olan lamina multiformis'te fusiform hücreler ile orta boy pyramidal hücreler vardır. Bu tabakanın derininde beyin hemisferlerinin beyaz cevheri yer alır (Dere, 2000; Snell, 2000; Taner, 2002; Waxman, 2002; Gökmen, 2003).

Bu laminaların kalınlıkları; laminalar içerisindeki nöronların tipleri ve dağılımı, korteks serebri'nin her yerinde aynı değildir; hatta korteks'in bazı bölgelerinde laminaların bir kısmı ayırt edilemeyebilir. Bu tip korteks bölgelerine *heterotipik korteks* adı verilir. Altı laminanın da belirgin olduğu korteks bölgelerine ise *homotipik korteks* denir.

Birçok araştırmacı, çeşitli bölgelerde nöron tipleri ve bunların dağılımı ile miyelinli liflerin seyrindeki farklılıkları değerlendirerek, korteks serebri'nin sitolojik haritalarını çıkarmıştır. Bunlardan günümüzde en yaygın olarak kullanılan Brodmann isimli araştırmacının 1909 yılında ortaya koyduğu haritadır. Brodmann, korteks serebri'de elli farklı bölge tanımlamıştır. (Taner, 2002)

1.3.2. Serebellum (Beyincik) Histolojisi

Cerebellum kesitlerinde, dışta *cortex cerebelli* ve içte *corpus medullare cerebelli* olmak üzere iki kısım görülür. Farklı nöron gruplarının yer aldığı cortex cerebelli, dıştan içe doğru stratum moleculare, stratum purkinjense ve stratum granulosum olmak üzere üç farklı tabakadan oluşmuştur.

Stratum moleculare; moleküler tabaka iki tip nöron içerir. Dışta stellat (yıldız) hücreler ve içte basket (sepet) hücreler. Bu nöronlar, dendritik arborizasyonlar ve folia'ların uzun eksenlerine paralel seyreden çok sayıda ince aksonlar arasına dağılmıştır. Nöroglial hücreler bu yapılar arasında bulunur.

Stratum purkinjense; purkinje hücreleri büyük Golgi tip I nöronlardır. Matara şeklinde olup, tek bir tabakada düzenlenme gösterirler. Folium'a transvers düzlemde, bu hücrelerin dendritlerinin moleküler tabakaya geçtiği görünür ve burada bol miktarda dallanmaya uğrarlar. Primer ve sekonder dalları düzdür; sonraki dalları ise kısa ve kalın dendritik dikensi uzantılar tarafından örtülür. Dikensi uzantılar, granüler hücre aksonlarından gelen paralel lifler ile sinaps yapar. Purkinje hücrelerinin tabanından, akson çıkar ve beyaz cevhere girmek için granüler tabakadan geçer. Akson beyaz cevhere girerken myelin bir kılıfla sarılır ve intraserebellar çekirdeklerden birisindeki hücrelerle sinaps yaparak sonlanır. Purkinje aksonunun kollateral dalları aynı bölgedeki yada uzaktaki bir folia'daki granüler tabakanın basket ve stellat hücrelerinin dendritleri ile sinaps yapar. Purkinje hücreleri aksonlarının çok azı beyin sapındaki vestibüler çekirdeklerde sonlanmak üzere doğrudan geçerler.

Stratum granulosum; granüler tabaka, az sitoplazmalı ve koyu boyanan çekirdekleri olan küçük hücrelerle kaplıdır. Her bir hücre, pençe şeklinde sonlanma gösteren dört yada beş dendrit verir ve mossy (yosunsu) lifleri ile sinaps yapar. Her bir granüler hücre aksonu, moleküler tabaka içine geçer ve burada dalları folium cerebelli'nin uzun eksenine paralel seyreden 'T' şeklinde birleşme gösterir. Paralel lifler olarak bilinen bu lifler, Purkinje hücrelerinin dendritik uzantılarına dik olarak seyreder. Paralel liflerin çoğu Purkinje hücrelerinin dendritlerinin dikensi uzantıları ile sinaps yapar. Nöroglial hücreler, bu tabaka boyunca bulunur. Golgi hücreleri de granüler tabaka boyunca yer alır.

Dendritleri moleküler tabakada dallanır ve aksonları da granüler hücrelerin dendritleri ile sinaps yapan dallar içine ayrılarak sonlanır.

Corpus medullare cerebelli üç grup; intrinsik, afferent ve efferent liften yapılır. Cerebellum kesitlerinde, corpus medullare cerebelli ve bunun çevresindeki cortex cerebelli kısmı, bir ağacın dallarını andırdığı için bu görünümüne *arbor vitae* (*hayat ağacı*) adı verilir.

Intrinsik lifler; cerebellum'un farklı bölgelerini bağlar ve organı terk etmez. Bazıları aynı tarafa vermiş cerebelli ve cortex cerebelli'nin folia'larını bağlarken, bazıları iki serebellar hemisferi bağlar.

Afferent lifler; corpus medullare cerebelli'nin büyük kısmını yapar ve cortex cerebelli'ye gider. Bu lifler, cerebellum'a başlıca pedunculus cerebellaris medius ve inferior'dan girer.

Efferent lifler; cerebellum'un çıkışını yapar ve cortex cerebelli'nin Purkinje hücrelerinin aksonları olarak başlar. Purkinje hücreleri aksonlarının büyük çoğunluğu serebellar çekirdeklerin nöronlarına gider ve sinaps yapar. Nöronların aksonları daha sonra cerebellum'u terk eder.

Corpus medullare cerebelli içerisinde ayrıca nuclei cerebelli adı verilen ve orta hattın her iki yanında yerleşmiş dört çift nucleus vardır. Nuclei cerebelli, corpus medullare cerebelli içerisinde medialden laterale doğru nucleus fastigii, nucleus globosus, nucleus emboliformis ve nucleus dentatus olarak sıralanır.

Nucleus dentatus; serebellar çekirdeklerin en büyüğü olan nucleus dentatus, her bir serebellar hemisferin beyaz cevheri içinde yer alır. Medialinde bulunan açıklık ile buruşuk bir poşete benzer. Poşetin içi, pedunculus cerebellaris superior'un büyük kısmını oluşturmak için açıklıktan çekirdeği terk eden, efferent liflerden yapılan beyaz cevher ile doludur.

Nucleus emboliformis; oval biçimlidir ve nucleus dentatus'un kısmen hilusunu örtecek şekilde medialindedir.

Nucleus globosus; nucleus emboliformis'in medialinde bulunan bir ya da daha fazla yuvarlak hücre grubudur.

Nucleus fastigii; vermis cerebelli'de orta hatta yer alır ve ventriculus quartus'un tavanına yakındır. Nucleus globosus'dan daha büyüktür.

İntraserebellar çekirdekler, basit dallanan dendritleri olan büyük multipolar nöronlardan ibarettir. Aksonları pedunculus cerebellaris superior ve inferiordaki serebellar çıkışları oluşturur (Snell, 2000; Taner, 2002; Gökmen, 2003).

1.4. Kadmiyum

1.4.1. Kadmiyumun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Metaller, esansiyel ve nonesansiyel metaller olarak iki grupta toplanabilir. Bakır, çinko ve demir gibi gıdalardan alınan esansiyel metaller sağlıklı bir hücre için gerekliyken; buna karşın civa, kadmiyum ve kurşun gibi toksik (nonesansiyel) metaller besinsel değere sahip değildirler (Kıroğlu, 2006; Öztürk, 2007)

Kadmiyum (Cd), atom numarası 48, atom ağırlığı 112,40, özgül ağırlığı 8,6, ergime ısısı 230,9 °C ve kaynama ısısı 765 °C olan II-B grubu metal bir elementtir. Saf Cd yumuşak, gümüş beyazı renginde bir metal olup doğada genellikle saf bir formda bulunmaz. Ancak diğer elementlerle birleşmiş mineralleri şeklinde; örneğin oksijen (kadmiyum oksit), klor (kadmiyum klorid), ya da sülfür (kadmiyum sülfat, kadmiyum sülfid) olarak bulunur.

Kadmiyumun, buhar basıncı yüksek olup atmosferde hızla kadmiyum oksit olarak oksitlenir. Kadmiyum sülfid, karbonat ve oksit gibi bazı kadmiyum bileşikleri, pratik olarak suda çözünmezler. Bu suda çözünmeyen kadmiyum bileşikleri, doğada oksijen ve asitlerin etkisi altında, kadmiyum sülfat ve kadmiyum nitrat gibi suda çözünür bileşiklere dönüşebilirler (Kara, 1998; Zalups ve Ahmad, 2003; Koçak, 2004; Mendez-Armenta ve Rıos, 2007)

1.4.2. Kadmiyum Kaynakları

Kadmiyum, esansiyel olmayan, toksik, ağır metallere biridir. Kadmiyum doğada serbest olarak çok az bulunur. Belli başlı kaynağı çinko ve kurşun cevherleridir. Çinkonun rafinasyonu sırasında yan ürün olarak elde edilir. Gümüş beyazı renginde oldukça yumuşak bir metal olup paslanmaya karşı dayanıklıdır. İlk olarak 1817'de Friedrich STROMEYER (Göttingen, Almanya) tarafından bulunan bu elementin önemi, sık olarak kullanılmadığı için ancak elli yıl sonra fark edilmiştir. Birinci dünya savaşında kalay metalinin yokluğu nedeniyle kadmiyum kalayın yerini almış ve besin kaplarının kaplanmasında kullanılmıştır (Godt ve ark., 2006; Burukoğlu, 2007).

Kadmiyum yer kabuğu üzerinde geniş bir yayılıma sahip olup, ortalama konsantrasyonu 0.1 mg/kg civarındadır. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı siyah kil depozitleri yüksek seviyede kadmiyum içermektedir ve bu sahalarda toprakta yüksek konsantrasyonlarda kadmiyum bulunmaktadır (Koçak, 2004).

Atmosfere kadmiyum salınışının ana kaynağını ise volkanik aktivite oluşturmaktadır. Doğal kaynakların yanı sıra hava, toprak ve suyun kadmiyum ile kirlenmesinde insan faktörü önemli rol oynamaktadır (Godt ve ark., 2006; Öztürk, 2007).

Pulmoner ve gastrointestinal absorpsiyonun ardından karaciğer tarafından alınır ve karaciğerde küçük peptidler ve sülfidril grupları aracılığı ile glutatyon (GSH) veya afinitesi daha yüksek olan metal bağlayıcı protein olan metallothionein (MT) gibi proteinlerle kompleksler oluşturur (Yalçın, 2009).

Kadmiyum, çinko üretiminin bir yan ürünü olması nedeniyle 1920'lerden itibaren çinko üretiminin artışı ile birlikte kadmiyum oluşumu da artmıştır. Daha sonrasında kadmiyum'un elektro-kaplama sanayinde kullanıma girmesi kadmiyum üretimini arttırmıştır. 1987 yılında dünya çapında kadmiyum üretimi 18566 ton olarak bildirilmiştir. Kadmiyum endüstride başlıca; çelik üzerine kaplamada, cam ve plastik sanayi yanı sıra, poli-vinil klorid ve nikel-kadmiyum batarya sanayisinde kullanılmaktadır (Öztürk, 2007).

İnsan yaşamını etkileyen önemli kadmiyum kaynakları; sigara dumanı, rafine edilmiş yiyecek maddeleri, su boruları, kahve, çay, kömür yakılması, kabuklu deniz ürünleri, kullanılan gübreler ve endüstriyel üretim aşamalarında oluşan baca gazlarıdır. Ayrıca plastiklerde stabilizer veya pigment olarak, fotoğraf malzemelerinde, boya ve cam üretiminde, ışık yansımada, X ışınlarının gözlenmesinde, vakum tüplerinin hazırlanmasında, nükleer reaktörlerde nötron absorblayıcısı olarak kullanılmaktadır. Sigara önemli bir kadmiyum kaynağıdır ve bir adet sigara 1-2 µg kadmiyum içerir (Kara, 1998; Bridges ve Zalups, 2005; Godt ve ark., 2006; Aydoğdu ve ark., 2007; Burukoğlu, 2007; Dikmen, 2008).

Kadmiyum empürüte olarak fosfatlı gübrelerde, deterjanlarda ve rafine petrol türevlerinde bulunur ve bunların çok yaygın kullanımı sonucunda da önemli miktarda kadmiyum kirliliği ortaya çıkar (Dikmen, 2008).

1.4.3. Çevresel Kadmiyum Seviyeleri ve Kadmiyuma Maruziyet

Kadmiyum esansiyel olmayan, endüstriyel alanlarda, yiyeceklerde ve toprakta konsantrasyonu yüksek seviyelere ulaşan, besin zincirine de dahil olabilen ve kaygı uyandıran çevresel bir toksik metaldir (Yalçın, 2009).

Bölgelere göre toprakta ve suda değişik oranlarda bulunabilen kadmiyum, insan ve hayvanlarda kümülatif özellik göstermektedir. Kadmiyumun insanlardaki yarılanma ömrü 30 yılın üzerindedir (Kara, 1998).

Endüstriyel ve çevresel kirleticilerden biri olan ve canlılar üzerindeki toksik etkileri bilinen Cd, atmosfere genellikle yaygın endüstriyel kullanımı sonucu yayılır ve özellikle hava, su ve toprağı kirletir. Bitkilerde biriken ağır metaller ise besin zinciri ile insan ve hayvanlara geçerek toksik etkilerini meydana getirir. Topraktaki Cd'nin esas kaynakları ise su, hava ve sanayi atıklarının gübre olarak kullanılmasıdır (Karabulut ve ark 2004; Erdem, 2010).

Kadmiyum (Cd) ve diğer ağır metaller hem çevresel hem de mesleki maruziyetlerle insan sağlığını tehdit etmektedir. Maden ocakları, rafineriler, fosfatlı gübreler, pil, metal kaplama, alaşım, plastik gibi sanayi alanlarında sıklıkla kullanılmasından dolayı, Cd'nin çevresel miktarında son birkaç yüzyıl içinde önemli artış olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla Cd, yiyecekler ve su gibi doğal kaynaklara karışmakta ve bu yolla da besin zincirine girebilmektedir. Cd, yarı ömrünün uzun olması ve hemen tüm sistemlere toksik etki gösterebilmesi sebebiyle ayrı bir öneme sahip olup, bu konuda yapılan araştırmalar daha çok Cd'nin böbrek, karaciğer ve akciğer üzerine etkilerinin açıklanabilmesi konusunda yoğunlaşmıştır (Baldwin ve Marshall 1999; Park ve ark., 2001; Kikuchi ve ark., 2003; Waisberg ve ark., 2003; Koçak, 2004; Öztürk, 2007; Burukoğlu, 2007).

Ayrıca Cd ve kurşun gibi bazı çevre kirleticilere uzun süre mesleki maruz kalmalar, oksidatif strese neden olabilir ki bu, biyolojik sistemlerde ortaya çıkan istenmeyen etkilerin altında yatan bir mekanizmadır. Oksidatif stres, basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres, toksisitenin olası bir

mekanizması olarak son on yıldır toksikolojik araştırmaların odağı haline gelmiştir (Öztürk, 2007).

Sigara içmeyenlerde kadmiyum maruziyeti genellikle gıda ile alıma bağlıdır. Gıdalar ile alınan günlük kadmiyum miktarı ortalama 10-25 µg kadardır, ancak çevresel kadmiyum oranları ile değişiklik gösterebilir. Örneğin, Japonya’da gıda ile alınan kadmiyum miktarı günlük 28 µg iken, Çin’de bu oran 9.9 µg/gün, Almanya’da ise 9-10 µg/gün kadardır (Kikuchi ve ark., 2003; Koçak, 2004).

Kadmiyum diğer ağır metaller ile karşılaştırılacak olursa suda çözünme özelliği en yüksek olan elementtir. Bu nedenle doğada yayılım hızı yüksektir ve insan yaşamı için gerekli elementlerden değildir. Suda çözünebilir özelliğinden dolayı Cd⁺² halinde bitki ve deniz canlıları tarafından biyolojik sistemlere alınır ve akümüle olma özelliğine sahiptir (Dikmen, 2008).

1946’da Japonya’da ‘‘itai-itai’’ hastalığı adı verilen epidemik olayın kadmiyum zehirlenmesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu duruma Japonya’da kurşun ve kadmiyum filizlerinin çıkarıldığı maden ocaklarının atıklarının Jinhzu nehrini kirletmesi sebep olmuştur. Bu hastalık, nehir civarında yaşayan halkın sulama ve içme suyu olarak nehirden yararlanmasının sonucunda, suyu kirleten kadmiyum ve kurşunun besin zinciri ile (pirinç, bakla gibi), burada yaşayan insanlara ulaşması neticesinde ortaya çıkmıştır. Yıllar sonra ‘‘itai-itai’’, ‘‘ouch-ouch’’ veya ‘‘çok ağrılı’’ anlamına gelen şiddetli romatizmal ağrılarla dikkati çeken olay kendini göstermiştir (Burukoğlu, 2007).

İçme suyu, genellikle düşük miktarlarda kadmiyum içermektedir ve yaklaşık miktarı, 1 µg/L ya da daha azdır (Koçak, 2004).

Pirinç, patates, soğan, domates gibi birçok besin maddesinde de kadmiyum bulunmaktadır. Et, balık ve meyvelerde de kadmiyum bulunur ve bu miktar yaklaşık yaş ağırlıklarında 5-10 µg/kg kadardır. Tahıllardaki kadmiyum içeriği, öğütölme işlemi ile %50 azalmaktadır. Sebzelerin yıkanmasının, doğranmasının ve pişirilmesinin de kadmiyum içeriklerinde hafif bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Koçak, 2004).

Kadmiyuma maruz kalan işçilerde, kadmiyum maruziyetinin temelini solunum yolu oluşturmaktadır. Havada 10-50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ kadmiyum bulunması ve çalışma süresince 10 m^3 hava solunması durumunda bir işçinin günlük kadmiyum alımı 100-500 μg olarak kabul edilmektedir (Koçak, 2004).

Sigara içenlerde, tütün kadmiyumun en önemli kaynağı olarak bilinmektedir. Bir paket sigara içimi 2-4 μg kadmiyum solunmasına neden olurken, kadmiyumun %40-60'ı akciğerlerden emilir ve sonuçta vücuda 1-2 μg kadmiyum alımı ile sonuçlanır (Koçak, 2004; Bridges ve Zalups, 2005).

Son yıllarda toksik metallerin hedef hücreler içine, moleküler benzerlik ya da iyonik benzerlik yoluyla girdiği ortaya konmuştur. Moleküler benzerlikte, metaller belirgin biyolojik moleküllerin, örneğin taşıyıcı proteinlerin, kanalların, yapısal proteinlerin, enzimlerin, kopyalayıcı faktörlerin aktif bölgelerine, nükleofilik alanlarına bağlandıkları zaman, yapısal ve fonksiyonel olarak bu endojen yapılara benzer davranışlar göstermesi söz konusudur. Taşıyıcı proteinlerin birçoğu, bazı toksik metallerin taşınmasında rol oynarlar. Örneğin amino asit yapılı taşıyıcılar civanın inorganik veya organik formlarının renal epiteliyal hücrelerden, endoteliyal hücrelerden ve glial hücrelerden içeri taşınmasını sağlamaktadırlar. İyonik benzerlik ise moleküler benzerliğe çok yakın bir tanımlamadır. İyonik taklitçilikte metallerin katyonik türleri, taşıyıcı proteinler, iyon kanalları, enzimler, yapısal proteinler, taşıyıcı faktörler ve metal bağlayan proteinler gibi davranabilme ya da yapısal ve fonksiyonel olarak onların verdiği hizmeti verebilme özelliğine sahip olurlar. Örneğin, toksik metallerin katyonik özelliğine sahip olan maddelerden biri olan Cd^{+2} , memeli organizmasındaki hedef hücrelerin içine geçebilmek için iyon kanallarını (özellikle Ca^{+2} kanalı) kullanabilirler. Günümüzde Cd^{+2} 'nin hücre içine giriş yoluyla ilgili birçok hipotez bulunmaktadır.

1. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki kadmiyum; kalsiyum, demir ve çinko gibi esansiyel elementlerin taşınmasında rol alan membran proteinleriyle etkileşerek hücre içine girmektedir. Bu alınının iyonik benzerlik mekanizmasıyla olduğu öne sürülmüştür.

2. Kadmiyum, glutatyon ve sistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyollerle konjugat yapmaktadır. Bu konjugatlar aminoasitler, oligopeptidler, organik katyonlar ve diğer

önemli homeostatik moleküllerin taşınmasında rol alan tam olarak anlaşılammış spesifik taşıyıcı proteinlere benzemekte veya moleküler homologları gibi davranmaktadırlar.

3. Kadmiyum, Cd^{+2} içeren proteinlerin endositozuyla hücre içine girmektedir. Örneğin Cd^{+2} iyonu metallothionein'in, albümin veya diğer proteinlere bağlanmaktadır. Bu konjugatlar absorpsiyon veya reseptör aracılı endositozda rol alan substrat gibi davranmaktadırlar.

4. Kadmiyumun iki değerlikli formu spesifik membran proteinleriyle taşınan diğer iki değerlikli katyonlara benzer fonksiyon gösterir, yani iyonik taklitçilik, benzerlik ortaya koyar. Örneğin Cd^{+2} , Ca^{+2} 'dan daha küçük bir çapa sahiptir. Cd^{+2} , Ca^{+2} 'ya iyonik benzerliği dolayısıyla, uyarılabilir hücrelerde Ca^{+2} kanalları aracılığıyla Ca^{+2} 'nin hareketlerini inhibe etmektedir ve bu özellikleri nedeniyle Ca^{+2} kanallarının bazı tiplerine antagonist olarak etkili olabileceği düşünülmektedir (Zalups ve Ahmad, 2003; Bridges ve Zalups, 2005; Kıroğlu, 2006; Öztürk, 2007).

Kadmiyum maruziyetinin insan sağlığı üzerindeki ilk etkisi, 1938 yılında yayınlanmış olan bir makaleye göre kadmiyuma maruz kalan işçilerin akciğerlerindeki hasargıdır. Birkaç yıl sonra, 1948'de kadmiyumlu pil endüstrisi çalışanlarında anfizem ve proteinürinin varlığı Friberg tarafından bildirilmiştir. Birkaç yıl sonra, Toyama Japonya'da ikinci dünya savaşından sonra kadmiyum maruziyetinin bir sonucu olarak patolojik kemik kırıkları ve şiddetli ağrılar (itai-itai hastalığı olarak adlandırılan) oluşmuştur. Kadmiyumun, akciğer, karaciğer, böbrek, testis, pankreas, kemik, beyin ve plasentayı da içeren çeşitli organlarda ağır hasara neden olduğu gösterilmiştir. Hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalarda, beynin normal nörokimyasındaki değişiklikler, nörolojik bozuklukları içeren geniş spektrumlu klinik bulgularla birlikte nörotoksisiteye sebep olabilir. Dahası, yenidoğan sıçanlarda beyin kanaması ve beyin ödemine neden olur. (Novelli ve ark., 1998; Bridges ve Zalups, 2005; Mendez-Armenta ve Rıos, 2007).

Kadmiyum davranışsal değişiklikler, beyin biyokimyasındaki bozukluklar ve nörolojik fonksiyon bozukluğunu da içeren karmaşık bir patolojiyle nörotoksisite meydana getirmektedir. Deneysel çalışmalarda esas olarak beyaz cevherde kadmiyumun birikimiyle oluşan MSS lezyonları aynı oranda kadmiyuma maruz bırakılan erişkinlerle

karşılaştırıldığında, gelişmekte olan ratların ve tavşanların serebral ve serebellar kortekslerindeki yaygın histopatolojik hasar gösterilmiştir. Kadmiyuma maruz kalan optik sinirin ultrastrüktürel yapısında aksonal şişme ve dağılmış mikrotübüller, bozulmuş kristallerle şişmiş mitokondrilerle karakterizedir. Dahası metale prenatal maruziyetten sonra fetal beyin endotelial hücrelerindeki değişiklikler kadmiyuma bağlıdır. Tüm bu çalışmalar kan beyin bariyerinin gelişmemesinden dolayı kadmiyumun nörotoksik etkilerine hassas olduklarını, bu nedenle deneysel çalışmalarda hayvanların yaşının çok önemli olduğunu ileri sürmektedirler. Diğer yandan, metallothionein (MT) kadmiyum gibi ağır metalleri bağlayarak onların toksisitesini azaltan sisteince zengin bir proteindir. Sitoldeki kadmiyumu uzaklaştırabildiğinden kadmiyuma karşı MT aracılı bir koruma sağlar, böylece ağır metallerin detoksifikasyonunda rol oynadığı kabul edilmektedir (Mendez-Armenta ve ark., 2001).

1.5. Kuersetin

Flavonoidler, bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan, yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bileşiklerdir. Flavonoidler, 15 C atomu içeren polifenolik bileşiklerdir. Yapısal olarak genellikle C₆-C₃-C₆ karbon iskeleti ve A, B, C halkaları vardır (Vurmaz, 2005; Arıcı, 2006; Ergüzel, 2006).

Flavonoidler başlıca sebzeler, meyveler, çay, soğan, baklagillerde bulunur ve çoğu çiçeklerin, meyvelerin rengini verir (Vurmaz, 2005; Arıcı, 2006; Kocabaş, 2008; Hu ve ark., 2008).

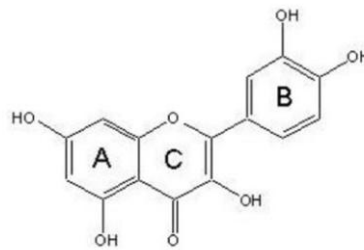
Flavonoidlerin birçok alt grubu, yerine konan C halkasının çeşitlerine bağlı olarak sınıflanır. Heterosiklik halkanın hem oksidasyon durumu hem de B halkasının pozisyonu sınıflamada önemlidir. Buna göre flavonoidler başlıca; antosiyoninler, flavanlar, flavanonlar, flavonlar, flavonoller ve isoflavonoidler şeklinde sınıflandırılır. Flavonoidlerin en önemli etkilerinden birisi, serbest radikalleri temizleme özellikleridir (Burak ve Çimen, 1999; Vurmaz, 2005; Arıcı, 2006; Başara, 2006).

Flavonoidlerin önemli bir etkisi, serbest oksijen radikallerinin süpürülmesi, enzim aktivitelerini düzenlemeleri, hücre çoğalmasını inhibe etmeleri, antibiyotik, antiallerjen, antidiyareik, antiülser, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ilaç gibi hareket etmeleri dolayısıyla araştırmacıların ilgisini çekmektedir. İn vitro deneysel çalışmalar ayrıca flavonoidlerin antiinflamatuvar, antiallerjenik, anti-katarakt, antiviral, antimutajenik, antitrombotik, antiiskemik ve antikarsinojenik özelliklerinin olduğu, arterosklerozisi ve koroner kalp hastalıklarını önleyici bir etkisinin olduğu, sellüler immüniteyi stimule ettiğini ortaya koymuştur (Prior, 2003; Coşkun, 2005; Naidu ve ark., 2003; Arıcı, 2006; Başara, 2006; Ergüzel, 2006; Kocabaş, 2008; Liu ve ark., 2008; Yaşar, 2010). Yapılan hücresel çalışmalarda kuersetinin kolon, mide, prostat, meme, serviks, over, akciğer ve karaciğer kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Yaşar, 2010). Flavonoidlerin bazı kanser hücre hatlarında apoptozise neden olduğu; DNA topoizomerez I/II aktivitesinin inhibisyonunu, reaktif oksijen türlerini (ROS) azalttığı, ısıya duyarlı proteinlerin gen seviyesinde ifadesini düzenlediği belirtilmiştir. Bunlara ek olarak, sinyal iletim yollarını modüle ettikleri, kaspaz-9 ve kaspaz-3'ün aktivasyonu ile sitokrom C salınımına neden oldukları, Bcl-2 ve Bcl-X_L gen seviyesinde ifadesinin aşağı düzenlenmesine (down regulation), Bax ve Bad ekspresyonunun, nüklear transkripsiyon faktörü kappaB (NF-kappaB)'nin gen seviyesinde ifadesinin teşvik edilmesine, endonükleazın aktive edilmesi ve Mcl-1 proteininin baskılanmasına neden oldukları bildirilmiştir (Markovits ve ark., 1989; Wang ve ark., 1999; Iwashita ve ark., 2000; Wenzel ve ark., 2000; Lee ve ark., 2002; Başara, 2006).

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon) meyvelerde ve sebzelerde bulunan tipik bir flavonol tip flavonoiddir. Başlıca elma, soğan, brokoli, çilekçiller, yeşil bezelye, çay, kakao hatta medikal bitkiler; ginkgo biloba, hypericum perforatum, sambucus canadensis'de ve pek çoğunda bulunmaktadır. Günlük diyet yaklaşık 25 mg/gün flavonoid içerir. Kuersetin 16 mg/gün ile bu diyetle flavonoidlerin en büyük bileşenini oluşturur. Elde bulunan veriler, kuersetinin meyvelerde oranının 2-250 mg/kg, sebzelerde 0-100 mg/kg olduğunu ve özellikle soğanda 200-600 mg/kg gibi yüksek değerlerde olduğunu göstermektedir (Vurmaz, 2005; Arıcı, 2006; Ergüzel, 2006; Kocabaş, 2008; Yaşar, 2010).

Flavonoidler ve kuersetin, gıdalarda genellikle glikozid şeklinde bulunan büyük moleküllü yapılardır. Bu özelliklerinden dolayı barsaklarda emilmeleri zordur. Gastrointestinal sistemde serbest fenolik kısım ayrılır. Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmalar, flavonoid glikozidlerinin çözülmesini gerçekleştirirler. Yaklaşık %1'i bozulmadan, büyük bir kısmı ise çeşitli hidroksiaromatik asitlere dönüştürülerek böbreklerden atılır (Arıcı, 2006; Yaşar, 2010).

Kuersetin gibi flavonoidler Vit. C, Vit. E ve β -karoten'den daha etkili antioksidanlardır (Arıcı, 2006; Kocabaş, 2008; Hu ve ark., 2008). Kuersetinin; hücre proliferasyonunun bastırılması, LDL oksidasyonunun korunması, platelet agregasyonunun engellenmesi, apopitozisin indüklenmesi gibi çeşitli aktiviteleri vardır (Kocabaş, 2008). Kuersetinin serbest radikallerle ilgili etki mekanizmaları çeşitlidir. Kuersetin hidroksil radikali, peroksil ve süperoksit anyona karşı diğer flavonoidlere kıyasla en yüksek seviyede antiradikal özellik sergiler. Kuersetin, ksantin oksidaz aracılığıyla süperoksit anyon üretimini inhibe eder, singlet oksijen ve hidroksil radikallerini temizler. Peroksil radikalini ve alkoksil radikalini yakalar ve lipid peroksil zincirini kırar, siklooksigenaz ve lipoksigenaz enzim aktivitelerini inhibe eder, demir ve bakır gibi geçiş metallerini şelatlar, laktat transportunu engeller, Vit. C absorpsiyonunu artırır (Pu ve ark., 2007; Kocabaş, 2008). Flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme ve antioksidan özellikleri, yapılarında bulunan üç gruptan ileri gelmektedir. Bu gruplar B halkasındaki o-hidroksil (katekol) yapısı, 4-oxo fonksiyonu ile konjugasyondaki 2, 3 çift bağ ile A ve C halkasındaki 3 ve 5 hidroksil gruplarıdır (Arıcı, 2006; Pu ve ark., 2007; Kocabaş, 2008).



Şekil 1.4. Kuersetinin kimyasal yapısı (Kocabaş, 2008)

B halkasındaki hidroksilasyon, antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. Tüm flavonoidler, 3'-4' dihidroksi konfigürasyonu ile antioksidan aktiviteye sahiptir. Polifenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, molekül içerisindeki hidroksil grubu sayısına bağlıdır. Flavonoidlerin elektron verici özellikleri yoğun bir şekilde araştırılmış ve antioksidan özelliklerinin açıklanmasında kullanılmıştır (Burak ve Çimen, 1999; Arıcı, 2006).

1.6. Balık Omega-3 Yağ Asitleri

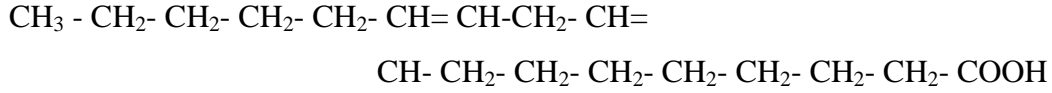
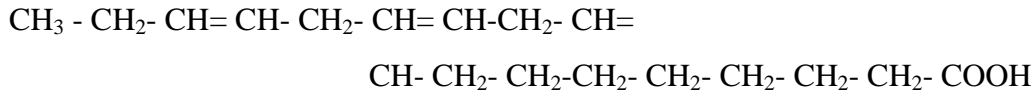
Diyetteki yağ asitleri, lipid ve lipoprotein metabolizmasında etkilidirler. Diyetle alınan poliansatüre doymamış yağ asitleri (PUFA) iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar n-6 ve n-3 tür. N-6 birtakım enzimatik reaksiyonlar sonrası desaturasyon ve elongasyon işlemlerini takiben linoleik asitten sentezlenmektedir. Daha çok et ve bitkisel yağlarda bulunmaktadır. En aktif formu, araşidonik asittir. Araşidonik asit ise prostoglandin, tromboksan ve lökotrienlerin sentezinde substrat olarak kullanılır. N-3 ise yüksek oranda Dokozaheksaenoik asit (DHA) ve Eikozapentaenoik asit (EPA) içermektedir. En fazla balık yağı ve denizcilik ürünleri içerisinde bulunur. DHA insan vücudunda retina, beyin ve sperm membran fosfolipitleri içerisinde yer almaktadır. EPA ise araşidonik asite benzer bir yolla, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimatik yollarına dahil olmaktadır (Merzouk ve Khan, 2003; Dolanbay, 2008).

Diyete EPA ve DHA eklendiğinde membran fosfolipid kompozisyonu değişir; buna bağlı olarak eikazonoidlerin sentezi etkilenir. Antiinflamatuvar, antitrombotik, antiaritmik ve vazodilatör etkileri vardır. Bu etkisini prostaglandin ve lökotrien metabolizması üzerinden gösterir (Lombardo ve Chicco, 2006; Altınok, 2007).

Esansiyel yağ asitleri, besinlerle organizmaya alınan antioksidanlar içerisinde geniş bir yer tutar. Bu yağ asitleri içerisinde özellikle ω -3 ve ω -6 yağ asitleri, vitaminler gibi yaşamsal olan ve organizma tarafından sentezlenemeyen yapılardır (Başkaya, 2007).

Esansiyel yağ asitlerinde;

- Zincirdeki C atomlarının sayısı (zincir uzunluğu) ve zincirdeki çift bağ sayısı önem taşır.
- Omega (ω) sayısı; terminal metil grubundan itibaren ilk çift bağ taşıyan C atomunu tanımlar (Dokuyan, 2007; Başkaya, 2007).

Linoleik asit (18:2 ω 6)**Linolenik asit (18:3 ω 3)**

Esansiyel yağ asitleri, biyolojik hücre membranlarının asıl yapısal bileşenleri olup, sağlıklı hücre fonksiyonları için hem ω-6 hem de ω-3 yağ asitlerini dengeli bir şekilde tüketmek gerekmektedir (Simopoulus, 1991; Başkaya, 2007).

Omega 6 yağ asitlerinin kanamaları azalttığı ve damar daraltıcı özelliğe sahip olduğu; omega 3 yağ asitlerinin ise yangı giderici, antitrombotik, antiaritmik, hipolidemik ve damar genişletici özelliğe sahip olduğu ve bu etkileriyle omega yağ asitlerinin kalp hastalıklarında, 2. tip şeker hastalığında ve iltihaplı eklem romatizması gibi hastalıkların önlenmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (Harris, 2004).

Yağ kaynakları karşılaştırıldığında, omega yağ asitlerinin, en fazla ada çayı tohumu (*Salvia hispanica* L=chia) ve keten tohumunda bulunduğu bildirilmektedir (Dokuyan, 2007; Başkaya, 2007).

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, vücutta birbirine dönüştürülemezler; metabolik ve fonksiyonel olarak birbirlerinden farklılık göstermektedir. Bunların vücuttaki dengesi büyüme ve gelişmede önem arz etmektedir (Dokuyan, 2007).

Rafine edilmemiş tahılların hemen hemen tümü özellikle de darı, yulaf, arpa, çavdar, buğday omega yağ asitlerince oldukça zengindir. Taze meyveler: elma, muz, kivi; kurutulmuş meyveler: özellikle kalsiyumdan zengin olan hurma, incir, erik, üzüm; sebzeler: koyu yeşil yapraklı sebzeler (brokoli, ıspanak), rezene, mercimek, soya fasulyesi, pişirmelik otlar, sarımsak, zencefil, maydanoz, biberiye, ısırgan; bal (özellikle yaban

çiçeklerinden yapılmış bal); yağlı balıklar: uskumru, ringa, somon, alabalık, sardalye ve hamsidir (Dokuyan, 2007; Başkaya, 2007).

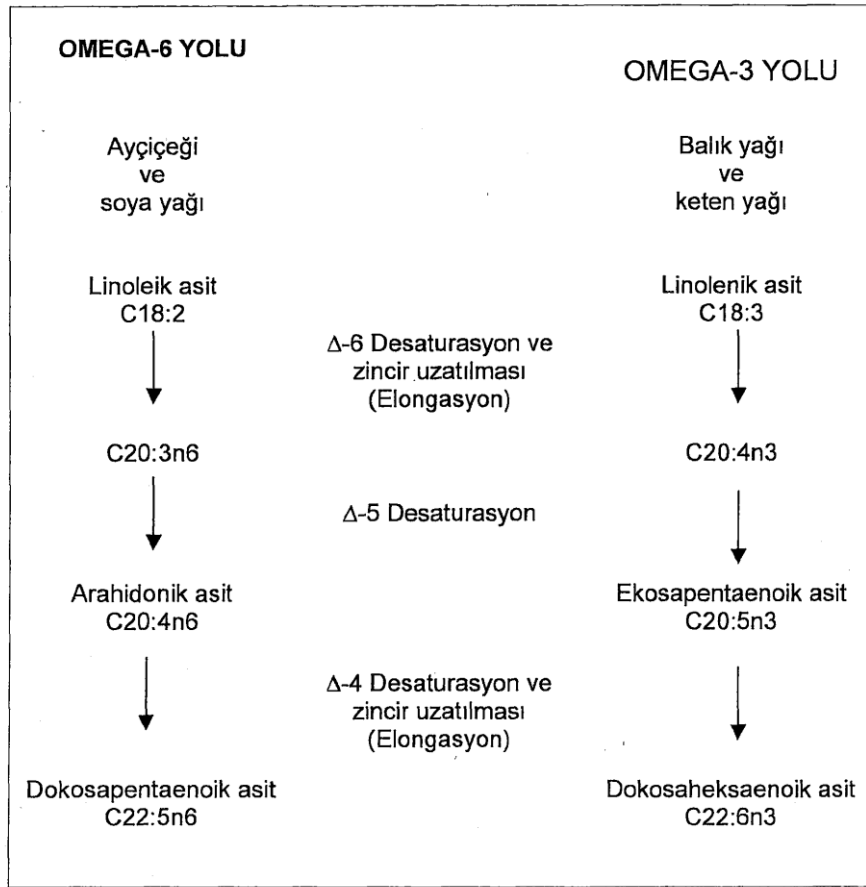
Omega-3 en çok yağlı balıklarda bulunur. Balıklar bu maddeyi yosun ve planktonlardan elde ederler (Dokuyan, 2007; Başkaya, 2007). Diyetinde bulunan omega-3 yağ asitlerinin özellikle; ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, hafif hipertansiyon, meme, kolon ve prostat kanseri gibi kronik hastalıkların, inflamatuvar hastalıkların ve hatta davranış bozukluklarının tedavisi ve önlenmesinde hayati rol oynadığı araştırmalarla gösterilmiştir (Homafar, 2008).

Gerek omega-3 gerekse omega-6 yağ asitlerinin dengeli alımı, organizma için temel olan ideal kan dolaşımını sağlar. Ayrıca beynin gelişimine, sağlıklı büyümeye ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olur. Cildin nemini koruyarak, genç görünmesine ve tüm cilt hücrelerinin işlevlerinin düzenlenmesine katkı sağlar (Aguilera ve ark., 2002; Thomas ve ark., 2004).

Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenme sonucunda eritrosit, trombosit, monosit, lenfosit, fibroblast, granülosit, hepatosit, retina hücrelerinin hücre membranlarında omega-6 yağ asitlerinin yerini alarak prostaglandin metabolizmasını düzenledikleri, trigliserid düzeylerini düşürdükleri; yüksek dozları ile antitrombotik, antiinflamatuvar, kolesterol düşürücü ve diyabet kontrolü için olumlu etkiye sahip oldukları, aksonal yapıyı koruyarak elektriksel uyarıların düzgün olarak iletilmesine katkıda buldukları açıklanmıştır (Homafar, 2008). Omega yağ asitlerinin organizmada azalması bellek kaybı, bunama ve depresyon gibi sorunlara yol açmaktadır (Young ve Conquer, 2005).

Hücre zarında bulunan fosfolipitler, zar yapı ve fonksiyonunun akışkan mozaik modelinde önemli bir rol oynar. Anormal fosfolipit metabolizmasının, şizofreni dahil olmak üzere bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda etkin olduğu ifade edilmektedir. Omega-3 ve EPA ile 30 gün boyunca beslenen farelerin hipotalamusundaki bazı oksidan ve antioksidan parametrelerdeki değişimler değerlendirilmiş; MDA ve nitrik oksit (NO), değerlerinde belirgin düşüşler gözlenmiştir (Sarsılmaz ve ark., 2003; Dokuyan, 2007; Başkaya, 2007). Omega-3 açısından yetersiz beslenen farelerde öğrenme yetisinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (Young ve Conquer, 2005).

Anne karnında iken yeterli omega 3 ve omega 6 alamayan çocuklarda disleksi denen kavrama ve algılama güçlüğü'nün daha belirgin olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Beyin gelişimi için gerekli yağ asitleri ve fosforlu yağlar (fosfolipitler), balık yağı ve bitkisel yağlardan elde edilir. Beyin hücrelerinin zar tabakası için bu yağlar gerekli olduğundan, yetersizliklerinde beyin hücreleri zamanla atrofiye olabilirler. Alzheimer hastalığının temelinde de çocukluk çağından itibaren yeterli ve düzenli esansiyel yağ asitleri alınmamasının etkin olduğu düşünülebilir (Helland ve ark., 2003; Dokuyan, 2007).



Şekil 1.5. Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin biyosentezi (Bayraktar, 2003).

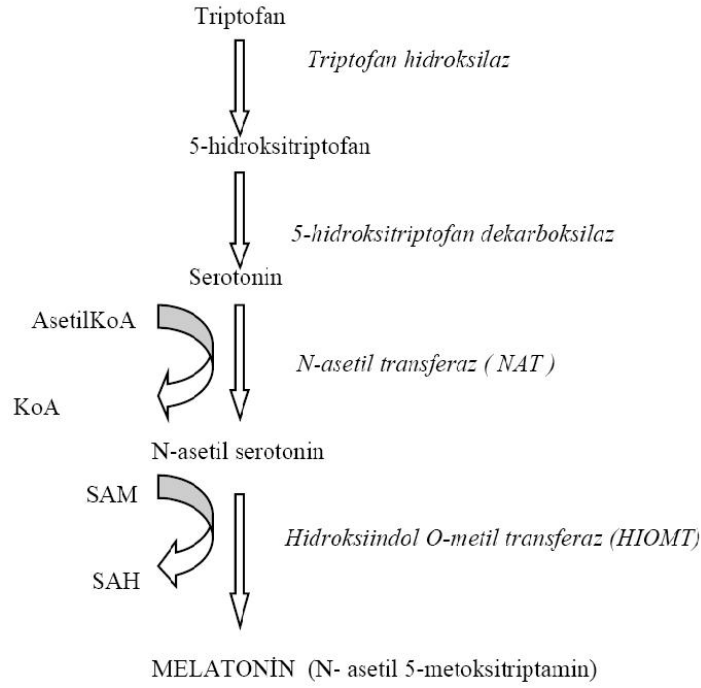
1.7. Melatonin

İlk olarak 1958'de tanımlanan melatonin (N-Asetil-5-Metoksitriptamin), pineal bezin en önemli ürünüdür. İndol yapısında bir nöro-hormondur (Çetin, 2005; Yüzüak, 2008; Özmete, 2009).

Pineal bez (epiphysis cerebri, corpus pineale, glandula pinealis), insanda colliculus superiorlar, pulvinar thalami ve splenium corporis callosi arasına yerleşmiş 5-8 mm uzunluğunda, 3-5 mm genişliğinde ve 120-150 mg ağırlığında küçük koni şeklinde nöroendokrin bir organdır (Taş, 2008; Şıktar, 2008). Pineal bez, böbrekten sonra vücudun en çok kan akımına sahip ikinci organdır (Vardar, 2002; Taş, 2008; Şıktar, 2008; Geyik 2009).

Pineal bezin yapısı iki hücre türünden oluşur. Bu hücre türlerinden biri pinealositler; diğeri ise pinealositlerin arasında yer alan glia hücreleridir. Pinealositler, pineal bezde yer alan baskın hücreler olarak gerek indolaminleri gerekse peptidleri üretirler. Pinealositlerde melatoninin yanı sıra norepinefrin, histamin, serotonin, dopamin gibi biyolojik aminler, somatostatin, vazotosin ve vazopressin gibi peptid yapıda maddeler sentezlenmektedir (Vardar, 2002; Kuş, 2006).

Melatonin sentezinde başlangıç madde, pineal bez tarafından plazmadan alınan triptofandır. Triptofan, esansiyel bir aminoasit olup besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Triptofan, pinealositlerde triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. 5-hidroksitriptofan, L-aminoasit dekarboksilaz enzimi etkisiyle karboksil grubunu kaybeder. 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüşür. Serotonin, N-asetiltransferaz (NAT) ile N-asetilserotonin'e; bu da 4 hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) ile melatonin sentezlenir (Vardar, 2002; Çam ve Erdoğan, 2003; Çetin, 2005; Kuş, 2006; Kuzugüden, 2007; Eren, 2008; Kavak, 2008; Özmete, 2009).



Şekil 1.6. Melatonin sentez evreleri (Özmete, 2009).

Melatoninin sentez ve salınmasında pek çok faktör etkilidir. Pineal bezden salınımı fotonöroendokrin kontrol altındadır. Bunların arasında en önemli faktör çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Melatonin de diğer hormonlar gibi sirkadiyen ritime sahiptir. Melatonin sentez ve salınımı karanlık ortamda uyarılır; ışık ile baskılanır (Özmete, 2009).

Plazma melatonin konsantrasyonu gece saatlerinde gündüze göre 3-10 kat fazladır. Melatonin salgılanması akşam saat 21.00-22.00 saatlerinde başlar; 02.00-04.00 saatleri arasında maksimum seviyelerine ulaşır; sabah 07.00-09.00 saatleri arasında azalmaya başlar. Melatonin plazma konsantrasyonu gündüz 0-20 pg/dl iken gece 50-200 pg/dl düzeyine yükselmektedir (Çam ve Erdoğan, 2003; Yüzüak, 2008; Özmete, 2009). Melatonin salgısını etkileyen bir diğer faktör ise yaştır. Doğumdan sonraki ilk üç ayda çok az melatonin salgılanır. 1-3 yaşları arasında gece doruk düzeyleri en yüksektir, daha sonra giderek azalır (Vardar, 2002).

Melatonin, pinealde depolanmadan pasif difüzyonla doğrudan kana verilir. Yağda yüksek oranda çözüldüğünden vücut doku ve sıvılarında kolayca dağılır. Dolaşımdaki melatonin kan beyin bariyerini geçer. Pineal bezde ise kan beyin bariyeri

bulunmamaktadır. Melatoninin kandaki yarı ömrü 10-40 dakikadır ve başlıca karaciğerde ve böbreklerde metabolize olur (Vardar, 2002; Çetin, 2005; Kuş, 2006).

Melatoninin birçok biyolojik fonksiyon üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında vücut ısısı, uyku-uyanıklık, duygudurum, üreme, solunum, dolaşım sistemi, immün sistem, serbest radikallerin toksik etkisinin geciktirilmesi, yaşlanma ve kanser üzerine etkileri sayılabilir (Vardar, 2002; Kuzugüden, 2007).

Melatoninin beyin fonksiyonları üzerinde depresif bir etki gösterdiği saptanmış olup analjezik bir etkisinin bulunduğu da ileri sürülmektedir. Melatoninin antitoksik, antiepileptik, hipotermik ve uyku ritmini düzenleyici etkileri de bulunmaktadır (Çetin, 2005). Melatonin özellikle oksijen kökenli serbest radikallere karşı antioksidan aktivite sergiler; hücre mebranlarını lipid peroksidasyondan korur; mitokondri ve nükleer DNA bütünlüğünü muhafaza eder. Melatonin hormonunu serbest radikal temizleyici yapan esas özellik, molekül yapısının 5. pozisyonundaki metil grubu ve kenar zincirdeki asetil grubudur (Çetin, 2005).

Melatonin direkt antioksidan özelliği olan, elektrondan zengin bir moleküldür. Melatoninin mRNA'yı stimüle ederek süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon reduktaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve nitrik oksit sentaz gibi antioksidan enzimlerin yapımını arttırarak organizmanın antioksidatif kapasitesini arttırdığı düşünülmektedir (Vardar, 2002; Çetin, 2005; Ulutaş, 2008). Melatonin; hem hidroksil hem de peroksil radikallerini giderici antioksidan özelliğine bağlı olarak analjezik, antikonvülf ve depresif etkileri ile nöroprotektif bir ajandır (Çetin, 2005). Melatoninin iskemi/reperfüzyon, inflamasyon, iyonize radyasyon ve hipoksiyi de içeren birçok patolojik durumda koruyucu olduğu bulunmuştur (Hung ve ark., 2008),

Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, deneysel kafa travması sonrası melatonin verildiğinde antioksidan enzimlerin aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Sonuçlar melatoninin antioksidan enzimleri uyarıcı ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı özellikleri, beyin dokusunu oksidatif değişikliklerden koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir (Özmete, 2009).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AKUHADYEK) tarafından (Sayı: B.30.2.AKÜ.0.9Z.00.00/160 Tarih: 15.09.2009) onaylanmıştır ve çalışma süresince AKUHADYEK'in belirlediği etik kurallara uygun olarak çalışılmıştır.

2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan (HÜDAL) temin edilen ağırlıkları 275-325 g arasında değişen 52 adet erişkin Wistar-Albino cinsi erkek rat üzerinde gerçekleştirildi. Deney süresi boyunca tüm deneklerimiz 21 ± 2 °C oda ısısında, % 60 ± 10 nem ortamında, 12 saat ışık (7:00-19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00-7:00) tutuldu. Ratlar özel olarak yaptırılan kafeslerde barındırıldı. Deney süresince ratların beslenmesi için hazır pellet yem ve çeşme suyu kullanıldı. Ratların yem ve su tüketiminde sınırlama yapılmadı. Hergün ratların kafes temizliği yapılarak yemleri ve içme suları değiştirildi.

2.2. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar

Ratlar çalışmaya başlamadan 5 gün önce laboratuvara alınarak ortama uyum sağlaması için bekletildi. Grupların kendi içerisinde homojen olmasına ve gruplardaki rat ağırlık toplamlarının yaklaşık aynı değerde olmasına dikkat edilerek aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip ratlar gruplandırıldı. Çalışmamız aşağıda belirtilen 6 grup üzerinde gerçekleştirildi. Kadmiyum ve Kuersetin Grubu ile Kadmiyum ve Kuersetin ile Balık omega-3 yağ asiti Grubu rastgele seçilen 10'ar adet rattan, geri kalan diğer gruplar ise rastgele seçilen 8'er adet rattan oluşturuldu.

Grup I. Kontrol Grubu (K, n=8):

Kontrol grubu ratlara 1 mg/kg serum fizyolojik (SF=% 0,9'luk NaCl) intragastrik gavaj yoluyla 6 hafta boyunca her gün verildi.

Grup II. Kadmiyum Grubu (Cd, n=8):

Grup II-VI toplam 6 hafta boyunca kadmiyum 1 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte çözüldükten sonra maruziyetine bırakıldı. Kadmiyum (Cadmium choloride hemi(pentahydrate), Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) 1 mg/kg dozda ve her gün aynı saatte intragastrik gavaj yoluyla verildi.

Grup III. Kadmiyum + Melatonin Grubu (Cd-Mel, n=8):

Melatonin grubuna, 1 mg/kg dozunda intragastrik gavaj yoluyla verilen kadmiyumun yanı sıra, serum fizyolojik ile 1/10 oranında seyreltilmiş 25 mg/kg dozundaki melatonin (Melatonin powder \geq 98% (TLC), Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) 6 hafta boyunca saat 16:00'dan sonra intraperitoneal yolla enjekte edildi.

Grup IV. Kadmiyum + Kuersetin Grubu (Cd-Que, n=10):

Kuersetin grubuna, 1 mg/kg dozundaki kadmiyum ve 270 mg/kg kuersetin (Kuersetin hydrate \geq 95%, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) intragastrik gavaj yoluyla 6 hafta boyunca günlük olarak verildi.

Grup V. Kadmiyum + Balık n-3 Yağ Asiti Grubu (Cd- Balık n-3 yağ asiti, n=8):

Balık n-3 yağ asiti grubuna, 1 mg/kg dozundaki kadmiyum'un yanı sıra, 400 mg/kg dozundaki balık n-3 yağ asiti (New Life EFA S-1200, Eurocaps Limited, England) intragastrik gavaj yoluyla 6 hafta boyunca günlük olarak verildi.

Grup VI. Kadmiyum + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asiti Grubu (Cd-Que+Balık n-3 yağ asiti, n=10):

Bu gruptaki ratlara, 1 mg/kg dozundaki kadmiyum, 270 mg/kg dozundaki kuersetin ve 400 mg/kg dozundaki balık n-3 yağ asiti intragastrik gavaj yoluyla 6 hafta boyunca günlük olarak verildi.

Altı haftalık deney süresi sonunda tüm ratlar vücut ağırlığı tartıldıktan sonra derin ketamin (90 mg/kg) + ksilazin (10 mg/kg) anestezisi altında tüm ratlar dekapite edilerek serebrum ve serebellumları birlikte çıkarıldı. Beyin ve beyinciğin sağ yarımı morfolojik incelemelerde; sol yarımı ise biyokimyasal analizler için kullanılmak üzere hazırlandı.

2.3. Histolojik Uygulamalar

Mikroskopik incelemeler için alınan beyin ve beyincik doku örnekleri % 4'lük paraformaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Doku örnekleri gece çeşme suyunda yıkandıktan sonra rutin histolojik doku takip basamaklarından geçirilerek bloklandı (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Histolojik takip basamakları

Kullanılan Madde	Süre
% 70 Alkol (I)	1 saat
% 70 Alkol (II)	1 saat
% 80 Alkol	1 saat
% 96 Alkol (I)	1 saat
% 96 Alkol (II)	1 saat
% 100 (Absolü) Alkol (I)	45 dak.
% 100 (Absolü) Alkol (II)	45 dak.
Ksilen (I)	1 saat
Ksilen (II)	1 saat
Ksilen (III)	1 saat
Parafin (I)	1 saat
Parafin (II) *	1 saat

* 60 °C derece etüvde tutuldu.

Bloklardan histopatolojik inceleme için mikrotomda 5µm kalınlığında kesitler alınarak, cresyl violet acetate ile boyandı (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Cresyl Violet Acetate Boyama Metodu

Kullanılan Madde	Süre
Ksilen (I)	10 dak.
Ksilen (II)	10 dak.
%100 (Absolü) Alkol (I)	5 dak.
%100 (Absolü) Alkol (II)	5 dak.
%96 Alkol	3 dak.
%80 Alkol	3 dak.
%70 Alkol	3 dak.
Çeşme Suyu	3 dak.
Cresyl Violet Acetate	3 dak.
%96 Alkol	3 dak.
%100 (Absolü) Alkol (I)	5 dak.
%100 (Absolü) Alkol (II)	5 dak.
Ksilen (I)	5 dak.
Ksilen (II)	5 dak.
Entellan ile KAPATMA	

2.4. Biyokimyasal Ölçümler

2.4.1. Dokuların Saklanması

Biyokimyasal analizler için alınan beyin, beyincik, prefrontal korteks ve hipokampus doku örnekleri öncelikle soğuk (+4 °C) 0,15 M'lık potasyum klorür (KCl) ile yıkandı ve kurutma kağıdı ile kurutuldu. Daha sonra ependorf tüp içerisine alınarak numaralandırıldı ve -25 °C'de homojenizasyon zamanına kadar muhafaza edildi.

2.4.2. Dokuların Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması

2.4.2.1. Homojenizasyonda Kullanılan Reaktifler

pH 7,5, 0,2 mM Tris-HCl tamponu; 0,2 mM olarak hazırlanan Tris solüsyonu ve hidroklorik asit (HCl) solüsyonu 50/39,9 (v/v) oranında karıştırılarak hazırlandı (Akkuş, 1997). Bu tampon tüm çalışmalarda kullanıldı.

2.4.2.2. Homojenizasyon ve Numunelerin Hazırlanması

Derin dondurucudan çıkarılan beyin, beyincik, prefrontal korteks ve hipokampus dokularının buzu çözüldükten sonra soğuk distile su ile yıkandı. Bu işlem dokuların üzerine yapışmış eritrositlerin uzaklaştırılmasını sağlamak için üç defa tekrarlandı. Dokuların yaş ağırlıkları tartıldıktan sonra soğukluğu muhafaza edilerek cam tüplere aktarıldı. Doku üzerine 2 ml Tris-HCl tamponu eklendi. Bir buz kabının içerisine yerleştirilen cam tüpteki doku homojenizatör ile (Ultra Turrax Type T25-B, IKA Labortechnik, Germany) 13500 devir/dk hızda homojenize edildi. Son hacim, beyin dokusunun ağırlığının 5 katı, beyincik dokusunun ağırlığının 11 katı, prefrontal korteks dokusunun ağırlığının 12 katı ve hipokampus dokusunun ağırlığının 25 katı olacak şekilde tampon ilave edildi. Tekrar homojenize edilerek süre 3 dk'ya tamamlandı. Her bir numune için yaş doku ağırlığı ve ilave edilen tampon miktarları kaydedildi. Hazırlanan her

bir homojenattan 600 µl numune üzeri numaralandırılmış ependorf tüplere alınarak analiz zamanına kadar -40 °C'de saklandı. Elde edilen homojenatlardan MDA düzeyi ve Lowry metodu ile homojenat protein tayini yapıldı.

Homojenatlardan 500 µl örnek daha ependorf tüplere alınarak, 3200 devir/dk hızında 30 dk süreyle +4 °C soğutmalı santrifüjde (Nüve NF 800R, Obelis SA, Brussels, Belgium) santrifüj edilerek süpernatant elde edildi ve bu süpernatandan 250 µl alınarak analiz zamanına kadar (1 hafta) -40 °C'de bekletildi. Ayrılan süpernatantlardan GSH-Px aktivite ve protein konsantrasyon tayinleri yapıldı. Süpernatant 1/1 (v/v) oranında kloroform/etanol (3/5, v/v) ile vortekslenip cam tüpte 3200 devir/dk hızında 40 dk süreyle +4 °C 'de santrifüj edildi. Üstte oluşan etanol fazından protein ve SOD enzim aktivite tayini yapıldı.

2.4.3. Dokularda Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizlerden enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri spektrofotometre (Shimadzu UV-Pharmaspec 1700, Japan) ile ölçülerek belirlendi.

2.4.3.1. Ekstraksiyonlu ve Ekstraksiyonsuz Numunelerde Protein Tayini

Tüm beyin, beyincik, prefrontal korteks ve hipokampus dokularındaki protein ölçümleri Lowry ve ark. (1951)'nin belirlemiş olduğu yöntemle gerçekleştirildi. Alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşarak fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteu-Phenol reaktifi) redükler ve koyu mavi bir renk oluşur. Oluşan rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Kullanılan reaktifler ;

CuSO₄, Na₃Sitrat, Na₂CO₃, NaOH, Phenol-Folin-Ciocalteu reaktifi.

2.4.3.2. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi

Beyin, beyincik, prefrontal korteks ve hippocampus dokularının MDA düzeyleri Draper ve Hadley (1990)'in metoduna göre belirlendi. Bu metotta lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, +90 °C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorbans veren pembe renkli kompleks oluşur. Spektrofotometrede ölçüm yapıldıktan sonra MDA-TBA kompleksi absorbans katsayısı ($1,56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) kullanılarak MDA konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar nmol/g protein olarak ifade edildi.

Kullanılan reaktifler ;

29 mmol/l TBA çözeltisi (pH 2,8), 6 M HCl ve n-Butanol kullanıldı.

2.4.3.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Belirlenmesi

SOD aktivitesi Sun ve ark. (1988)'nin metoduna ve Durak ve ark. (1993)'nin tarif etmiş olduğu modifikasyona göre belirlendi. Bu metodun prensibi nitroblue tetrazolium'un (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Ortamda oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli bileşik oluşturur. Bu renkli kompleks 560 nm'de maksimum absorbans verir. Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

Kullanılan Reaktifler:

SOD reaktifi [0,3 mmol/l ksantin, 0,6 mmol/l EDTA (2 Na tuzu), 150 µmol/l NBT, 400 mmol/l Na₂CO₃, 1 g/l bovine serum albumin (BSA)], 167 U/l XO, 0,8 mmol/l CuCl₂ .

2.4.3.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesinin Belirlenmesi

GSH-Px aktivitesi Paglia ve Valentina (1967)'nin metodu ile ölçüldü. GSH-Px enzimi, H₂O₂ varlığında GSH'ın okside glutasyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizler. H₂O₂'nin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı

ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP⁺'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı. Sonuçlar U/g protein şeklinde belirtildi.

Kullanılan Reaktifler:

150 mM redükte GSH, 8 mM NADPH, 1 M NaN₃, enzim [1,5 ml 3,2 M (NH₄)₂SO₄ +50 µl GSH redüktaz], 2 mM H₂O₂, fosfat tamponu (pH=7,50 mM).

2.5. İstatistiksel Analiz

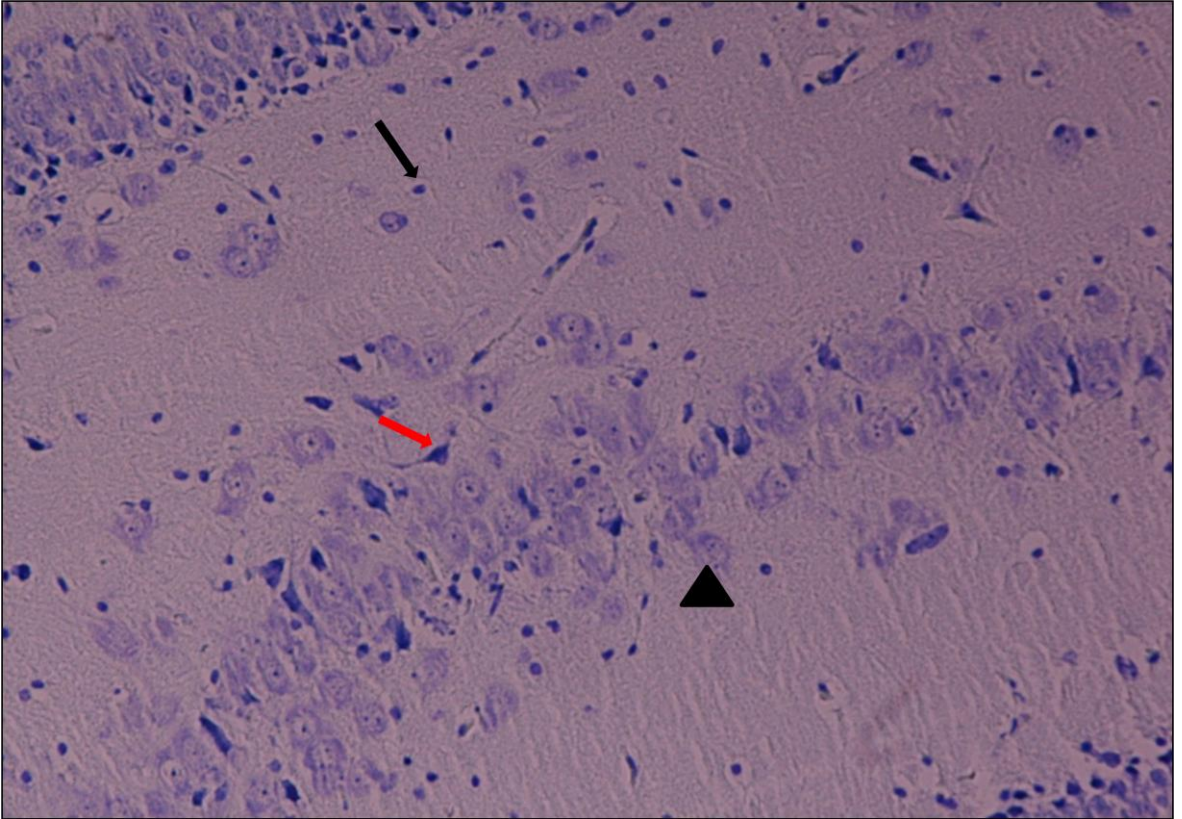
Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde "SPSS 16.0 for Windows" istatistik paket programı kullanıldı. Grupların dağılımı (homojenitesi) Shapiro Wilk testi, karşılaştırılması One-way ANOVA (homojen gruplarda) ve Kruskal Wallis H testi (heterojen gruplarda), ikili karşılaştırmalar ise Student-t testi (homojen grup ve parametrik değerlerde) ve Mann Whitney U Testi (heterojen grup ve non-parametrik değerlerde) ile yapıldı. Elde edilen "p" değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlılık ifadesi olarak kabul edildi. Elde edilen sayısal değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak tabloya geçirildi.

3. BULGULAR

3.1. Işık Mikroskopik Bulgular

3.1.1. Kontrol Grubu

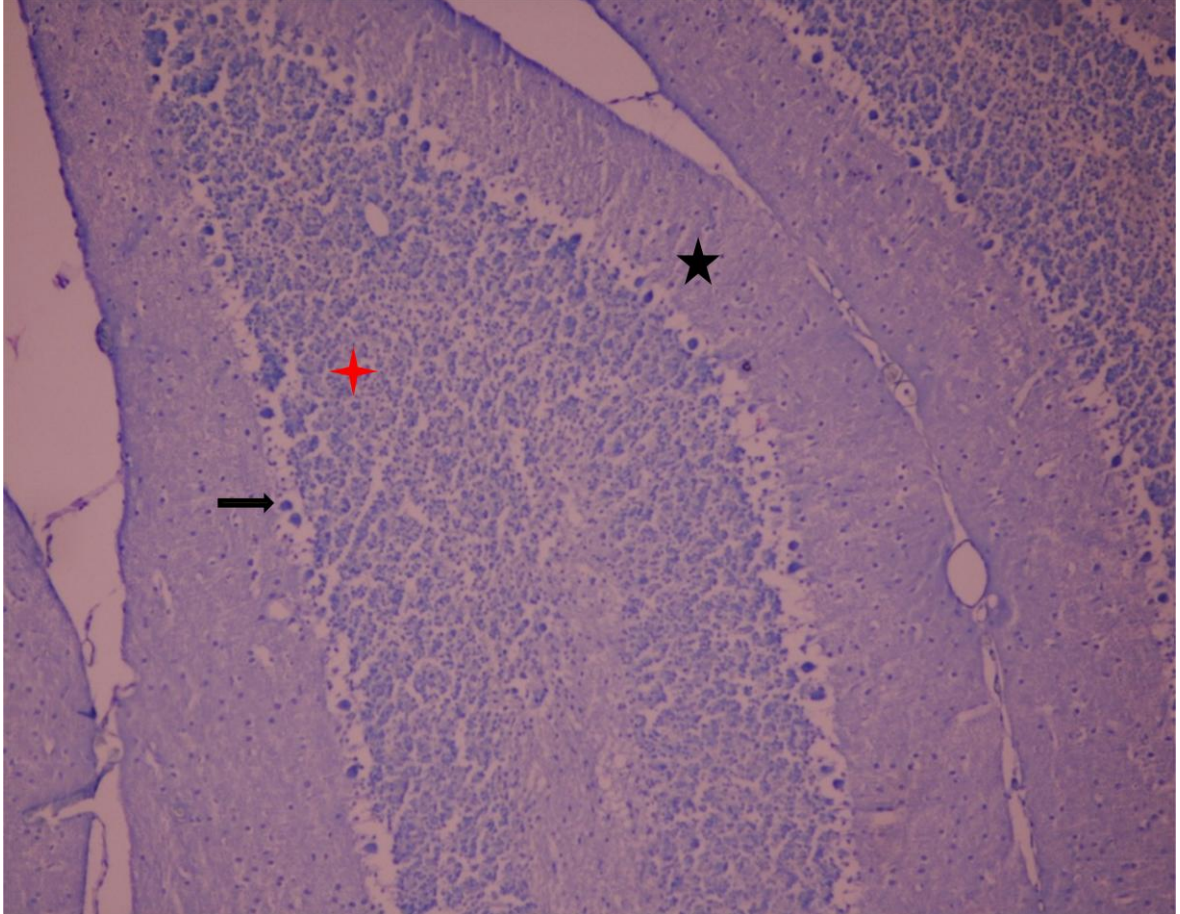
Bu grupta yer alan ratların beyin dokusunda kortikal bölgede yer alan nöronların morfolojik açıdan normal sayıda ve görünümde oldukları gözlemlendi. Ayrıca hipokampal bölgedeki nöronların normal histolojik yapıda oldukları tespit edildi (Resim 3.1).



Resim 3.1. Kontrol grubuna ait serebral korteks genel histolojik görünümü.

—→: glia hücre çekirdeği, —→ : pramidial nöron, ▲: hipokampal nöronlar golgi tip II (X40, Cresyl Violete Acetate).

Bu grupta yeralan beyincik dokusundan alınan kesitlerde yapılan histolojik incelemede stratum moleculare ve stratum granulosum tabakaları ile beyaz cevherin morfolojik açıdan normal görünümde olduğu izlendi. Bununla birlikte purkinje hücrelerinin histolojik açıdan hücrelerin görünümü ve yoğunluğunun normal olduğu tespit edildi (Resim 3.2).



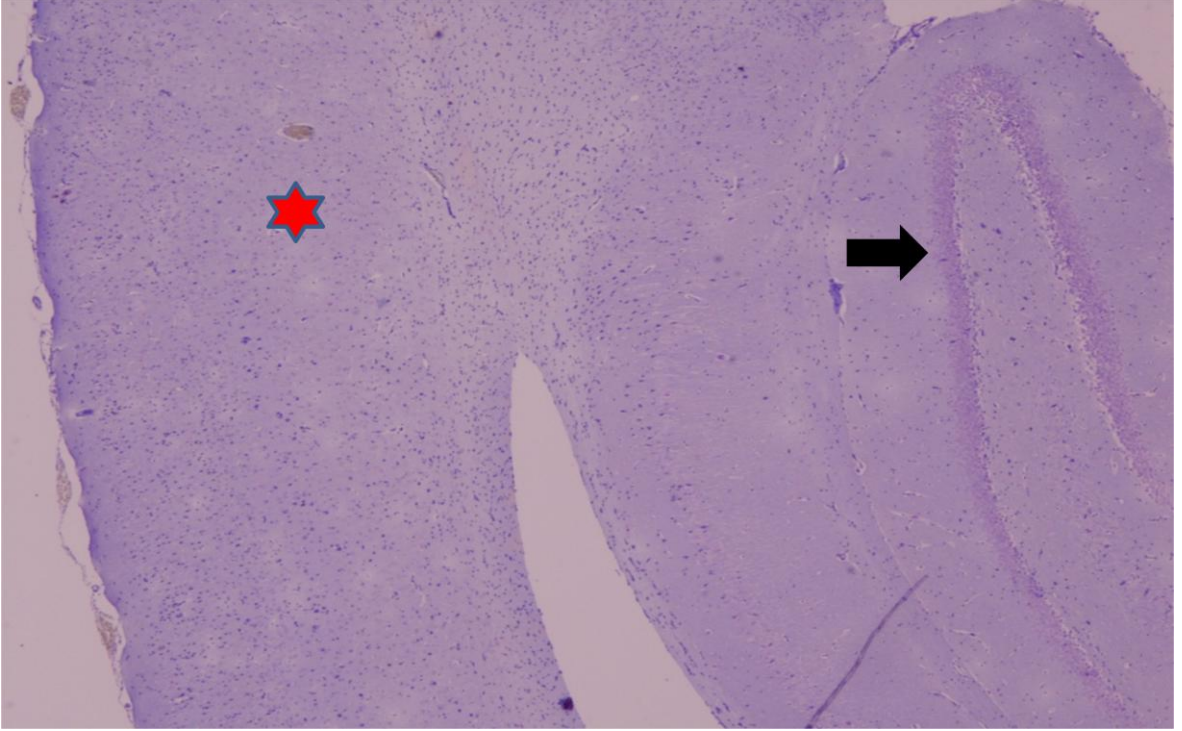
Resim 3.2. Kontrol grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü.

★ :moleküler tabaka, →:purkinje hücreleri, ★ :granüler tabaka
(X20, Cresyl Violete Acetate).



3.1.2. Kadmiyum Grubu

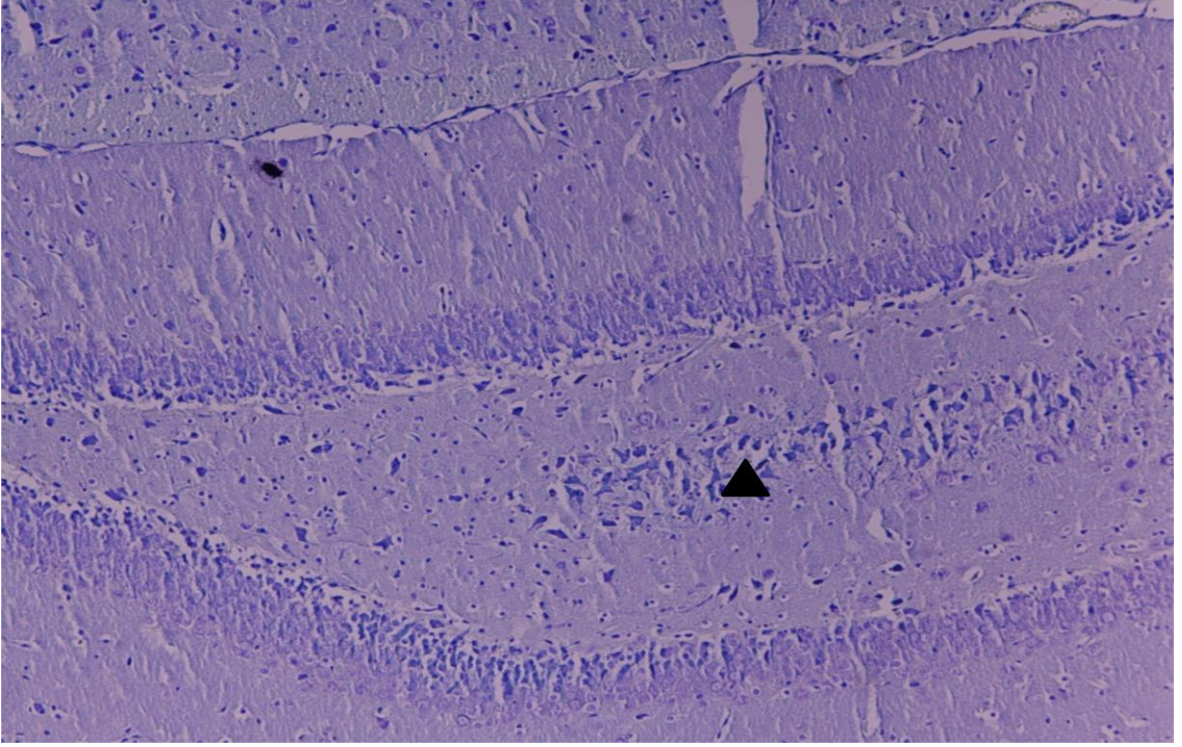
Cd grubunda yapılan değerlendirmede ratların serebral korteksinde kortikal bölgede yeralan lamina granularis externa ve lamina pyramidalis externa tabakalarındaki hücre sayısında belirgin azalma dikkati çekmekteydi. Diğer yandan hipokampal bölgede yer alan

nöronların histolojik yapılarının çok bozulmuş olduğu ve nöronlarda piknotik değişiklikler yanında genel perikaryon yapısının oldukça bozulmuş olduğu ve hücrelerin incelik uzamak suretiyle morfolojik değişiklikler gösterdiği gözlenmekteydi. Aynı şekilde nöron nükleuslarında hiperkromatik değişikliklere eşlik eden karyolitik ve/veya karyorektik değişiklikler de mevcuttu (Resim 3.3 ve 3.4).



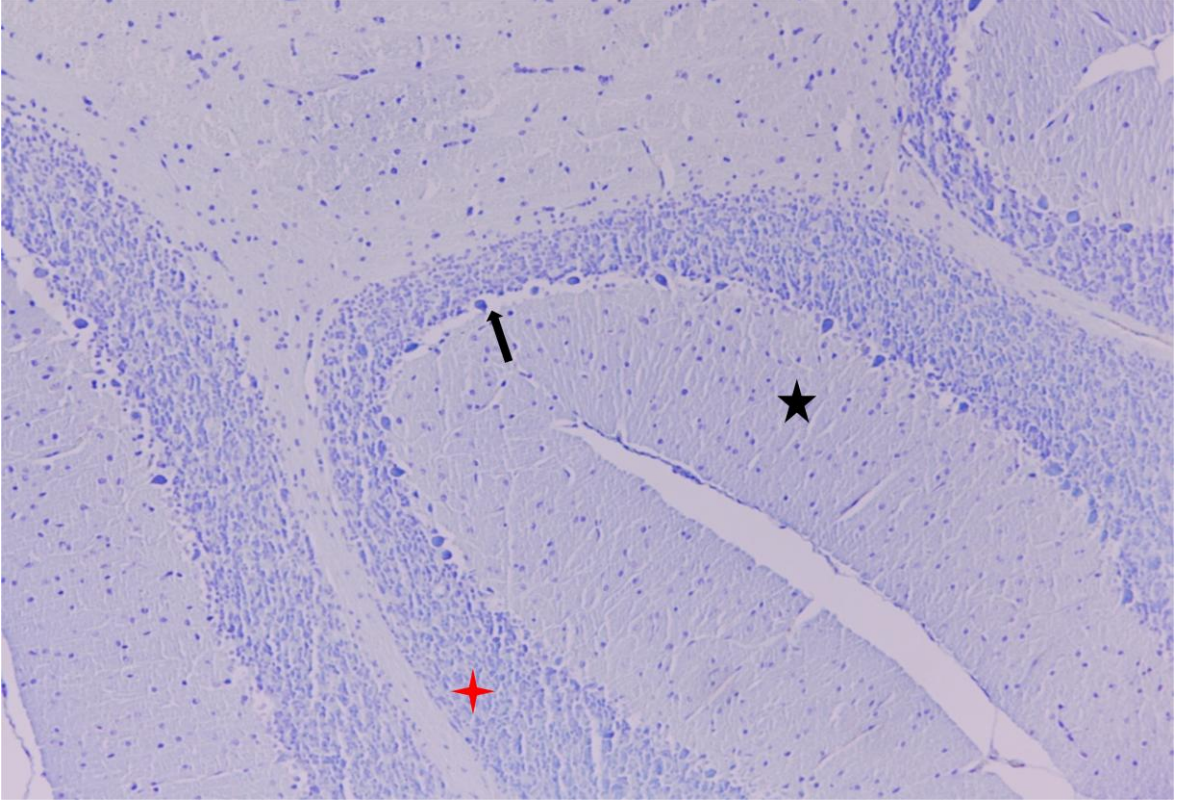
Resim 3.3. Kadmiyum grubuna ait serebral korteks ve hipokampus genel histolojik görünümü

 :serebral korteks,  : hipokampus (X4, Cresyl Violete Acetate).



Resim 3.4. Kadmiyum grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü
 ▲:hipokampal nöronlarda dejeneratif değişiklikler (X20, Cresyl Violete Acetate).

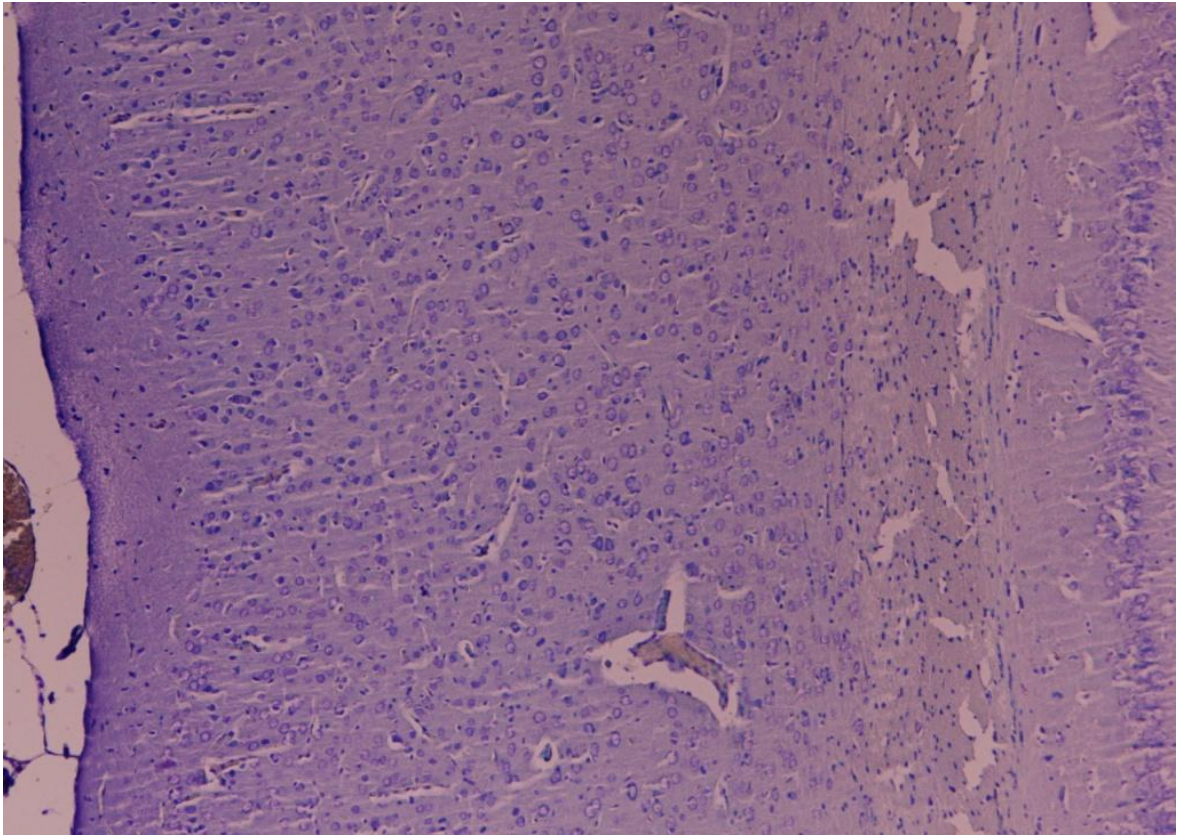
Bu grupta yeralan beyincik dokusundan alınan kesitlerde yapılan histolojik incelemede stratum moleculare ve stratum granulosum tabakalarıyla beyaz cevherde herhangi histopatolojik bir değişiklik olmadığı, bununla birlikte purkinje hücre sayısında azalma olduğu tespit edildi (Tablo 3.1 ve 3.2). Bu azalma deneyde kullanılan aktif maddelerin uygulandıkları gruplarda her ne kadar belirgin bir oranda geriye dönüş sağlasa da kadmiyum ile kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmedi ($p < 0.05$). Diğer yandan bu değerlerin kontrol grubunda yeralan ratların beyinciklerinden alınan örneklerden hesaplanan değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu tespit edildi ($p = 0.004$) (Resim 3.5).



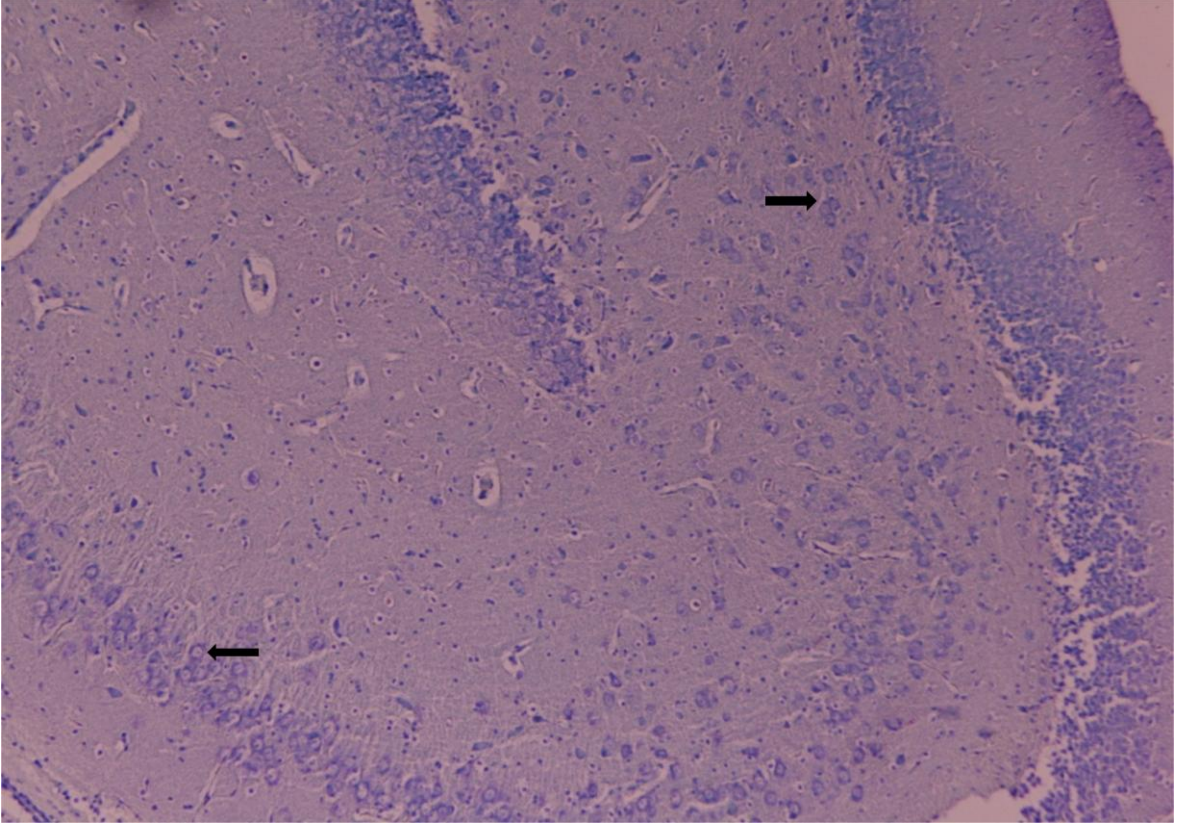
Resim 3.5. Kadmiyum grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü
★ :moleküler tabaka, →:purkinje hücresi, ★ :granüler tabaka
(X20, Cresyl Violete Acetate).

3.1.3. Kadmiyum + Melatonin Grubu

Bu grupta yer alan ratların beyin dokusunda kortikal bölgede nöron sayısının kadmiyum grubuna göre oldukça fazla sayıda olduğu ve kontrol grubuna yakın bir görünüm gösterdiği görüldü. Aynı şekilde hipokampusda CA1 ve CA3 bölgelerinde yer alan nöronların normal histolojik görünümde oldukları sayısal olarak da benzer yoğunlukta oldukları gözlemlendi (Resim 3.6 ve 3.7).

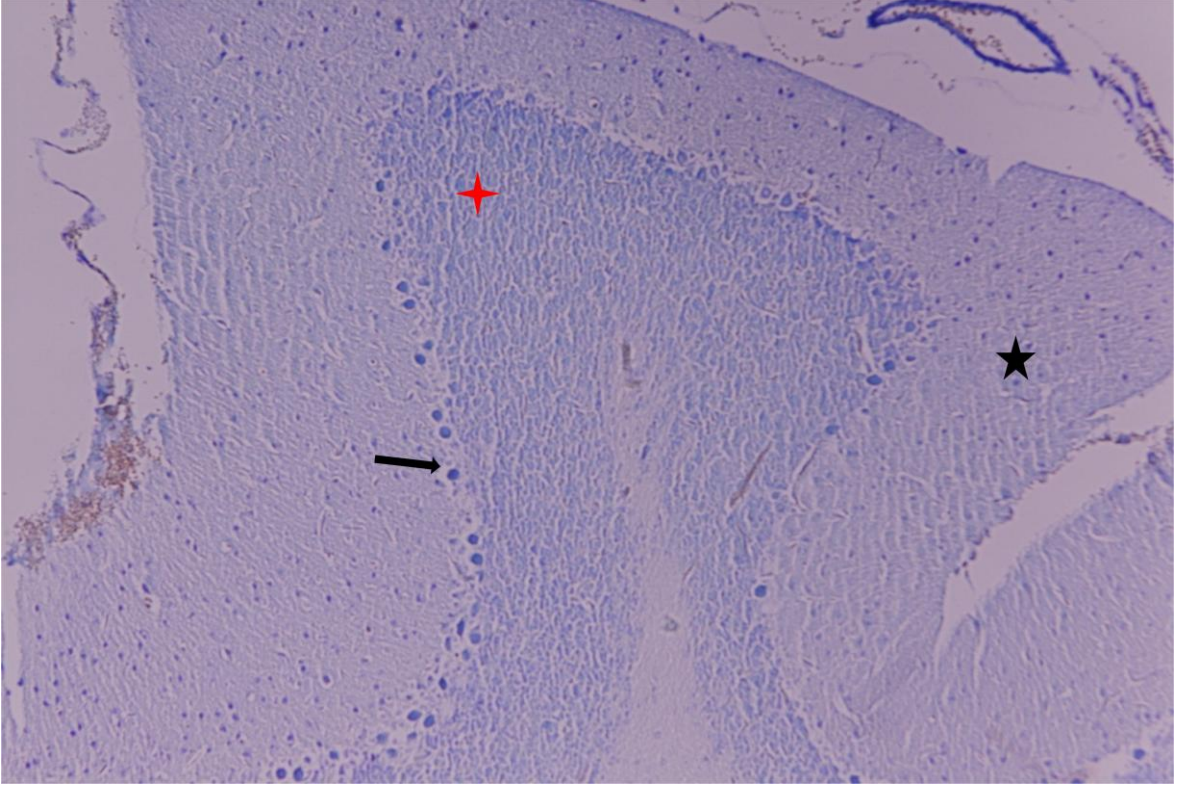


Resim 3.6. Kadmiyum + melatonin grubuna ait serebral korteks genel histolojik görünümü (X10, Cresyl Violete Acetate).



Resim 3.7. Kadmiyum + melatonin grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü
➔:normal görünümlü hipokampal nöronlar (X20, Cresyl Violete Acetate).

Bu grupta yer alan beyincik dokusundan alınan kesitlerde yapılan histolojik incelemede stratum moleculare ve stratum granulosum tabakalarıyla beyaz cevherde herhangi histopatolojik bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte purkinje hücre sayısında kadmiyum grubuna göre koruyucu bir etki göstererek hücrelerde meydana gelen hasarı azalttığı ancak bu koruyucu etkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi ($p=0.791$). Diğer yandan buradaki hücre sayısı ile kontrol grubunda yer alan ratların beyincik dokusundaki purkinje hücre sayıları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0.082$) (Resim 3.8).

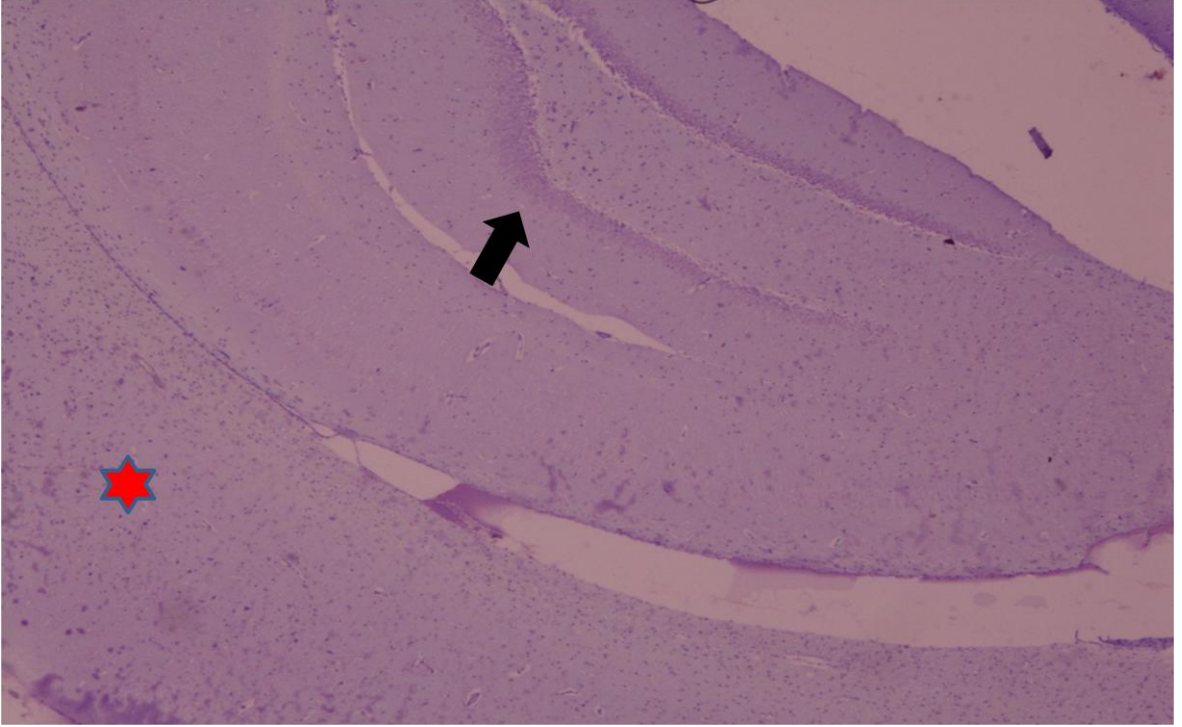




Resim 3.8. Kadmiyum + melatonin grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü

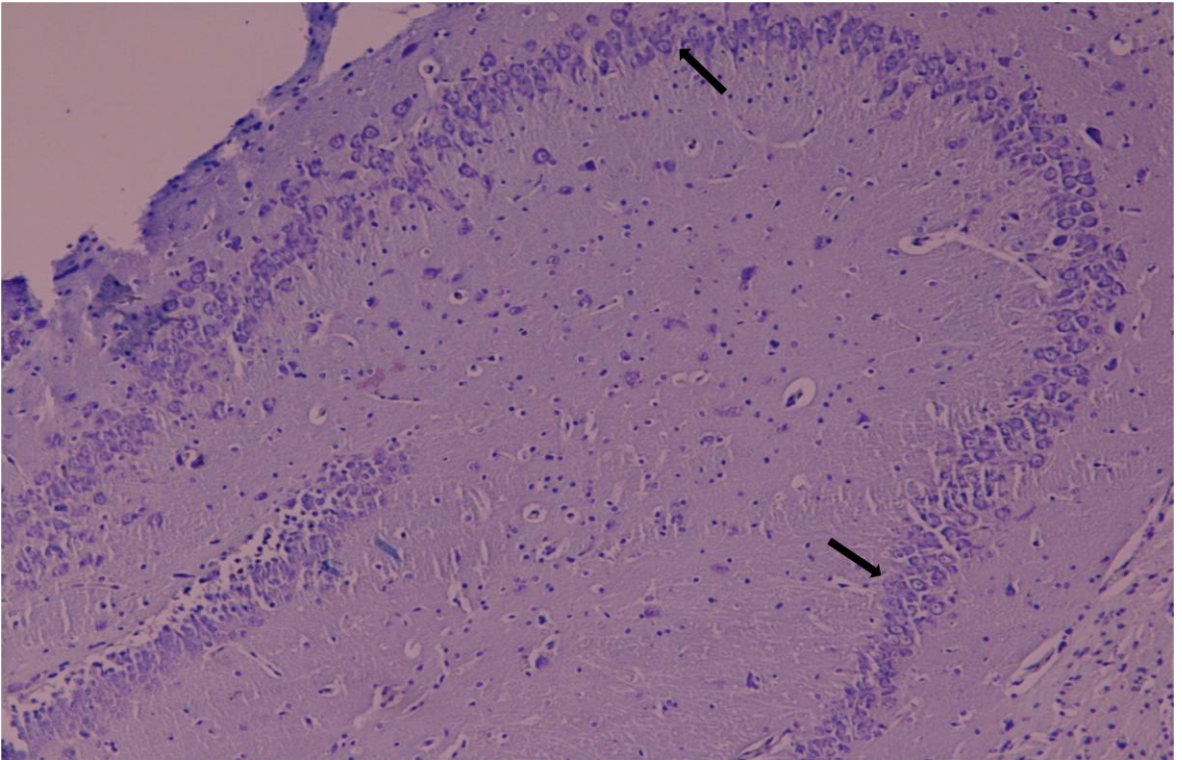
★ :moleküler tabaka, →:purkinje hücresi, ★ :granüler tabaka
(X20, Cresyl Violete Acetate).


3.1.4. Kadmiyum + Kuersetin Grubu

Bu grupta yapılan incelemede ise kadmiyum + melatonin grubuna benzer şekilde histolojik özellikler tespit edildi. Bu gruptaki ratların beyin dokularında nöron sayısının kadmiyum grubuna göre sayısal anlamda çok daha fazla olduğu ve hipokampal nöronların normal histolojik görünümde ve sayıda oldukları tespit edildi (Resim 3.9 ve 3.10).

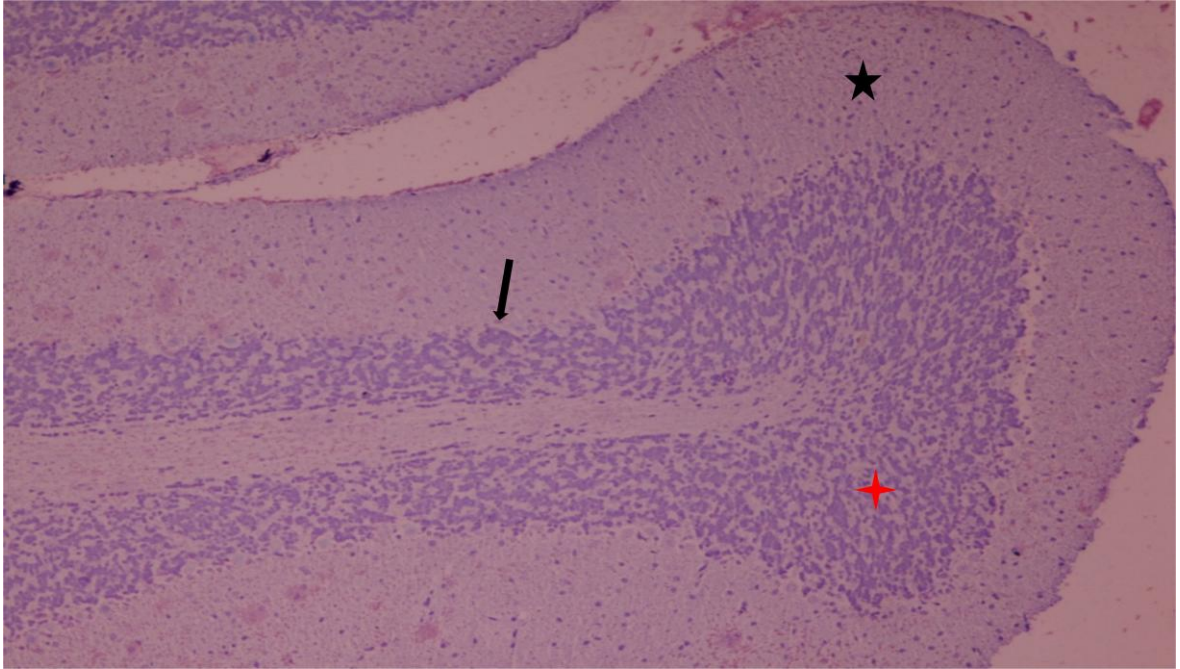


Resim 3.9. Kadmiyum + kuersetin grubuna ait serebral korteks ve hipokampus genel histolojik görünümü  :serebral korteks,  : hipokampus (X4, Cresyl Violete Acetate).



Resim 3.10. Kadmiyum + kuersetin grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü  : normal görünümlü hipokampal nöronlar (X20, Cresyl Violete Acetate).

Bu grupta yer alan beyincik dokusundan alınan kesitlerde yapılan histolojik incelemede stratum moleculare ve stratum granulosum tabakalarıyla beyaz cevherde herhangi histopatolojik bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte purkinje hücre sayısında kadmiyum grubuna göre meydana gelen hasara karşı koruyucu bir etki gösterdiği ancak purkinje hücre sayısı üzerinde bu koruyucu etkinin oldukça az olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi ($p=0.999$). Diğer yandan buradaki hücre sayısı ile kontrol grubunda yer alan ratların beyincik dokusundaki purkinje hücre sayıları arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p=0.009$) (Resim 3.11).

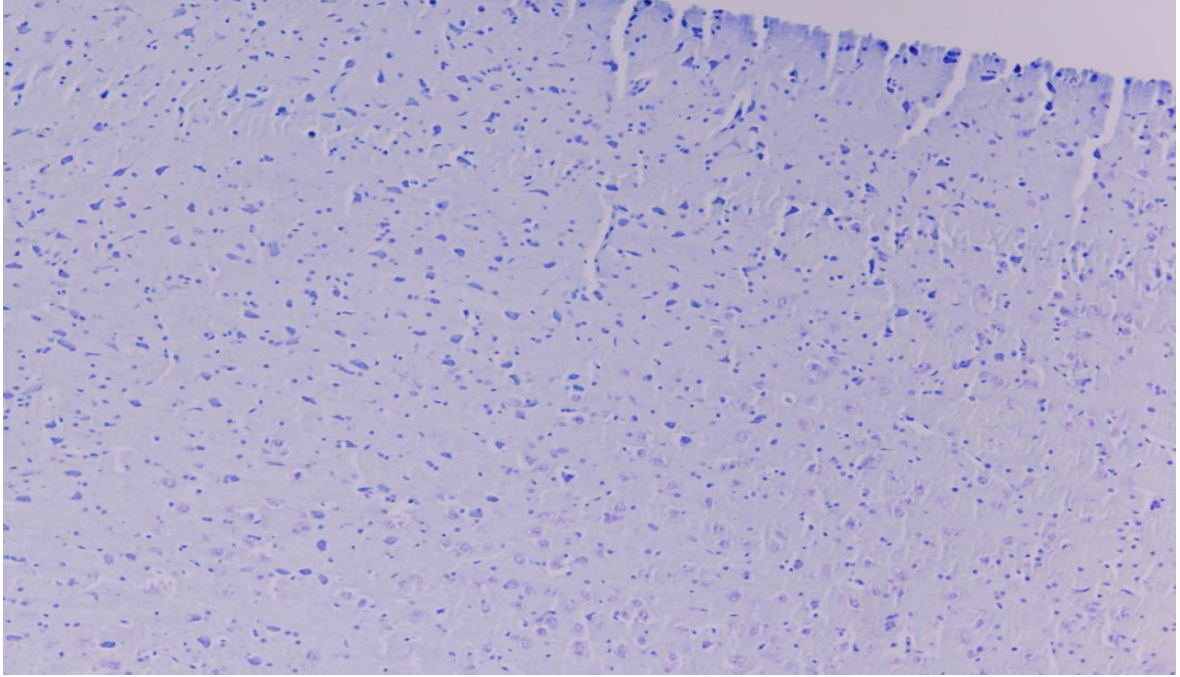


Resim 3.11. Kadmiyum + kuersetin grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü

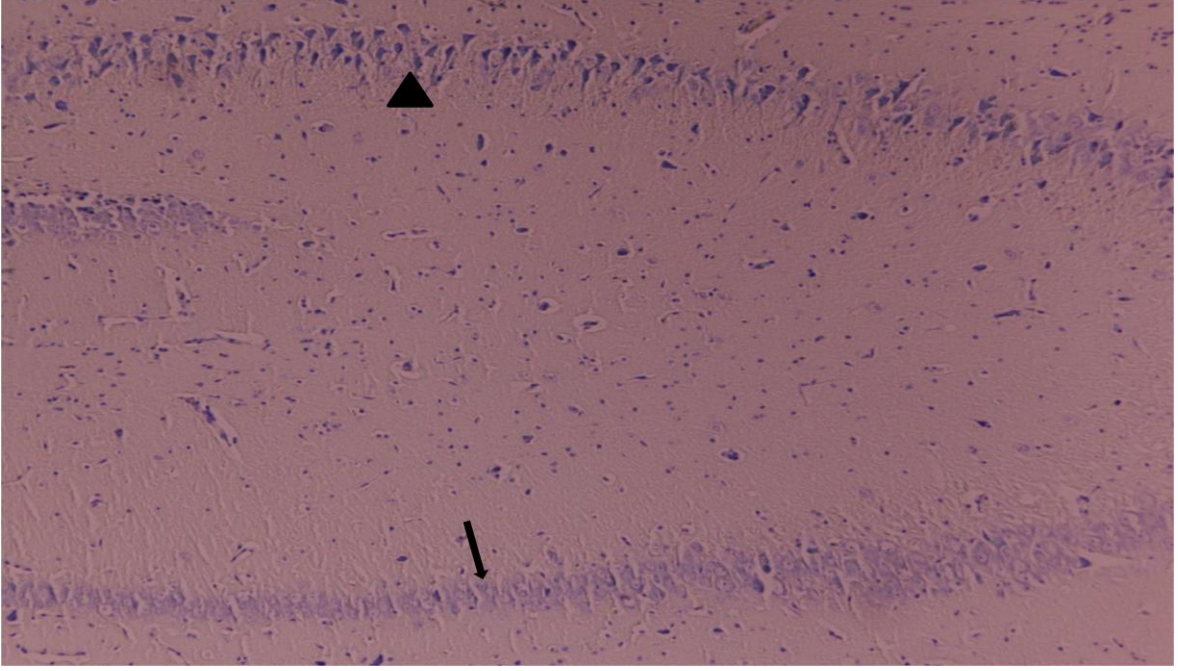
★ :moleküler tabaka, ──▶:purkinje hücresi, ★ :granüler tabaka
(X10, Cresyl Violete Acetate).

3.1.5. Kadmiyum + Balık n-3 Yağ Asiti Grubu

Bu grubun histolojik incelemesinde hipokampal nöronların sayısında belirgin bir azalma olmasının yanısıra kalan hücrelerin morfolojilerinin oldukça bozulmuş olduğu ve çok sayıda nöronun ve çekirdeğinin şeklinin uzayıp büzüşmek suretiyle (piknotik değişiklikler) değiştiği ve bu hücrelerde karyolizis ve bazılarında karyoreksis olduğu gözlemlendi. Bu bölgede yer alan bazı hücrelerin muhtemelen apoptotik hücre ölümüne bağlı olarak kaybolduğu ve yerlerinde boşluklar kaldığı görüldü. Bu görüntüler itibarıyla hipokampal bölgenin histolojik görünümü kadmiyum grubundaki hipokampal bölgenin histolojik görünümüne oldukça benzemektedir. Bununla birlikte ilginç olarak kortikal bölgede yer alan histolojik tabakalanmanın içinde yer alan hücrelerin sayısının kadmiyum grubuna göre oldukça fazla ve kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu gözlemlendi (Resim 3.12 ve 3.13).

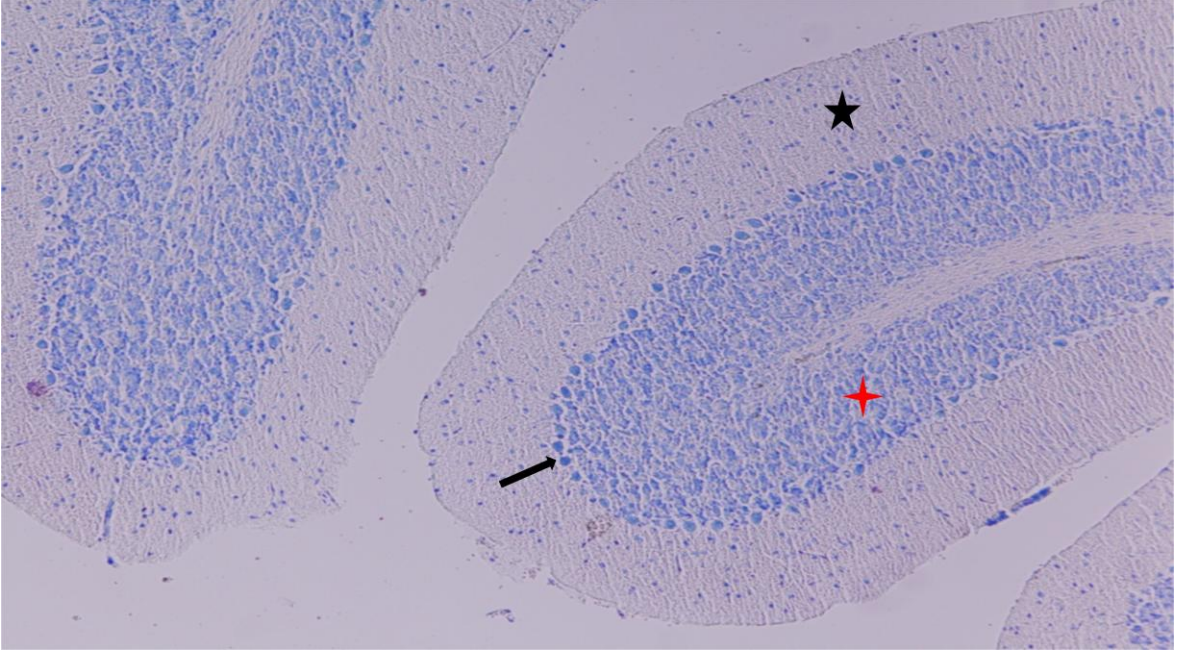


Resim 3.12. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubuna ait serebral korteks genel histolojik görünümü (X10, Cresyl Violet Acetate).



Resim 3.13. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubu ait hipokampus genel histolojik görünümü
 ──→:normal görünümlü hipokampal nöronlar, ▲: hipokampal nöronlarda dejeneratif değişiklikler (X20, Cresyl Violete Acetate).

Beyin dokusunda görülen değişikliklerin aksine bu grupta yer alan beyincik dokusundan alınan kesitlerde yapılan histolojik incelemede stratum moleculare ve stratum granulosum tabakalarıyla beyaz cevherde herhangi histopatolojik bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte purkinje hücre sayısı üzerinde kadmiyum grubuna göre koruyucu bir etki göstererek hücrelerde meydana gelen hasarı azalttığı ancak bu koruyucu etkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi ($p=0.628$). Diğer yandan buradaki hücre sayısı ile kontrol grubunda yer alan ratların beyincik dokusundaki purkinje hücre sayıları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0.284$) (Resim 3.14).

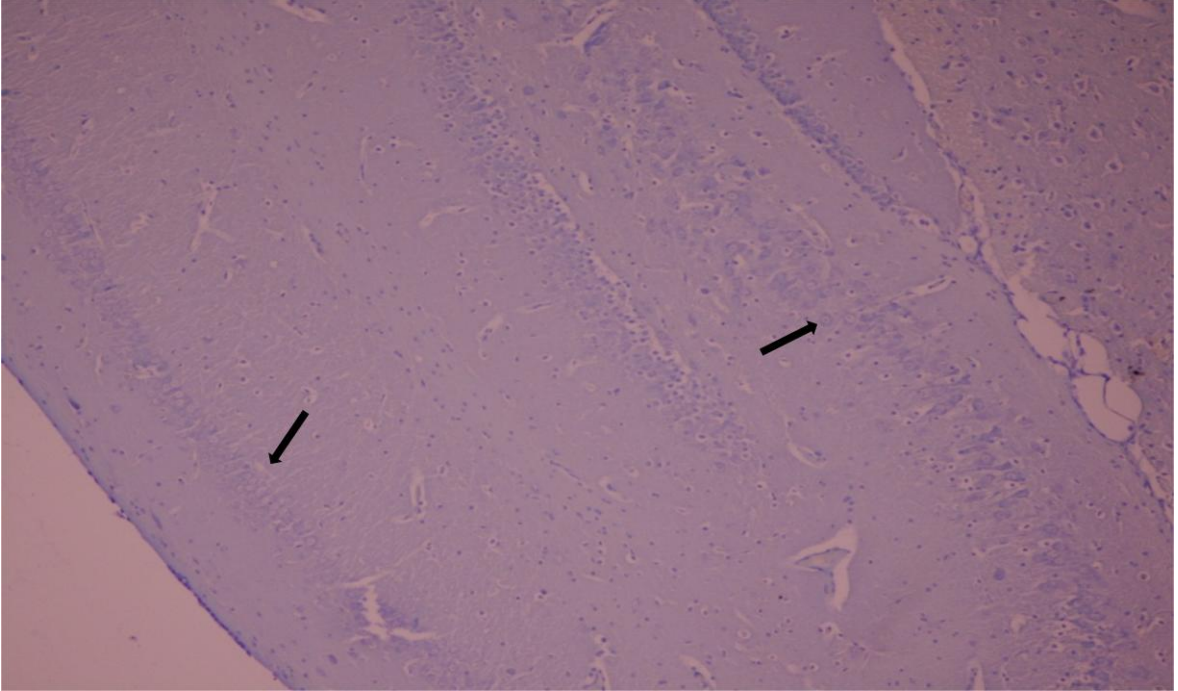


Resim 3.14. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü

★ :moleküler tabaka, →:purkinje hücresi, ★ :granüler tabaka
(X20, Cresyl Violete Acetate).

3.1.6. Kadmiyum + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asiti Grubu

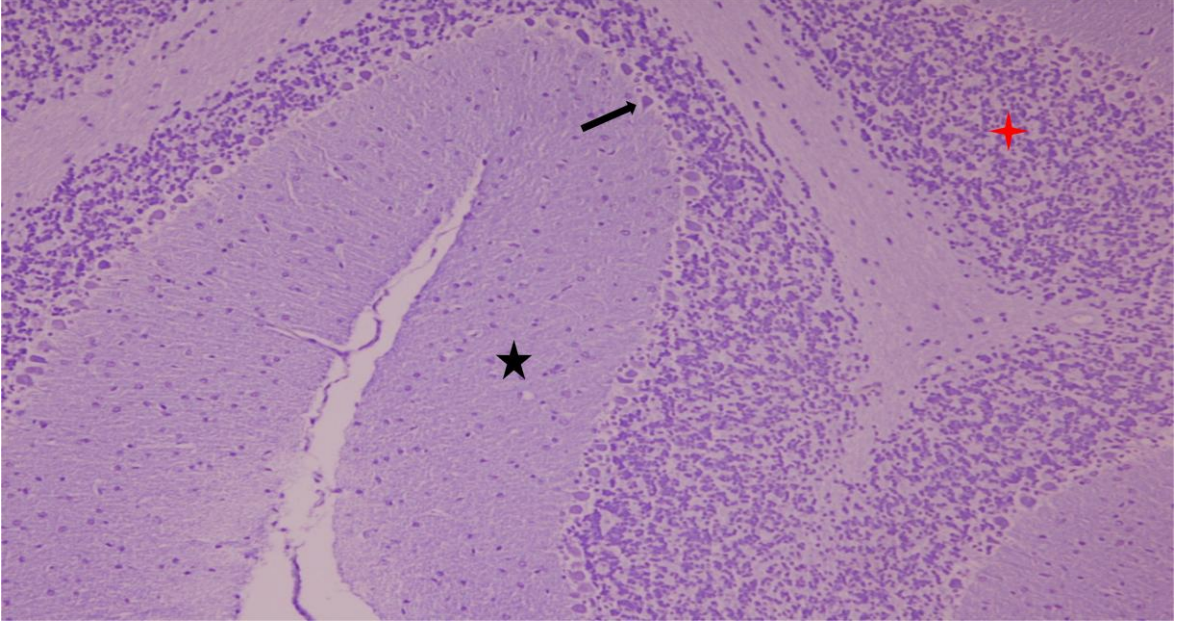
Bu grubun histolojik incelemesinde, hipokampal bölgede nöronların normal yapısal özellikler gösterdiği ve kontrol grubuna oldukça benzer histolojik özellikler taşıdığı gözlemlendi. Diğer yandan kortikal bölgede yer alan histolojik tabakalanmada da genel histolojik yapılanmaya uygun özellikler tespit edildi. Sadece granüler hücre tabakasına ait nöronların oldukça az olduğu gözlemlendi. Bu özellik beyin dokusunun histolojik tabakalanmasında lokal bazı değişiklikler olabileceği gözönüne alınarak doku hasarı olarak kabul edilmedi. Çünkü diğer tüm alanlarda yer alan nöronlar oldukça sağlıklı görünüm arz etmekteydi (Resim 3.15).



Resim 3.15. Kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti grubuna ait hipokampus genel histolojik görünümü **→**:normal görünümlü hipokampal nöronlar (X4, Cresyl Violete Acetate).

Bu grupta yer alan beyincik dokusundan alınan kesitlerde yapılan histolojik incelemede stratum moleculare ve stratum granulosum tabakalarıyla beyaz cevherde herhangi bir histopatolojik değişiklik olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte purkinje hücre sayısında kadmiyum grubuna göre koruyucu bir etki göstererek hücrelerde meydana gelen hasarı azalttığı ancak hasarlı hücre sayısındaki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

olmadığı tespit edildi ($p=0.803$). Diğer yandan buradaki hücre sayısı ile kontrol grubunda yer alan ratların beyincik dokusundaki purkinje hücre sayıları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0.107$) (Resim 3.16).



Resim 3.16. Kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti grubuna ait serebellum genel histolojik görünümü ★ :moleküler tabaka, →:purkinje hücresi, ★ :granüler tabaka (X20, Cresyl Violete Acetate).

Tablo 3.1. Gruplara ait purkinje hücre sayıları. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Purkinje hücre sayısı
I	16,166 \pm 4,445
II	9,142 \pm 1,463
III	11,285 \pm 1,603
IV	9,714 \pm 1,976
V	12,000 \pm 4,847
VI	11,333 \pm 3,669

Gruplar	I-II	I-III	I-IV	I-V	I-VI	II-III	II-IV	II-V	II-VI	III-IV	III-V	III-VI	IV-V	IV-VI	V-VI
P değerleri	0,004	AD	0,009	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

Tablo 3.2. Purkinje hücre sayılarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.
AD: Anlamlı değil ($p>0,05$)

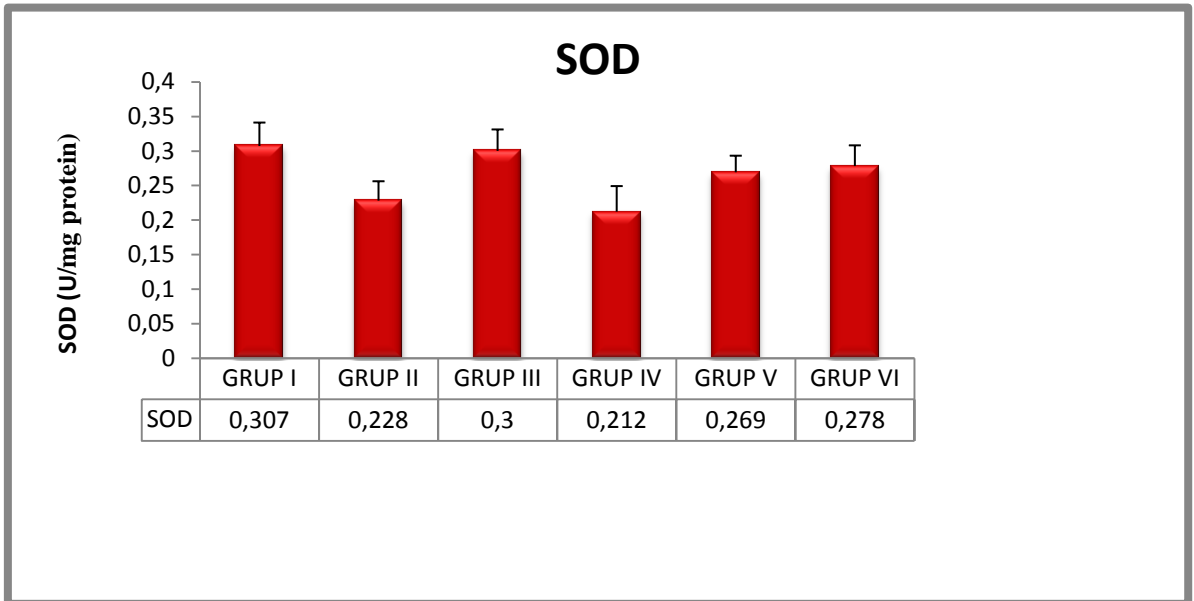
3.2. Biyokimyasal Bulgular

Bu çalışmada, antioksidan savunma sisteminin enzimlerinden olan SOD ve GSH-Px aktiviteleri spektrofotometrik olarak belirlendi. Bunun yanı sıra, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ve oksidatif hasarın ortaya konulmasında önemli bir parametre olarak kullanılan MDA düzeyleri de yine aynı yöntemle ölçüldü.

3.2.1. SOD Aktiviteleri

Beyin dokusuna ait grupların SOD değerleri Tablo 3.3'te, dağılımları Grafik 3.1'de gösterilmiştir.

Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, beyin dokusuna ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu tespit edildi. Ayrıca kadmiyum + kuersetin verilen grupla kontrol grubuna ait değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma tespit edilirken, kadmiyum + melatonin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarının SOD aktivitelerinin kadmiyum verilen grubun SOD aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0,05$).

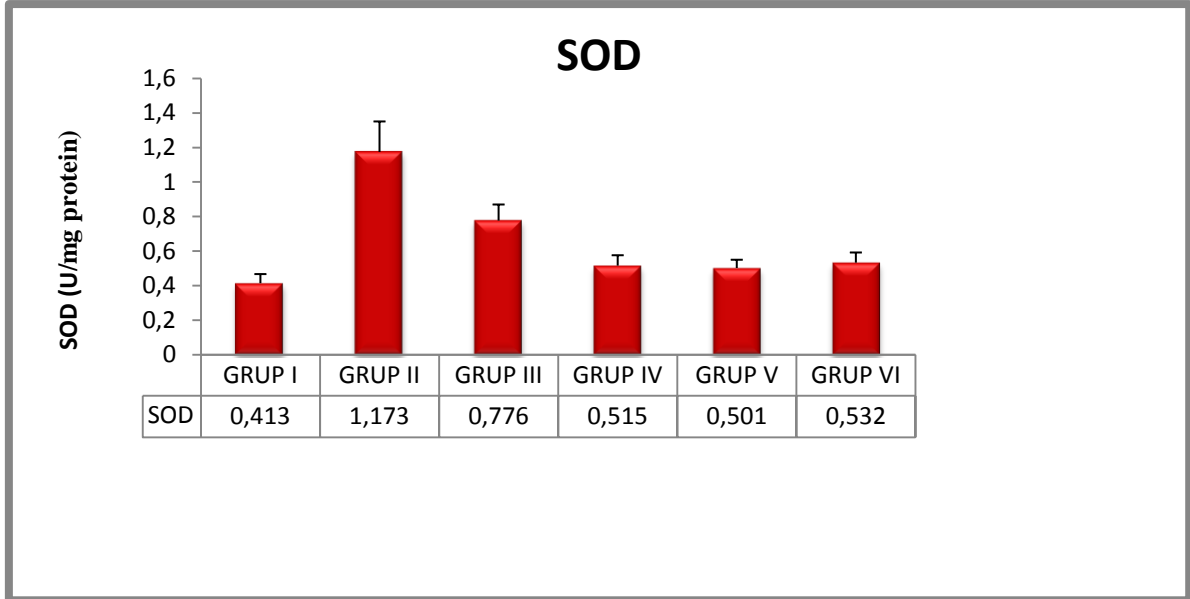


Grafik 3.1. Beyin dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.

Hipokampus dokusuna ait grupların SOD değerleri Tablo 3.3'te, dağılımları Grafik 3.2'de gösterilmiştir.

Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, hipokampus dokusuna ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin, kadmiyum + balık n-

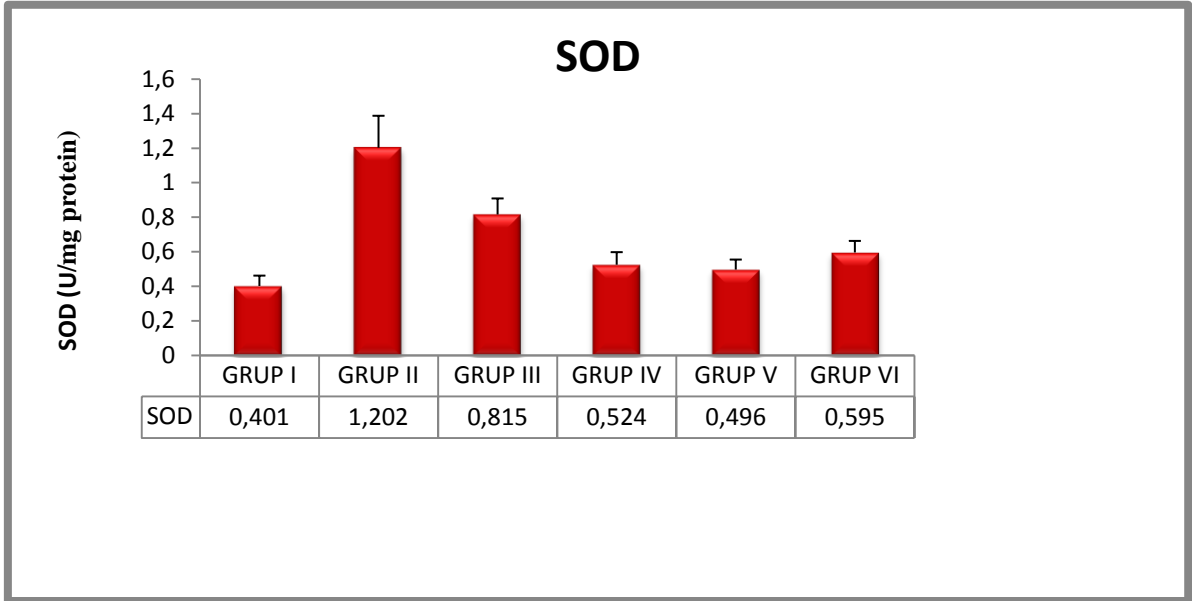
3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarının SOD aktivitelerinin kadmiyum verilen grubun SOD aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken; kadmiyum + melatonin grubuna ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



Grafik 3.2. Hipokampus dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.

Prefrontal korteks dokusuna ait grupların SOD değerleri Tablo 3.3'te, dağılımları Grafik 3.3'te gösterilmiştir.

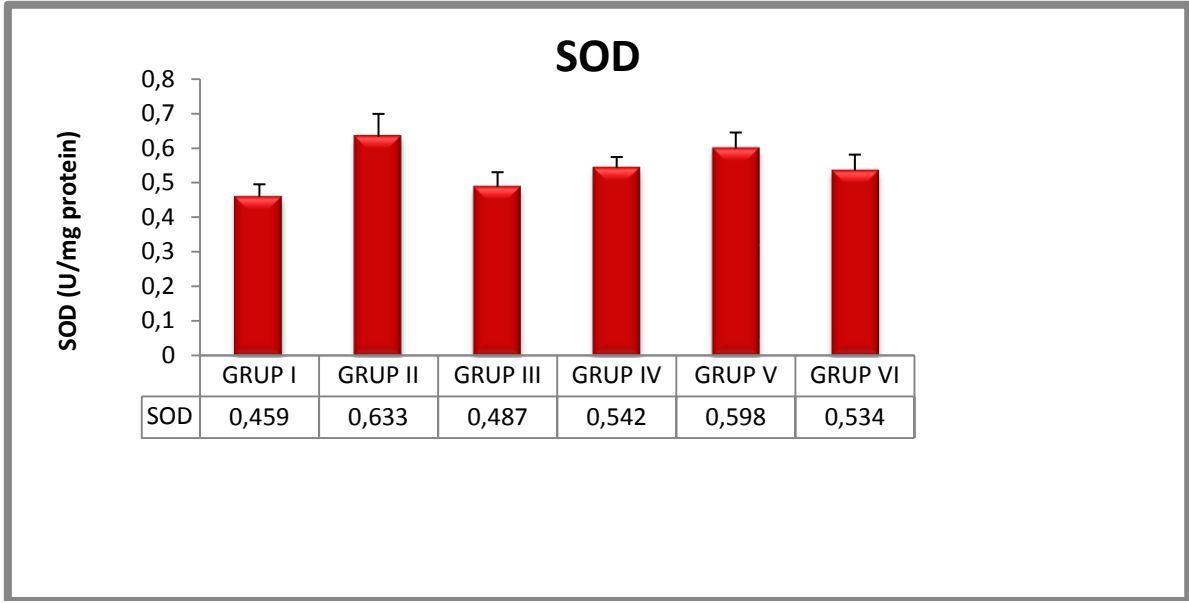
Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, prefrontal korteks dokusuna ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarının SOD aktivitelerinin kadmiyum verilen grubun SOD aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken; kadmiyum + melatonin ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



Grafik 3.3. Prefrontal korteks dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.

Beyincik dokusuna ait grupların SOD değerleri Tablo 3.3'te, dağılımları Grafik 3.4'te gösterilmiştir.

Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, beyincik dokusuna ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarının SOD aktivitelerinin kadmiyum verilen grubun SOD aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği; kadmiyum + kuersetin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).



Grafik 3.4. Beyincik dokusuna ait grupların SOD aktivite düzeyleri.

Tablo 3.3. Dokulara ait SOD değerleri. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

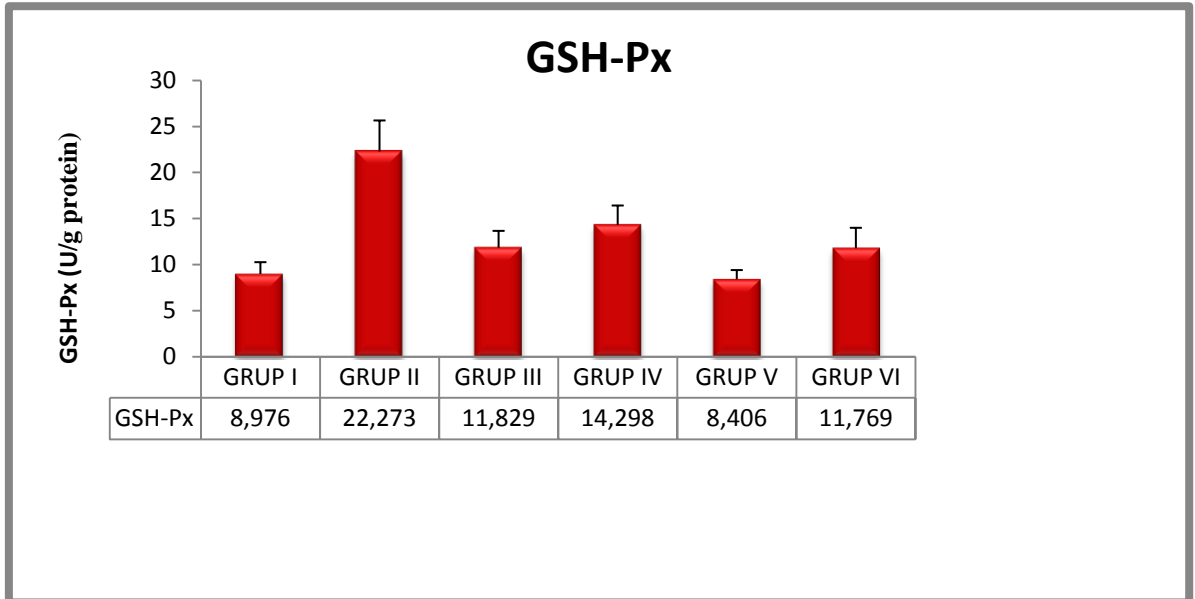
SOD	Beyin	Hipokampus	Prefrontal korteks	Beyincik
I	0,307 \pm 0,034 ^a	0,413 \pm 0,053 ^a	0,401 \pm 0,060 ^a	0,459 \pm 0,036 ^a
II	0,228 \pm 0,028 ^{bc}	1,173 \pm 0,177 ^b	1,202 \pm 0,185 ^d	0,633 \pm 0,066 ^d
III	0,300 \pm 0,031 ^a	0,776 \pm 0,093 ^c	0,815 \pm 0,093 ^c	0,487 \pm 0,043 ^{ab}
IV	0,212 \pm 0,037 ^c	0,515 \pm 0,060 ^a	0,524 \pm 0,073 ^{ab}	0,542 \pm 0,032 ^{bc}
V	0,269 \pm 0,024 ^{ab}	0,501 \pm 0,048 ^a	0,496 \pm 0,058 ^{ab}	0,598 \pm 0,047 ^{cd}
VI	0,278 \pm 0,030 ^a	0,532 \pm 0,059 ^a	0,595 \pm 0,067 ^b	0,534 \pm 0,047 ^{bc}

*SOD değerleri açısından farklılık gösteren gruplar farklı üst indis kullanılarak gösterilmiştir ($p < 0,05$).

3.2.2. GSH-Px Aktiviteleri

Beyin dokusuna ait grupların GSH-Px değerleri Tablo 3.4’de, dağılımları Grafik 3.5’de gösterilmiştir.

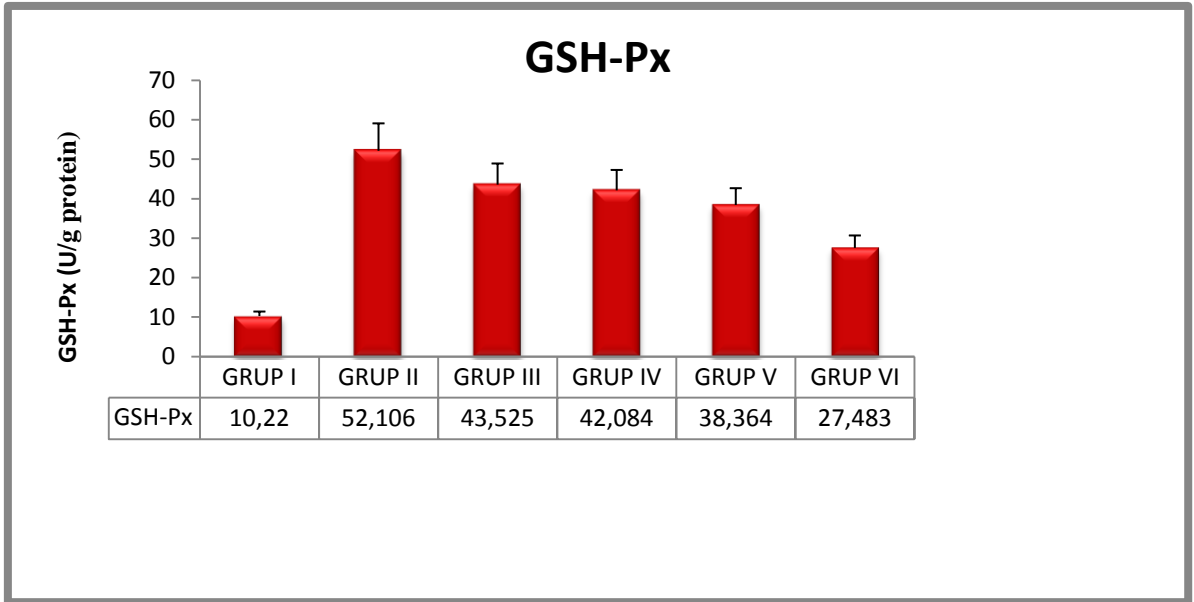
Kadmiyum verilen grubun GSH-Px aktivitelerinin kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edildi. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarının GSH-Px aktivitelerinin kadmiyum grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu, kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edildi. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubuna ait GSH-Px aktiviteleri hem kontrol grubuna hem de kadmiyum verilen gruba ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlendi ($p < 0,05$).



Grafik 3.5. Beyin dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.

Hipokampus dokusuna ait grupların GSH-Px değerleri Tablo 3.4’de, dağılımları Grafik 3.6’da gösterilmiştir.

Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, hipokampus dokusuna ait GSH-Px aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlendi. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait GSH-Px aktivitelerinin kadmiyum grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenirken, kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

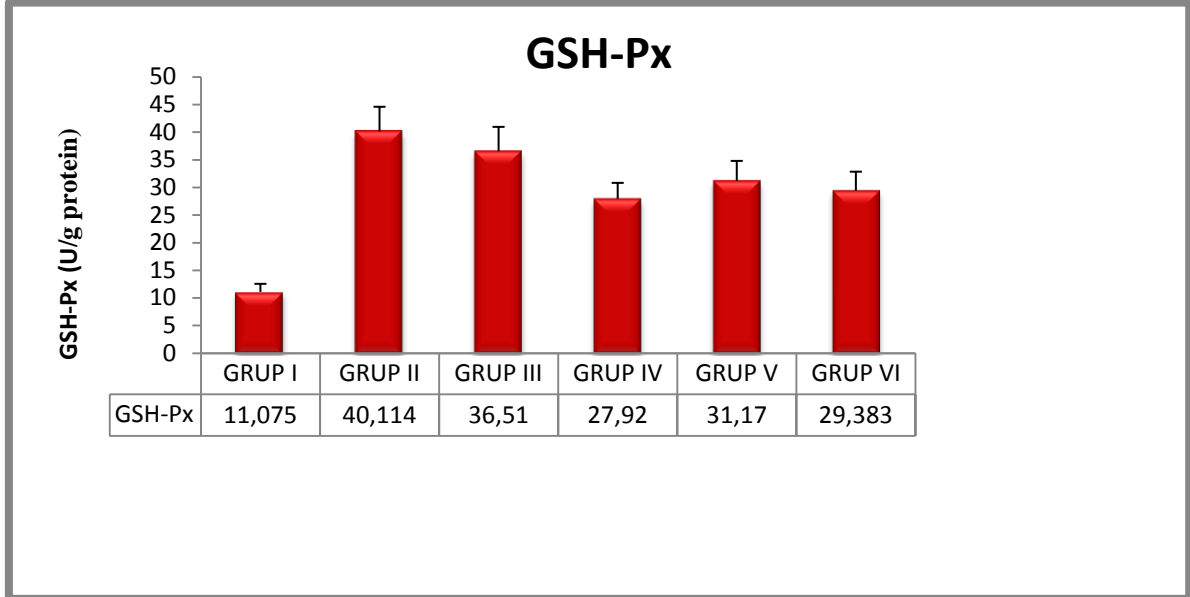


Grafik 3.6. Hipokampus dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.

Prefrontal korteks dokusuna ait grupların GSH-Px değerleri Tablo 3.4’de, dağılımları Grafik 3.7’de gösterilmiştir.

Kadmiyum verilen grubun GSH-Px aktivitelerinin kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edildi. Kadmiyum + melatonin grubuna ait GSH-Px aktivitesinin kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği bulundu. Kadmiyum + kuersetin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait GSH-Px aktivitelerinin kadmiyum grubuna ait değerler ile

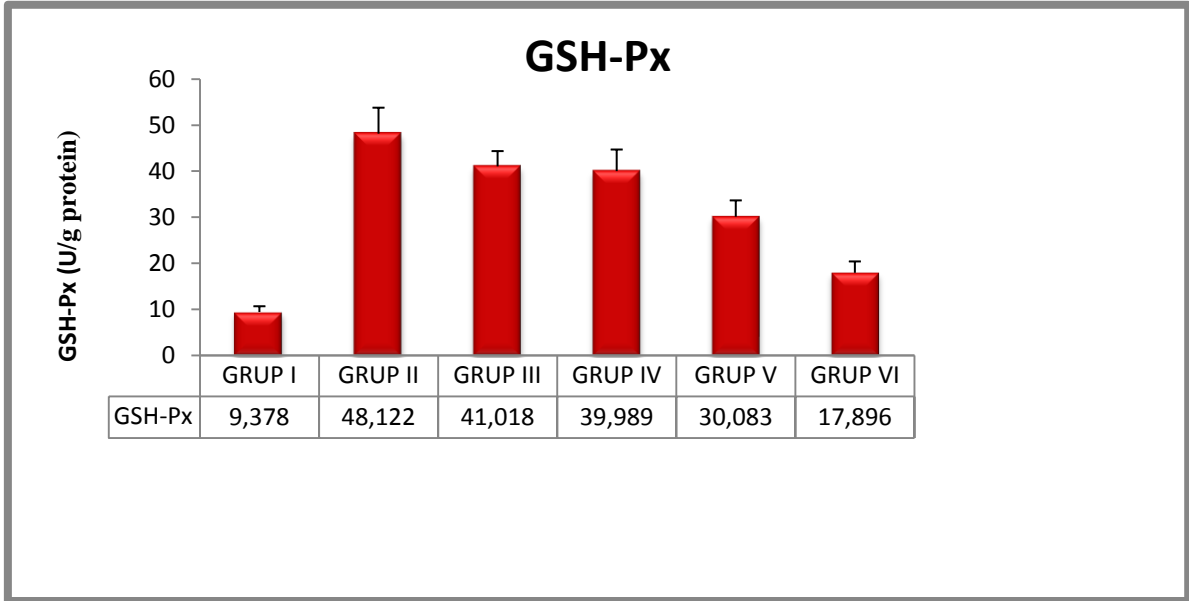
karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği, kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



Grafik 3.7. Prefrontal korteks dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.

Beyincik dokusuna ait grupların GSH-Px değerleri Tablo 3.4’de, dağılımları Grafik 3.8’de gösterilmiştir.

Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, beyincik dokusuna ait GSH-Px aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlemlendi. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait GSH-Px aktivitelerinin kadmiyum grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gözlenirken, kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



Grafik 3.8. Beyincik dokusuna ait grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.

Tablo 3.4. Dokulara ait GSH-Px değerleri. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

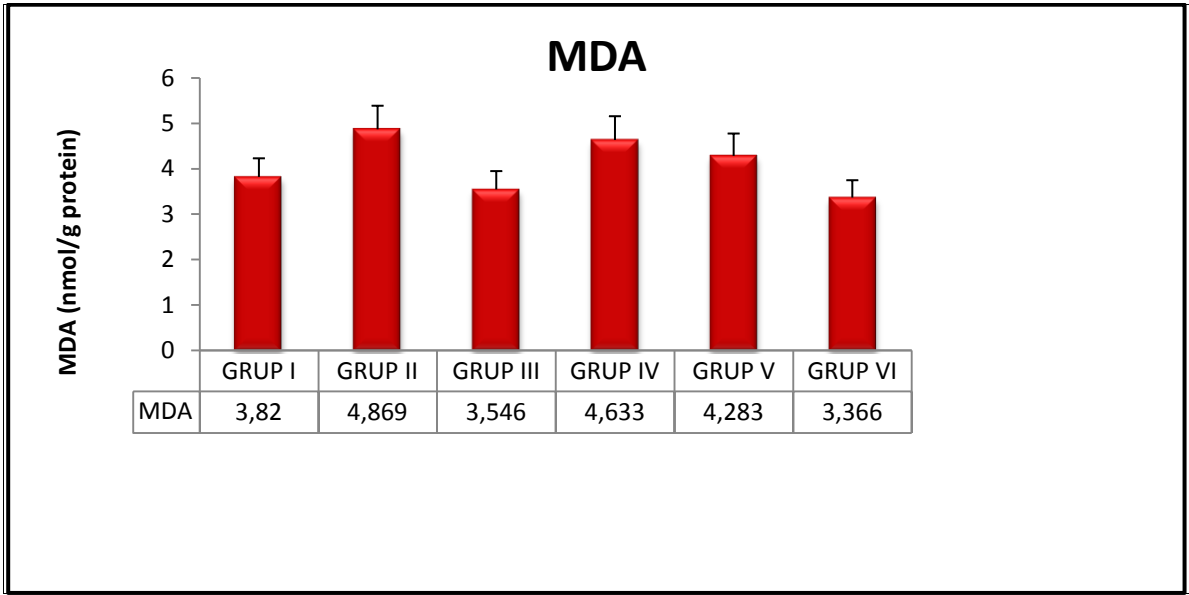
GSH-Px	Beyin	Hipokampus	Prefrontal korteks	Beyincik
I	8,976 \pm 1,287 ^{ab}	10,220 \pm 1,141 ^a	11,075 \pm 1,460 ^a	9,378 \pm 1,258 ^a
II	22,273 \pm 3,381 ^d	52,106 \pm 6,947 ^b	40,114 \pm 4,467 ^c	48,122 \pm 5,647 ^b
III	11,829 \pm 1,832 ^{bc}	43,525 \pm 5,361 ^c	36,510 \pm 4,440 ^c	41,018 \pm 3,320 ^c
IV	14,298 \pm 2,117 ^c	42,084 \pm 5,162 ^c	27,920 \pm 2,893 ^b	39,989 \pm 4,692 ^c
V	8,406 \pm 0,999 ^a	38,364 \pm 4,261 ^c	31,170 \pm 3,618 ^b	30,083 \pm 3,545 ^d
VI	11,769 \pm 2,226 ^{bc}	27,483 \pm 3,161 ^d	29,383 \pm 3,454 ^b	17,896 \pm 2,474 ^e

*GSH-Px değerleri açısından farklılık gösteren gruplar farklı üst indis kullanılarak gösterilmiştir ($p < 0,05$).

3.2.3. MDA Düzeyleri

Beyin dokusuna ait grupların MDA değerleri Tablo 3.5’de, dağılımları Grafik 3.9’da gösterilmiştir.

Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, beyin dokusuna ait MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. Kadmiyum + melatonin ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait MDA düzeyleri kadmiyum grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gösterirken, kadmiyum + kuersetin ve kadmiyum + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p < 0,05$).

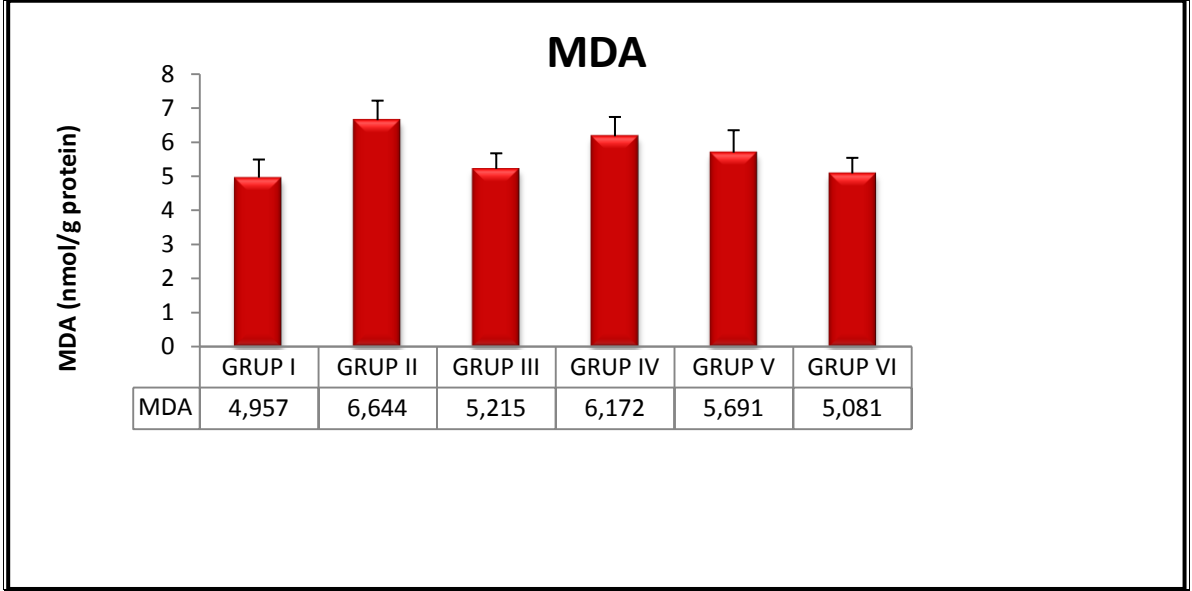


Grafik 3.9. Beyin dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.

Hipokampus dokusuna ait grupların MDA değerleri Tablo 3.5’de, dağılımları Grafik 3.10’da gösterilmiştir.

Kadmiyum verilen grubun MDA düzeylerinin kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edildi. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait MDA düzeyleri kadmiyum grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gösterirken, kadmiyum +

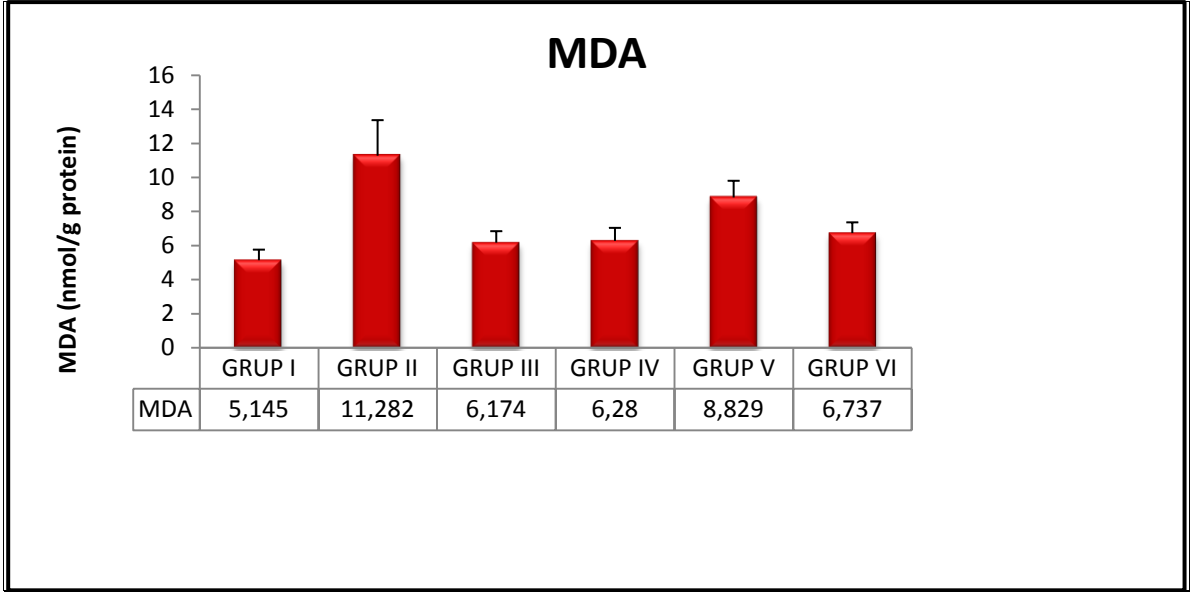
kuersetin grubuna ait MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0,05$).



Grafik 3.10. Hipokampus dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.

Prefrontal korteks dokusuna ait grupların MDA değerleri Tablo 3.5’de, dağılımları Grafik 3.11’de gösterilmiştir.

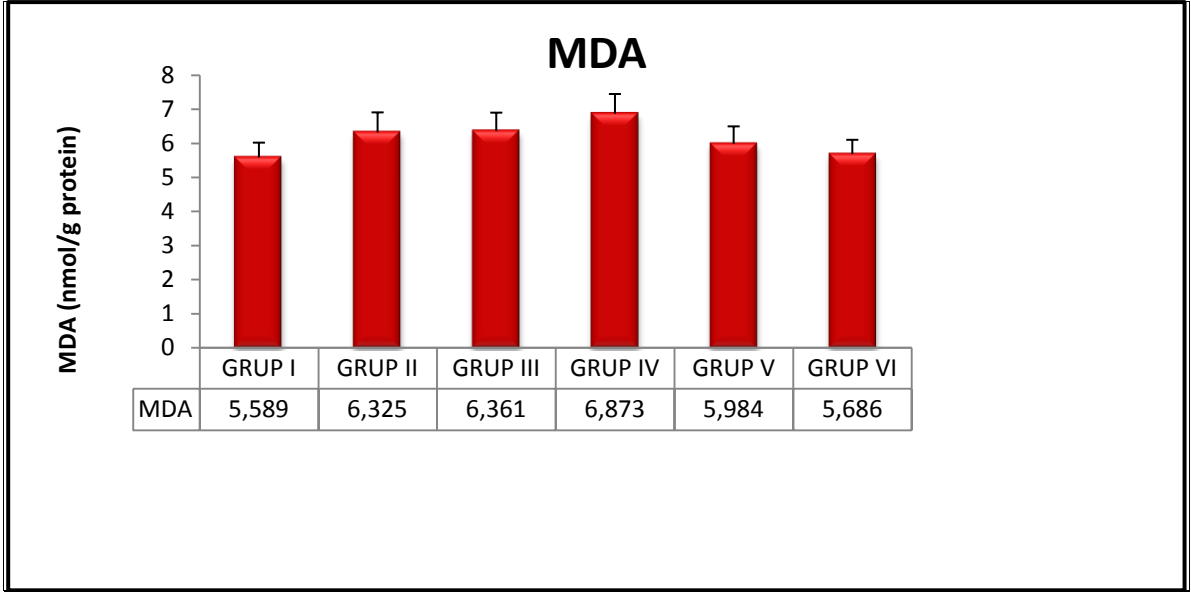
Kadmiyuma maruz kalan ratlarda, prefrontal korteks dokusuna ait MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. Kadmiyum + melatonin, kadmiyum + kuersetin ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait MDA düzeyleri kadmiyum grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gösterirken, kadmiyum + balık n-3 yağ asiti grubuna ait MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0,05$).



Grafik 3.11. Prefrontal korteks dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.

Beyincik dokusuna ait grupların MDA değerleri Tablo 3.5’de, dağılımları Grafik 3.12’de gösterilmiştir.

Kadmiyum verilen grubun MDA düzeylerinin kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edildi. Kadmiyum + balık n-3 yağ asiti ve kadmiyum + kuersetin + balık n-3 yağ asiti gruplarına ait MDA düzeyleri kadmiyum grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gösterirken, kadmiyum + melatonin ve kadmiyum + kuersetin gruplarına ait MDA düzeyleri hem kontrol grubuna hem de kadmiyum grubuna göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p < 0,05$).



Grafik 3.12. Beyincik dokusuna ait grupların MDA düzeyleri.

Tablo 3.5. Dokulara ait MDA değerleri. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

MDA	Beyin	Hipokampus	Prefrontal korteks	Beyincik
I	3,820 \pm 0,410 ^{ab}	4,957 \pm 0,532 ^a	5,145 \pm 0,621 ^a	5,589 \pm 0,435 ^a
II	4,869 \pm 0,519 ^c	6,644 \pm 0,573 ^c	11,282 \pm 2,087 ^d	6,325 \pm 0,587 ^{ab}
III	3,546 \pm 0,403 ^a	5,215 \pm 0,456 ^a	6,174 \pm 0,675 ^{ab}	6,361 \pm 0,543 ^{bc}
IV	4,633 \pm 0,524 ^c	6,172 \pm 0,566 ^{bc}	6,280 \pm 0,764 ^{ab}	6,873 \pm 0,579 ^c
V	4,283 \pm 0,493 ^{bc}	5,691 \pm 0,658 ^{ab}	8,828 \pm 0,980 ^c	5,984 \pm 0,518 ^{ab}
VI	3,366 \pm 0,382 ^a	5,081 \pm 0,457 ^a	6,737 \pm 0,631 ^b	5,686 \pm 0,421 ^{ab}

*MDA değerleri açısından farklılık gösteren gruplar farklı üst indis kullanılarak gösterilmiştir ($p < 0,05$).

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda ratlarda kadmiyum maruziyetine bağlı olarak gelişen serebrum, serebellum ve hipokampustaki değişiklikler üzerine kuersetin, balık n-3 yağ asitleri ve melatoninin (MEL) etkileri incelendi.

Cd için önemli hedef organlar karaciğer ve böbrek olarak kabul edilse de, son raporlar düşük Cd dozlarına kronik maruziyetin, karaciğer yada böbrek hasarı olmasa bile insanlarda ve hayvanlarda nörodavranışsal bozukluklara neden olacağını göstermektedir (Viaene ve ark., 2000; Satarug ve ark., 2003; Leret ve ark., 2003).

Sinir sistemi, Cd toksisitesinin hedeflerinden biridir. Ancak, Cd'nin nöronlar üzerindeki direkt olumsuz etkisi tartışma konusu olmuştur. Çünkü yapılan birçok çalışmada uygulanan Cd'nin ilk etkisinin serebral kan damarları üzerinde olup, özellikle endotel hücre hasarı ile kanamalara ve interstisyel ödeme sebep olurken, sekonder etkisinin ise özellikle anoksi ve ödem ile sinir hücrelerinde nekrotik değişiklikler meydana getirdiği ileri sürülmüştür (Webster ve Valois, 1981; Shukla ve Singhal, 1984; Nolan ve Shaikh, 1986; Hart ve ark., 1989; Yoshida, 2001).

Cd sadece kan-beyin ve kan-BOS bariyeri tarafından değil aynı zamanda ependimal ve pial yüzeyler tarafından da engellenir. Beyindeki toksik metallere karşı bariyer fonksiyonu gören hücreler toksisiteye karşı duyarlı olabilirler (Takeda ve ark., 1999). Ancak, hayvan çalışmalarında Cd'ye kronik maruziyet özellikle bulbus olfactorius'da olmak üzere beyinde Cd konsantrasyonunda önemli bir artışa sebep olmuştur. Kronik maruziyetten sonra beyindeki Cd konsantrasyonunun artış mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen, kronik Cd maruziyeti kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin değişimine sebep olabilir ve bu da beyin parankimine hasar verebilir (Clark ve ark., 1985; Zheng ve ark., 1991; Shukla ve ark., 1996; Sun ve ark., 1996).

Bazı araştırmacılar, serumdaki büyük Cd bağlayıcı proteinlerin albumin ve α_2 -makroglobulin olduğunu ileri sürmüşlerdir (Watkins ve ark., 1977; Carson, 1984). Suzuki ve ark (1986) rat serumlarında merkaptalbuminin seçici Cd bağlayıcı protein olduğunu göstermişlerdir. Bu bağlanma serumdan karaciğer gibi periferel dokulara hızlı bir transfer

sağlayabilir ve beyin bariyer sistemi ile beyin parankimine Cd alımının engellenmesinde önemli olabilir (Takeda ve ark., 1999).

Cd, canlıdaki sitotoksik etkisini, serbest radikaller oluşturarak ve antioksidan savunma sisteminde bozukluğa neden olarak meydana getirmektedir. Serbest radikaller hücrede proteinleri, DNA'yı ve membran lipitlerini etkileyerek hücre fonksiyonlarının ve bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu uzun süreden beri Cd toksisitesi için primer mekanizma olarak düşünülmektedir (Öztürk, 2007). Cd, gen ekspresyonu ve apoptozisin indüklenmesinde sinyal molekül olarak hareket eder. Reaktif oksijen ürünlerinin üretimini uyarır. Oksidatif DNA onarım sistemlerini inhibe eder. Antioksidan koruma mekanizmasına engel olur. Hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, apoptozis ve diğer hücresel aktiviteleri etkiler (Waisberg ve ark., 2003; Filipic ve ark., 2006; Bertin ve Averbek, 2006).

Perinatal dönemde Cd'ye maruz bırakılan ratların 4 beyin bölgesindeki ışık mikroskopik bulgular piknozis, interstisyel ödem, liflerin harabiyeti ve purkinje hücrelerindeki değişiklikleri içermektedir. Parietal korteks ve beyincikte çok şiddetli lezyonların ve Cd'nin düşük konsantrasyonda bulunması muhtemelen dokulardaki MT'nin düşük konsantrasyonda olmasından dolayıdır. Striatumda ise orta dereceli bir hasar ve Cd içeriği mevcuttur. Son çalışmalar göstermiştir ki Cd gibi metaller glutatyon ve proteine bağlı sülfidril gruplarını azaltarak reaktif oksijen ürünlerinin artmasının bir sonucu olarak oksidatif DNA hasarına yol açmıştır. Cd'nin nörotoksitesisi DNA dizilerini kırması ve oksidatif DNA hasarının onarımını engellemesi ile açıklanabilir. Bu hasar, dokularda meydana gelen şiddetli hasar ve metal toksisitesine bir cevap olarak hücresel ölümü başlatabilir. Diğer organlarla örneğin böbrek ve karaciğer gibi yapılan çalışmalarda Cd'un apoptosise özgü biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Aschner, 1996; Gutierrez-Reyes ve ark., 1998; Calevro ve ark., 1998; Habeebu ve ark., 1998; Mendez-armenta ve ark., 2001).

Beyinde Mendez-Armenta ve ark. (2001) 18 günlük ratlarda Cd grubunda ışık mikroskopik incelemelerde parietal korteks parenkiminde hafif interstisyel ödemle birlikte koyu boyanan hücreler, 28 günlük Cd grubunda yoğun interstisyel ödem ve nekrozla birlikte birkaç koyu boyanan hücre tespit etmişlerdir. Striatumda 18 ve 28 günlük Cd

grubunda hafif interstisyel ödem ile kapiller konjesyon gözlemlenmişlerdir. Cd'nin canlılar üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, diğer organ ve sistemlerdeki hasarın yanı sıra merkezi sinir sisteminin de etkilendiği bildirilmiştir. Yılmaz ve ark (1999), farelere 2,5 mg/kg ile 5 mg/kg Cd'nin altı hafta boyunca oral verilmesi sonucu beyinde, substantia griseada nöronal dejenerasyon ile nekroz şekillendiğini bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada Öztürk ve ark (1999), tavşanlara 6 hafta boyunca her gün Cd (2 mg/kg, deri altı) uygulandığı ve histopatolojik incelemelerde beyin korteksinde perivasküler ve perinöronal ödem, nöron dejenerasyonu ve nekroz belirlendiğini ifade etmişlerdir. Erdem, (2010) yaptığı çalışmada 7 ve 21 günlük periyotlarda ratlara 7 mg/kg deri altı yolla uygulanan CdCl₂ verilen gruplardaki (Cd ve Cd + klorpromazin) ratlarda beyin ve beyincikte nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, gliyozis ve kanama odaklarına rastlanmıştır. Kontrol ve klorpromazin gruplarındaki bazı ratlarda ise perivasküler kanamalar dikkati çekmiştir. Cd ve Cd + klorpromazin gruplarındaki ratlarda gözlenen histopatolojik değişikliklerin, diğer araştırmacıların (Öztürk ve ark 1999, Yılmaz ve ark 1999) bildirdiklerine benzer olduğu görülmüş, fakat bu değişikliklerin şiddetli ve yaygın olmadığı dikkati çekmiştir. Yapılan çalışmalarda merkezi sinir sisteminde beyin ve beyincikte Cd'nin hücre ölümlerine neden olduğu bilinmektedir (Tan ve ark., 1999; Bağırıcı ve ark., 2001; Genç ve ark., 2001). Çalışmamızda Cd grubunda serebral korteksde kortikal bölgede yeralan lamina granularis externa ve lamina pyramidalis externa tabakalarındaki hücre sayısında belirgin azalma dikkati çekmekteydi. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Hipokampusda Mendez-Armenta ve ark. (2001) Cd grubunda hipokampus ve striatum'daki yüksek Cd içeriği önceki çalışmalarla benzer olarak anlamlı artış göstermiştir. 18 günlük Cd grubunda piramidal hücreler normal görünümlü ancak 28 günlük de ödem ile birkaç koyu boyanan hücre gövdesi tespit etmişlerdir. Çalışmamızda hipokampal bölgede yer alan nöronların histolojik yapılarının çok bozulmuş olduğu ve nöronlarda piknotik değişiklikler yanında genel perikaryon yapısının oldukça bozulmuş olduğu ve hücrelerin incelik uzamak suretiyle morfolojik değişiklikler gösterdiği gözlemlendi. Nöron nükleuslarında ise hiperkromatik değişikliklere eşlik eden karyolitik ve/veya karyorektik değişiklikler de gözlemlendi.

Beyincikte ise Murthy ve ark. (1987) yapmış oldukları çalışmada 120 gün boyunca içme suyu ile kadmiyum asetat verdikleri yavru ve erişkin ratların serebellumunda; Cd'ye maruz kalmış yavru ratların purkinje hücrelerinde hücre gövdesi ve dendritlerinde çok fazla göze çarpan değişiklikler olduğunu, mitokondrilerde şişme ve vakuolizasyon ile birlikte birkaç kristada tam bir harabiyet, purkinje hücrelerinin dendritlerinde şişmiş mitokondriler saptanmış olup, bu hücrelerde şişmiş golgi aygıtı ve endoplazmik retikulum da gözlemlenmiştir. Cd'ye maruz kalmış erişkin ratların beyinciklerinde morfolojik değişim bildirilmemiştir. Purkinje hücreleri üzerinde Cd'nin direkt toksik etkisinin mitokondrilerin oldukça hassas olmasından kaynaklanabileceğini ve patolojik değişiklikler ile maruz kalınan yaş arasında bir korelasyonunun olduğunu bildirmişlerdir. Mendez-Armenta ve ark. (2001) 18 günlük Cd grubunda moleküler tabakada yoğun ödem ile büzülmüş ve koyu boyanan purkinje hücreleri, 28 günlük Cd grubunda aynı lezyonlar daha yüksek yoğunlukta gözlenmiştir. Merkezi sinir sisteminde beyin ve beyincikte Cd'nin hücre ölümlerine neden olduğu bilinmektedir (Tan ve ark., 1999; Bağırıcı ve ark., 2001; Genç ve ark., 2001) Deneysel çalışmalarla Cd maruziyeti sonrası erişkin ve yavru hayvanların beyin ve beyincik kortekslerinde yaygın histopatolojik hasar gösterilmiştir (Takeda ve ark., 1999). Yapılan çalışmalarda kadmiyum sülfatın, beyincikte önemli ölçüde hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (Genç ve ark., 2001; Köse, 2005). Erdem, (2010) yaptığı çalışmada Cd verilen ratlarda beyin ve beyincikte nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, gliyozis ve kanama odaklarına rastlamıştır. Kontrol ve klorpromazin gruplarındaki bazı ratlarda ise perivasküler kanamalar dikkati çekmiştir. Çalışmamızda beyincikte stratum moleculare ve stratum granulosum tabakalarıyla beyaz cevherde herhangi histopatolojik bir değişiklik olmadığı, bununla birlikte purkinje hücre sayısında azalma olduğu tespit edildi. Beyincikteki bulgularımız Murthy ve ark'nın yetişkin ratlardaki bulguları hariç literatür ile uyumludur.

Cd'nin oluşturduğu hücresel toksisitenin, oksidatif stres ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve nitrik oksit üretimine yol açtığı, lipit peroksidasyonunu arttırdığı, antioksidan enzimlere zarar verdiği, thiol proteinlerinde değişikliklere sebep olduğu, enerji metabolizmasını inhibe ettiği, DNA yapısında ve membran fonksiyonunda değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir (Ognjanovic ve ark 2003; Jurczuk ve ark 2004; Aydoğdu ve ark 2007).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MEL, hem hidroksil hem de peroksil radikallerini giderici antioksidan özelliğine bağlı analjezik, antikonvülfik ve depresif etkileri ile nöroprotektif bir ajan olduğu görülmüştür. Antioksidatif ve nöroprotektif özellikleri, MEL'in beyinde bulunan lipidlerin oksidatif hasarına bağlı olarak oluşan nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. MEL özellikle yüksek toksisiteli serbest radikallerin direkt tutucusu ve süpürücüsü olarak diğer antioksidanlardan daha etkili olduğu ve hücre membranlarını lipid peroksidasyonundan koruduğu, mitokondri ve nükleer DNA bütünlüğünü muhafaza ettiği ileri sürülmektedir (Reiter ve ark., 1997a; Reiter, 1998; Çetin, 2005).

MEL mRNA'yı stimüle ederek süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi antioksidan enzimlerin yapımını artırarak organizmanın antioksidatif kapasitesini arttırdığı düşünülmektedir. MEL'in tüm bu fonksiyonları göz önüne alındığında indol içeren organizmalarda antioksidan savunma sisteminin önemli bir komponenti olarak kabul görmektedir (Reiter ve ark., 1997a; Reiter ve ark., 1997b; Çetin, 2005).

MEL hem suda ve hem de lipid fazda çözünebildiğinden, organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen MEL için, bilinen hiçbir morfofizyolojik bariyerin olmaması, MEL'in tüm intraselüler yapılara rahatlıkla ulaşabilmesini sağlamaktadır. Böylece MEL, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir. Hücre zarını ile temas ettiğinde, fosfolipid tabakanın dış yüzeyine tutunan MEL, radikallerle membrandan önce temasa geçerek onları detoksifiye eder ve zarını korur. MEL varlığında, mitokondriyal solunum zincirinden kaynaklanan O_2^- , H_2O_2 ve HO^- gibi radikallerin üretimi de azalmaktadır. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, MEL'e bir üstünlük sağlamaktadır (Turjanski ve ark., 1998; Yazıcı ve Köse, 2004).

Bir flavonol olan kuersetin besinlerde (özellikle soğanda) bolca bulunur. Çay ise flavonol ve flavon grubundan olan kuersetin ve kaempferolden zengindir. Flavonoidler bir asrı aşkın bir süredir bitkisel pigmentler olarak bilinmektedir. Polifenolik bileşikler grubundan olup bütün bitkilere dağılmış durumdadır. İn vitro çalışmalarda antioksidan

özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Çeşitli bitkisel kaynaklı besin ve içecekler (meyvalar, sebzeler, çay, kakao) flavonoidlerden zengindir. (Ross ve Kasum, 2002).

İn vitro çalışmaların çoğunda kuersetin aglikon kullanıldığından oral alımından sonra beyinde yada plazmada algılanamaz. Ayrıca, kuersetin metabolitlerinin ve glikozitlerinin aglikondan daha az etkin bir şekilde kan beyin bariyerini geçtikleri ve daha az nöroprotektif oldukları görülmektedir. Kuersetin, çeşitli in vivo sinirsel hastalık modelleri üzerinde özellikle de serebrovasküler hastalıklarda yararlı etkilere sahiptir, fakat aksine veriler de vardır. Bu hayvan modellerinin çoğunda tanımlanan kan beyin bariyer geçirgenliğindeki bir artış kuersetinin beyne penetrasyonunu kolaylaştırabilir. Kuersetin çeşitli hayvan çalışmalarında önemli bir toksisiteye neden olmasa da, in vitro terapötik doz aralığının dar olmasından dolayı nörotoksosite riski göz ardı edilemez. Özellikle patolojik ya da yapay (örneğin lipozomal preparasyonlar ile) olarak kuersetinin beyne geçişinin artması durumunda bu risk daha da yüksek olabilir. Kuersetinin nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir etkiye sahip olduğundan hala şüphe edilmektedir. Aslında kuersetinin etkinliği üzerine tedavi amaçlı denemelerin nörodejenerasyondan ziyade serebrovasküler hastalıklara daha fazla odaklanması gerekir (Ossola ve ark., 2009).

Omega-3 (ω -3) yağ asitleri α -linolenik asit (LNA), ω -6 yağ asitleri ise linoleik asit (LA) ile temsil edilmekte ve karaciğerde LA araşidonik asite (ARA), LNA ise eikosapentaenoik asit (EPA) ve ardından da dokosahekzaenoik asite (DHA) metabolize edilmektedir. Bu yağ asitleri hayvan organizması tarafından sentez edilemedikleri için gıdalar ile dışarıdan alınmaları şarttır. Linoleik asit (LA) özellikle bitki tohumlarından elde edilen yağlarda, α -linolenik asit (LNA) ise balık yağında bol miktarda bulunur. EPA ve DHA asitler n-3 grubunun başlıca yağ asitleri olup, beyin dokusu ve retinanın yapısına girmektedirler. Omega-3 (ω -3), eksikliğinde beyin dokusundaki fosfatidilserin düzeyleri düşer. Fosfatidilserin eksikliği depresyona neden olur. Serotonin ve dopamin gibi iki önemli nörotransmitterin düzeyleri düşer. Omega-3 eksikliğinde kan-beyin engelini geçirgenliği artar, bu durum istenmeyen toksik maddelerin beyin hücrelerine geçmesine neden olur (Aslan, 2005; Atakişi ve Özcan, 2005; Eseceli ve ark., 2006).

Çalışmamızda melatonin, kuersetin ve balık n-3 yağ asitinin ayrı ayrı verilmesiyle Cd'nin neden olduğu serebral korteks ile hipokampusdaki nöronal hasarı ve beyincik purkinje hücre hasarını azalttıkları, kuersetin ve balık n-3 yağ asitinin birlikte verilmesinin balık n-3 yağ asitinin tek başına verilmesinden hasarı azaltma bakımından daha etkin bir koruma sağladığını göstermiştir.

Serbest radikaller normal enerji metabolizmasının ürünü olup hücrelerde yükseltgenme-indirgenme reaksiyonları sırasında sürekli olarak üretilirler. Bazı serbest radikallerin fazla oldukları zaman zardaki kolesterolün ve yağ asitlerinin doymamış bağlarına tutunarak zar lipid peroksidasyonuna (MLP) neden oldukları, böylelikle plazma membranının bütünlüğünü bozdukları ileri sürülmüştür. Plazma membranının bütünlüğü bozulduğunda, membrandan geçebilen iyonların gradientleri uzun süre devam edemez, sonuçta ekstrasellüler ortamda bulunan iyonlar hücre içine girer. Nöronlarda, hücre içi Ca^{+2} iyon miktarının artışı ise oksidatif hücre ölümünün aracısı olarak düşünülmektedir (Robb ve ark., 1999; Köse, 2005).

Süperoksit gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu singlet oksijen molekülü (O_2), yapısındaki iki adet çiftlenmemiş elektron sayesinde hücre zarlarının fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açar. Lipid peroksitlerden de kimyasal reaksiyonlar sonucunda serbest lipid grupları oluşur. Serbest lipid grupları da, ayrıca doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olur. Lipid peroksitler hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarak sekonder bozuklukların da göstergesi olabilirler. Beyin, oksidatif hasara en duyarlı bölgedir. Serbest radikaller, santral sinir sisteminin patolojik durumlarının pek çoğunda, direkt olarak doku hasarı meydana getirirler. Serbest oksijen türleri, eksitotoksisite, metabolik fonksiyon bozukluğu ve kalsiyumun hücre içi dengesinde bozulma gibi mekanizmalarla doku hasarı meydana getirirler (Facchinetti ve ark., 1998; Mates, 2000; Güven ve ark., 2003).

Eksitotoksisite ve oksidatif stresin merkezi sinir sisteminde patolojik nöron ölümünün iki temel mekanizması olduğu ileri sürülmüştür. Eksitotoksisite oluşumunda, Ca^{+2} un hücre içine girişindeki artış, Ca^{+2} ile aktive olan fosfolipaz ve/veya NO sentaz

aracılığıyla serbest radikal üretimini arttırmaktadır. Hücre içi kalsiyum miktarındaki artışın hipereksitabiliteye neden olduğu ve muhtemelen epileptik aktivitenin başlamasında tetikleyici rol oynadığı ileri sürülmektedir. Serbest radikal miktarının artışı da glutamat salınımını arttırmakta ve bu şekilde eksitotoksik hasar daha da büyümektedir (Tan ve ark., 1999; Köse, 2005).

Sinir sistemi serbest radikal hasarına karşı oldukça hassastır. Beyin yüksek miktarda kolayca peroksidizabile olan doymamış yağ asitlerini içerir ve ağırlığına göre çok fazla oksijen tüketir. Membrana birleşik çoklu doymamış yağ asitlerinin kolayca serbest radikallerle birleşmesi lipidlerin peroksidasyonu ile sonuçlanır. Membran lipidlerinin peroksidasyonu ise membran akışkanlığını ve hücre bütünlüğünü bozarak hücre yıkımına neden olabilmektedir. Beyin hızlı bir şekilde peroksidasyona uğrayan doymamış yağ asitlerini içermekle birlikte reaktif oksidatif savunma mekanizmaları kısıtlıdır. Beynin oluşan oksidanlarla mücadelede kullandığı en önemli savunma mekanizması enzimatik yolla olmaktadır (Reiter, 1998; Çetin, 2005).

Nöronlar, mitozla çoğalma yeteneklerini kaybetmiş hücrelerdir. Bu hücrelerde oluşacak hasar çok etkili olup, kalıcı lezyonlara sebep olmaktadır. Beyinde bazı bölgelerin demir içeriği oldukça yüksektir ve bu da serbest radikal hasar riskinin yüksek olması anlamına gelmektedir. Bu nedenle, organizmada antioksidatif savunma sistemi lipid peroksidasyonunu başlatan reaktif oksijen türlerinin etkisiz hale getirilmesinde önemli rol oynamaktadır (Çetin, 2005).

Malondialdehit (MDA), hücrelerdeki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunun son ürünüdür ve serbest radikallerdeki artış beraberinde MDA'nın aşırı artışına neden olur. Oluşan MDA hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik hücre kültürleri için genotoksik ve karsinogeniktir. MDA düzeyi oksidatif stres ve antioksidan durumunun bir göstergesi olarak bilinmektedir. Cd'nin dokularda meydana getirdiği hasarın, antioksidan savunma sisteminin bozulmasıyla ilgili olduğu da düşünülmektedir. Çünkü Cd uygulandıktan sonra katalaz, glutatyon ve glutatyon peroksidaz miktarları azalırken; lipid peroksidasyonunda ise

artış şekillenmiştir. Cd'nin farklı dokularda, lipit peroksidasyonunu arttırarak çeşitli patolojik değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir (Mercan, 2004; Gökalp ve ark., 2005; Erdem, 2010).

Antioksidan savunma sistemi enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla olur. Antioksidan bakırlı bir enzim olan bir enzim olan SOD hücrelerde sitozolik ve mitokondrial bölümlerinde oluşan süperoksit anyonların süpürülmesinde ilk basamağı oluşturur. Bu enzimin aktivitesi ile iki süperoksit radikal molekülü oksijen ve hidrojen peroksite dönüştürülür. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan CAT, peroksidaz ve GSH-Px gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır (Çetin, 2005; Öztürk, 2007).

Shukla ve ark. (1989) yaptıkları bir çalışmada i.p. olarak 0.4 mg/kg Cd'a 45 gün maruziyetden sonra 15 gün sadece serum fizyolojik verdikleri ratlarda, farklı zaman aralıklarında beynin çeşitli bölgelerinde, testis, böbrek ve karaciğerdeki GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerinin engellendiğini bildirmişlerdir. Cd'nin 15 günlük maruziyetinde yalnızca serebellum, böbrek ve karaciğerdeki GSH-Px aktivitesi anlamlı bir şekilde engellenirken, buna karşılık 30 ve 45 günlük maruziyeti sonucunda corpus striatum dışındaki tüm dokularda bu enzim aktivitesi azalmıştır. Hipokampus'ta ise deney süresince GSH-Px enzim aktivitesi değişmeden kalmıştır CAT enzim aktivitesi farklı maruziyet sürelerinde tüm dokularda engellenmiştir. Cd maruziyetinin sona erdirilip 15 gün sadece serum fizyolojik verilmesi sonucunda böbrek ve testis dokuları hariç diğer dokulardaki her iki enzim aktivitesinde anlamlı bir iyileşme gözlenmezken, böbrek ve testiste; sırasıyla kısmi ve tam bir iyileşme görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda, Cd maruziyeti sonucu hayvanların membran lipidlerinin peroksidatif hasarından sorumlu olduğu ve farklı dokulardaki E vitamini, askorbik asit, glutatyon ve SOD seviyesini azalttığı bildirilmiştir.

Nemmiche ve ark., (2007) Cd'ye maruz kalan sıçanlarda beyin ve böbrek dokusunda, Cd intoksikasyonu ile antioksidan molekül GSH seviyesi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu, bu toksikasyonun SOD ve CAT gibi antioksidan enzim aktivitelerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu gösterdiler. Amara ve ark. (2011) 40 mg/l $CdCl_2$ 'ün 30 gün süre ile subkronik maruziyeti sonucunda ratların frontal korteks ve hipokampus'undaki GSH-Px, CAT ve SOD gibi antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı bir azalma ile

birlikte Cd maruziyeti ile indüklenen MDA konsantrasyonunda bir artış olduğunu, ayrıca frontal kortekste total GSH seviyesinde bir azalma olduğunu, Cd maruziyetinin beyinde oksidatif DNA hasarına ve antioksidan enzim aktivitesinde değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda Cd grubunda kontrol grubuna göre antioksidan enzimlerden olan SOD aktivitesinde beyin dokusu hariç diğer dokularda artma ile tüm dokuların GSH-Px aktivitelerinde artma ve tüm dokularda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinde artma görüldü. Çalışmamızdaki bulgular Nemniche ve ark.'nın beyin SOD aktivitesi ile Amara ve ark.'nın MDA düzeyi bulgularıyla uyumludur.

Cd'nin glutatyon da dahil olmak üzere tiyol gruplarına güçlü bir affinitesi vardır. Ayrıca Cd, GSH ve proteine bağlı sülfidril gruplarını tüketir ve hidrojen peroksit, hidroksil ve süperoksit radikalleri gibi reaktif oksijen ürünlerinin artması ile sonuçlanan oksidatif stresle ilişkili hasara neden olur (Stohs ve ark., 2000; Fotakis ve Timbrell, 2006).

Bazı organlarda hücre içi GSH tüketici olarak iyi bilinen Cd için, MEL GSH homeostazisi üzerindeki uyarıcı etkisi, oksidatif strese karşı koruyucu olarak hareket etmesi ile açıklanabilir. Melatonin GSH-Px aktivitesini uyarır ve böylece GSH-Px de H_2O_2 'yi H_2O 'ya metabolize eder (Pablos ve ark., 1998; Stohs ve ark., 2000; Karbownik ve ark., 2001).

Ratlara, akut/ kronik uygulanan MEL'in beyin dokusu Mn-SOD ve CuZn-SOD sentezini artırdığı ve bu yolla oksidatif hasara karşı beyin dokusunu koruduğu gösterilmiştir. Hayvan modeli çalışmalarında, farmakolojik dozda uygulanan MEL ile akciğer, barsak, böbrek, karaciğer, beyin, kalp, pineal bez ve eritrosit GSH-Px aktiviteleri, %22-138 oranında artmaktadır. Ratlarda karaciğer, böbrek ve beyin dokusu GSH-Px aktivitesinin, MEL uygulandıktan üç saat sonra arttığı gözlenmiştir. Nöral GSH-Px aktivitesinin, MEL'e benzer şekilde, gündüz düşük; gece yüksek olduğu bulunmuştur. Pinealektomi yapılan ratların karaciğer, akciğer ve beyin GSH-Px aktivitelerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır. GSH havuzunu koruyan GSSG-Rd aktivesinin sürekli karanlığa maruz bırakılan kuşların beyinde daha yüksek olduğu ve ekzojen MEL ile de deney hayvanlarında aktivitenin yükseldiği bildirilmiştir. MEL uygulanan ratların, karaciğer GSSG-Rd aktivitesinin yaklaşık iki kat arttığı belirlenmiştir. MEL tarafından γ -glutamilsistein sentetazın uyarılmasıyla, insan endotel hücrelerinde total GSH içeriğinin

yükseldiği öne sürülmektedir (Pablos ve ark., 1998; Urata ve ark., 1999; Yazıcı ve Köse, 2004).

Shagirtha ve ark (2011) yaptıkları çalışmada Cd grubunda kontrol grubuna göre beyinde lipid hidroperoksidasyon seviyesinde artma ile antioksidan enzimlerden SOD ve GSH-Px seviyelerinde anlamlı azalma olduğunu, melatonin verilmesiyle beyinde oksidatif stres ve lipid peroksidasyonda anlamlı bir azalma görülürken SOD ve GSH-Px seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığını bildirmişlerdir. Beyindeki histopatolojik çalışmalar melatoninin beyin dokusunun normal histolojik yapısını koruduğunu ve Cd'nin neden olduğu patolojik değişiklikleri gözle görülür biçimde azalttığını desteklemektedir. Karbownik ve ark (2001) yaptıkları çalışmada beyinde Cd'nin lipid peroksidasyonda artışa neden olduğunu, melatonin verilmesiyle beyinde lipid peroksidasyon artışını engellediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki bulgular Karbownik ve ark.nın (2001) bulgularıyla ve GSH-Px seviyeleri hariç Shagirtha ve ark.'nın (2011) bulgularıyla uyumludur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar flavonoidlerin oksidatif DNA hasarını serbest radikal tutulması dışında mekanizmalarla önlediğini göstermektedir. Flavonoidlerin çoğu glutatyon-S transferazı (GST) aktive etme yeteneğine sahiptir. Kuersetin, myricetin ve fisetin gibi flavonoidler istatistiksel olarak anlamlı derecede GST aktivitesini artırarak etkili olur. GST'nin mutajenik potansiyeli bulunan ksenobiyotikleri detoksifiye ederek etkili olduğu düşünülmektedir (Ross ve Kasum, 2002).

Sarsılmaz ve ark (2003) yaptıkları çalışmada 30 gün boyunca 0.4 g/kg/gün ω -3 yağ asiti verdikleri sağlıklı ratlarda beyin dokusunda MDA miktarının azaldığını ve SOD aktivitesinin önemli derecede arttığını tespit etmişlerdir. MDA miktarının ve ksantin oksidaz aktivitesinin azalmasının yanı sıra SOD aktivitesinde meydana gelen artışın, ω -3 yağ asitlerinin antioksidan sistem üzerine düzenleyici etkisini gösterebileceğini, ω -3 yağ asitlerinin doğrudan hücre zarı yapısına girip fosfolipaz A₂'yi inhibe ederek ve böylece zar yapısının stabilizasyonunu sağlayarak, reaktif oksijen türleri ve lipid peroksidasyonu üretimini azaltmak suretiyle koruyucu rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Zararsız ve ark (2004) 14 gün boyunca formaldehit ile birlikte ω -3 yağ asiti verdikleri ratların preforantal korteksinde formaldehit maruziyetine bağlı olarak oluşan

oksidatif hasarın ω -3 yağ asitleri tarafından önlendiğini gösteren bulgular tespit etmiş olup, formaldehit maruziyeti ile birlikte ω -3 yağ asitleri verilen sıçanlarda SOD ve GSH-Px enzim düzeylerinin arttığı, MDA seviyelerinin ise azaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Cd'nin neden olduğu dokulardaki MDA düzeyindeki artışın melatonin ile kuerstin ve balık n-3 yağ asitinin birlikte verilmesiyle azaldığı görüldü. Çalışmamızda Cd'nin neden olduğu dokulardaki oksidatif hasarın bir göstergesi olan GSH-Px aktivitesindeki artma balık n-3 yağ asiti ile kuerstin ve balık n-3 yağ asitinin birlikte verilmesiyle önlenebilmektedir. SOD aktivitesinde Cd'nin neden olduğu beyin dokusu hariç diğer dokulardaki artma melatonin ile kuersetin ve balık n-3 yağ asitinin ayrı ayrı ve birlikte verilmesiyle önlenebilmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Cd toksikasyonu serebral korteks ile hipokampal bölgedeki nöronlarda dejeneratif değişiklikler ile hücre hasarına, serebellumda ise purkinje hücre hasarına neden olmaktadır.
- Cd'nin neden olduğu morfolojik değişikliklerin serebrum ve serebellumda melatonin, kuersetin ile kuersetin ve balık n-3 yağ asitinin birlikte verilmesiyle büyük oranda, balık n-3 yağ asitinin tek başına verilmesiyle kısmen bir düzelme sağlayabilmektedir.
- Cd SOD aktivitesinde beyin dokusunda azalma ile diğer dokularda artmaya, tüm dokuların GSH-Px aktivitesinde ve MDA düzeylerinde artmaya neden olmaktadır.
- Cd'nin neden olduğu dokulardaki MDA düzeyindeki artışın melatonin ile kuersetin ve balık n-3 yağ asitinin birlikte verilmesiyle azaldığı görülmektedir.
- Cd'nin neden olduğu dokulardaki oksidatif hasarın bir göstergesi olan GSH-Px aktivitesindeki artma balık n-3 yağ asiti ile kuersetin ve balık n-3 yağ asitinin birlikte verilmesiyle önlenmektedir.
- Cd'nin neden olduğu beyin dokusu hariç diğer dokulardaki SOD aktivitesindeki artma melatonin ile kuersetin ve balık n-3 yağ asitinin ayrı ayrı ve birlikte verilmesiyle önlenmektedir.
- Sonuç olarak; Cd'nin serebrum ve serebellumda neden olduğu değişiklikler üzerine melatonin, kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için farklı süre ve dozların kullanıldığı ve farklı parametrelerin değerlendirildiği çalışmaların yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

ÖZET

Ratlarda Kadmiyum Maruziyetine Bağlı Olarak Gelişen Serebrum ve Serebellumdaki Değişiklikler Üzerine Kuersetin, Balık Omega-3 Yağ Asitleri İle Melatoninin Etkileri

Kadmiyum (Cd) 1817 yılında keşfedilen toksik ağır metallere biridir. Kimyasal gübrelerde, sigara dumanında, pil ve akülerde bulunan Cd'nin canlılara direkt geçişi genellikle hava ve su ile olmaktadır. Cd, vücuttan atılması için özelleşmiş bir vücut sistemi bulunmadığından dokularda birikim gösterebilmektedir. Kronik Cd'nin birikim yerlerinden biri de santral sinir sistemidir. Araştırmamızda Cd'nin rat beyin ve beyinciği üzerine olan toksik etkilerine ve bu etkilere karşı antioksidan özellikleri nedeniyle kuersetin, balık omega-3 yağ asitleri ve melatoninin koruyucu etkilerinin olup olmadığına bakılmıştır.

Çalışmada 52 adet Wistar Albino cinsi erkek rat altı gruba ayrıldı. Gruplar sırası ile **1) Kontrol** (1 mg/kg SF) grubu, **2) Cd** (1 mg/kg) grubu, **3) Cd** (1 mg/kg) + Melatonin (25 mg/kg) grubu, **4) Cd** (1 mg/kg) + Kuersetin (270 mg/kg) grubu, **5) Cd** (1 mg/kg) + balık n-3 yağ asidi (400 mg/kg) grubu, **6) Cd** (1 mg/kg) + kuersetin (270 mg/kg) + balık n-3 yağ asidi (400 mg/kg) grubu olarak gruplar oluşturuldu. Melatonin intraperitoneal, diğer tüm etken maddeler intragastrik gavaj yolu ile altı hafta süresince verildi.

Deney sonunda tüm ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek beyin ve beyincikleri alındı. Her rata ait beyin ve beyinciğin sol yarımı biyokimyasal, sağ yarımı ise morfolojik incelemeler için kullanıldı. Rutin doku takibi yapılan beyin ve beyincik kesitleri cresyl violet acetate ile boyandı. Biyokimyasal parametrelerden süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px)) aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Cd grubunda yer alan ratların ışık mikroskopik incelemesinde beyin dokusunda kortikal bölgede yer alan lamina granularis eksterna ve lamina piramidalis eksterna tabakalarındaki hücre sayısında belirgin azalma ile hipokampal bölgede yer alan nöron nükleuslarında hiperkromatik ve piknotik değişiklikler izlendi. Beyincik dokusunda ise stratum moleculare ve stratum granulosum tabakalarıyla beyaz cevherde herhangi histolojik bir değişiklik olmadığı, bununla birlikte purkinje hücre sayısında azalma olduğu tespit edildi. Biyokimyasal olarak ise Cd grubunun beyin hariç diğer dokularında SOD aktivitesinde artma ile tüm dokuların GSH-Px aktivitesi ve MDA düzeyinde de artış görüldü.

Cd'nin rat beyin ve beyinciği üzerinde morfolojik ve biyokimyasal olarak hasar oluşturduğu; bu hasarların antioksidan etkili melatonin, kuersetin ve balık n-3 yağ asiti verilmesi ile kısmen engellenebileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Kadmiyum, serebrum, serebellum, melatonin, kuersetin, balık omega-3 yağ asiti.

SUMMARY

Effects of Quercetin, Fish Omega-3 Fatty Acids and Melatonin on The Changes in Cerebrum and Cerebellum in Rats Exposure to Cadmium

Cadmium is one of the toxic heavy metals, which was discovered in 1817. It is found in artificial fertilizers, cigarette smoke, batteries. Organisms are exposed to cadmium through air and water. It may accumulate in tissues since there is no specific cadmium elimination system in the body. Central nervous system is one the sites where chronic cadmium accumulation occurs. We investigated toxic effects of cadmium on rat cerebrum and cerebellum and protective effect of quercetin, fish omega-3 fatty acids and melatonin against these effects.

52 wistar Albino male rats were divided into six groups: **1)** Control group (1 mg/kg saline), **2)** Cadmium group (1 mg/kg), **3)** Cadmium (1 mg/kg) + Melatonin (25 mg/kg) group, **4)** Cadmium (1 mg/kg) + Quercetin (270 mg/kg) group, **5)** Cadmium (1 mg/kg) + fish n-3 fatty acid (400 mg/kg) group, **6)** Cadmium (1 mg/kg) + Quercetin (270 mg/kg) + fish n-3 fatty acid (400 mg/kg) group. Melatonin was injected intraperitoneally, but all other reagents were administered intragastrically for six weeks.

All rats were sacrificed under anesthesia at the end of the exposure period, cerebrums and cerebellums were removed. Left hemispheres of cerebrum and cerebellum from each rat were used for biochemical analysis and right hemispheres were used for morphological evaluation. After routine tissue preparation, cerebrum and cerebellum sections were stained with cresyl violet acetate. Activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) and malondialdehyde (MDA) levels were determined spectrophotometrically.

Light microscopic evaluation of the cadmium group revealed a marked decrease in the number of cells in external granular lamina and external pyramidal lamina of cerebral cortex along with picnotic and hyperchromatic changes in the nuclei of neurons in the hippocampal region. There was no histological change in stratum moleculare, stratum granulosum and white matter of cerebellar tissue, however, a decrease in the number of Purkinje cells was noted. SOD activity was found to be increased in cadmium group except cerebral tissue. GSH-Px activity and MDA levels were increased in all tissues in cadmium group

We concluded that cadmium causes morphologic and biochemical injury in rat cerebrum and cerebellum; this injury may be partially prevented by giving antioxidant-acting quercetin, fish n-3 fatty acids and melatonin.

Key words: Cadmium, cerebrum, cerebellum, melatonin, quercetin, fish n-3 fatty acids.

KAYNAKLAR

- AGUILERA, CM., TORTOSA, MCR., MESA, MD., TORTOSA, CL., GIL, A. (2002). Sunflower, Virgin Olive and Fish Oils Differentially Affect The Progression of Aortic Lesions in Rabbits with Experimental Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **162**: 335-344.
- AKKUŞ, İ. (1997). Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Öz Eğitim Bas Yay Dağ, Konya.
- ALTINOK, A. (2007). Yüksek Oranda Yağ İçeren Diyetle İndüklenen İnsülin Direnci Üzerine Balık Yağı ve Alfa Lipoik Asid Kombinasyonunun Etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı.
- AMARA, S., DOUKI, T., GARREL, C., FAVIER, A., RHOUMA, KB., SAKLY, M., ABDELMELEK, H. (2011). Effects of Static Magnetic Field and Cadmium on Oxidative Stress and DNA Damage in Rat Cortex Brain and Hippocampus. *Toxicology and Industrial Health*, **27(2)**: 99–106.
- ARICI, M. (2006). Kas Flepleri İskemi Reperfüzyon Hasarında Quercetin'in Etkileri: Deneysel Çalışma. Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı.
- ARINCI, K., ELHAN, A. (2001). Anatomi. 2.Cilt. Öncü Basımevi, Ankara.
- ASCHNER, M. (1996). The Functional Significance of Brain Metallothioneins. *FASEB J*, **10**: 1129–1136.
- ASLAN, M. (2005). Omega Yağ Asitleri Nedir? Yararlı mıdır?. *Eczacı*, **12**: 32-34.
- ATAKİŞİ, E., ÖZCAN, A. (2005). Dietilnitrozamin Verilen Ratlarda Omega-3 Yağ Asitlerinden Zengin Balık Yağının Koruyucu Rolünün Araştırılması. *Türk Biyokimya Dergisi*, **30(4)**: 279-284.
- AYDIN, A. (2004). Sağlığımız ve Omega-3 Yağ Asitleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi, **41**: 181-189.
- AYDOĞDU, N., ERBAŞ, H., KAYMAK, K. (2007). Taurin, Melatonin ve N-Asetilsisteinin Kadmiyuma Bağlı Akciğer Hasarındaki Antioksidan Etkileri. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*, **24(1)**:43-48.
- AYDOĞDU, N., KANTER, M., ERBAŞ, H., KAYMAK, K. (2007). Kadmiyuma Bağlı Karaciğer Hasarında Taurin, Melatonin ve Asetil Sisteinin Nitrik Oksit, Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidanlar Üzerindeki Etkileri. *Erciyes Tıp Fak Derg*. **29(2)**: 89-96.
- BAĞIRICI, F., GENÇ, H., TAN, F., DEMİR, S. (2001). Neuroprotective Effect of Nicardipine on Cadmium-Induced Purkinje Cell Death in Rat Cerebellum. *Neuroscience Research Communications*, **29(2)**: 99-105.
- BALDWIN, DR., MARSHALL, WJ. (1999). Heavy Metal Poisoning and It's Laboratory Investigation. *Ann Clin Biochem.*, **36**: 267-300.
- BAŞ, L., DEMET, Ö. (1992). Çevresel Toksikoloji Yönünden Bazı Ağır Metaller. *Ekoloji*, **5**: 42-46.
- BAŞARA, B. (2006). Kersetin'in Malignant Mezotelyoma Hücre Döngüsü ve Hücre Ölümüne Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı.
- BAŞKAYA, A. (2007). Erkek Farelerde Menhaden Fish Oil (Omega-3 Yağ Asiti) ve Zeytin Yağı Katkılarının Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Biyokimyasal Değerlere Etkilerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (VET) Anabilim Dalı.
- BAYRAKTAR, L. (2003). Broyler Rasyonlarına Balık Yağı, E ve C Vitaminleri İlavesinin Etteki Yağ Asidi Kompozisyonuna ve Besi Performansına Etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı.
- BERTIN, G., AVERBECK, D. (2006). Cadmium: Cellular Effects, Modifications of Biomolecules, Modulation of DNA Repair and Genotoxic Consequences (review). *Biochimie*, **88**: 1549–1559.

- BRIDGES, CC., ZALUPS, RK. (2005). Molecular and Ionic Mimicry and The Transport of Toxic Metals. Review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **204**: 274-308.
- BULAN, Ö., KOYUTÜRK, M., BOLKENT, Ş., YANARDAĞ, R., OĞUZ, A. (2004). Sıçan Tiroid Bezinde Kadmiyum Hasarına Karşı C Vitamini, E Vitamini Ve Selenyumun Kombine Kullanımının Etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **35(4)**: 174-180.
- BURAK, M., ÇİMEN, Y. (1999). Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri*, **19**:296-304.
- BURUKOĞLU, D. (2007). Kadmiyumun Sıçan Testisinde Oluşturduğu Toksikitede Çinkonun Koruyucu Etkilerinin Işık ve Elektron Mikroskop ile İncelenmesi. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
- CALEVRO, F., BEYERSMANN, D., HARTWIG, A. (1998). Effect of Cadmium (II) on The Extent of Oxidative DNA Damage in Primary Brain Cell Cultures from Pleurodeles Larvae. *Toxicol Lett*, **94**: 217-225.
- CARSON, SD. (1984). Cadmium Binding to Human α_2 -Macroglobulin. *Biochim. Biophys. Acta*, **793**: 370-374.
- CLARK, DE., NATION, JR., BOURGEOIS, AJ., HARE, MF., BAKER, DM. (1985). The Regional Distribution of Cadmium in The Brains of Orally Exposed Rats. *Neurotoxicology*, **6**: 109-114.
- COŞKUN, T. (2005). Fonksiyonel Besinlerin Sağlığımız Üzerine Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **48**: 69-84.
- COŞKUN, T. (2005). Fonksiyonel Besinlerin Sağlığımız Üzerine Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **48**: 69-84.
- ÇAM, A., ERDOĞAN, M.F. (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **56(2)**: 103-112.
- ÇETİN, K. (2005). Formaldehid ile Oluşturulan Frontal Korteks, Hipokampus ve Serebellum Hücresel Hasarına Karşı Melatoninin Koruyucu Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
- DERE, F. (2000) Nöroanatomi: Fonksiyonel Nöroloji Atlas ve Ders Kitabı. 3. Baskı, 3. Cilt. Nobel Tıp Kitabevi, Adana.
- DİKMEN, A. (2008). Atık Sulardan Ağır Metallerin Giderilmesinde Doğal Zeolitlerin Kullanılması: Klinoptilolitin Çinko, Kurşun ve Kadmiyum İçin İyon Değişim Kapasitesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- DOKUYAN, T. (2007). Farelerde Omega-3 Yağ Asiti ve Zeytin Yağı Katkılarının Lipit Metabolizmasına Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (VET) Anabilim Dalı.
- DOLANBAY, M. (2008). Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Metformin ve Omega-3 Yağ Asiti Tedavisinin Androjenler, İnsülin Direnci ve Hirsutizm Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.
- DRAPER, H.H., HADLEY, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, **186**: 421-431.
- DURAK, I., YURTARSLANI, Z., CANBOLAT, O., AKYOL, O. (1993). A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta*, **214(1)**: 103-104.
- ERDEM, T. (2010). Ratlarda Tek Doz Uygulanan Kadmiyum Toksikasyonunun Patolojisi ve Eş Zamanlı Uygulanan Klorpromazinin Koruyucu Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalı.
- EREN, S. (2008). Sıçanlarda Melatonin Desteğinin Akut (Hafif ve Ağır) Egzersizle Çeşitli Dokularda Oluşan Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Durum Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (TIP) Anabilim Dalı.

- ERGÜZEL, T.E. (2006). Quercetin (3,3',4',5,7-Pentahidroksiflavon)'in Bakır (II) ve Çinko (II) Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Tayini. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı.
- ESECELİ, H., DEĞİRMENCİOĞLU, A., KAHRAMAN, R. (2006). Omega Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı Yönünden Önemi. Türkiye 9. Gıda Kongresi, 403-406.
- FACCHINETTI, F., DAWSON, VL., DAWSON, TM. (1998). Free Radicals As Mediators of Neuronal Injury. *Cell Mol Neurobiol*, **18**: 667-682.
- FILIPIC, M., FATUR, T., VUDRAG, M. (2006). Molecular Mechanisms of Cadmium Induced Mutagenicity. *Hum Exp Toxicol*, **25**: 1-11.
- FOTAKIS, G., TIMBRELL, JA. (2006). Modulation of Cadmium Chloride Toxicity By Sulphur Amino Acids in Hepatoma Cells. *Toxicol. In Vitro*, **20(5)**: 641-648.
- GENÇ, H., BAĞIRICI, F., ÇAKIR, A., DEMİR, S., TAN, F. (2001). Effect of Flunarizine on Cadmium-Induced Purkinje Cell Loss in Rats. *Neuroscience Research Communications*, **28(2)**: 131-134.
- GENÇ, H., BAĞIRICI, F., ÇAKIR, A., DEMİR, Ş., TAN, F. (2001). Effects of Flunarizine on Cadmium-Induced Purkinje Cell Loss in Rats. *Neuroscience Research Communications*, **28(2)**: 131-134.
- GEYİK, A.M. (2009). Deneysel Subaraknoid Kanamada Melatoninin Vazospazm Üzerine Etkilerinin Histolojik, Biyokimyasal ve Morfometrik Açından Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı.
- GODT, J., SCHEIDIG, F., GROSSE-SIESTRUP, C., ESCHE, V., BRANDENBURG, P., REICH, A., GRONEBERG, A.D. (2006). The Toxicity of Cadmium and Resulting Hazards for Human Health. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, **1**:22
- GÖKALP, O., ÖZER, MK., KOYU, A., ÇİÇEK, E., SÜTÇÜ, R., KOÇAK, A., ÖZDEM, S., AKTÜRK, O. (2005). Ratlarda Kadmiyumun Pankreasa Etkileri. *SDÜ Tıp Fak Derg*, **12(3)**: 27-30.
- GÖKMEN, F. (2003). Sistematik Anatomi. Güven Kitabevi, İzmir.
- GUTIERREZ-REYES, EY., ALBORES, A., RIOS, C. (1998). Increase of Striatal Dopamine Release by Cadmium in Nursing Rats and Its Prevention by Dexamethasone-Induced Metallothionein. *Toxicology*, **131**: 145-154.
- GÜVEN, A., ERGİNSOY, S., KAYA, N. (2003). Kazlarda Karbon Tetraklorür Zehirlenmesinin Biyokimyasal ve Patolojik Parametrelere Etkisi. *Kafkas Ü Vet Fak Derg*, **9(2)**: 131-136.
- HABEEBU, SSM., LIU, J., KLAASSEN, CD. (1998). Cadmium-Induced Apoptosis in Mouse Liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **149**: 203-209.
- HARRIS, WS. (2004). Omega 3 Fatty Acids, Thrombosis and Vascular Disease. *International Congress Series*, 1262: 380-383.
- HART RP., ROSE CS., HAMER RM. (1989). Neuropsychological Effects of Occupational Exposure To Cadmium. *J Clin Exp Neuropsychol.*, **11(6)**: 933-943.
- HELLAND, IB., SMITH, L., SAAREM, K., SAUGSTAD, OD., DREVON, CA. (2003). Maternal Supplementation with Very-Long-Chain N-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age. *Pediatrics*, **111 (1)**: 39-44.
- HOMAFAR, A. (2008). Tip II Diabetik Bireylerde Balık Yağının (Omega-3) Açlık Kan Şekeri, Kan Basıncı, Serum Lipid Profili, İnsulin Düzeyi, Duyarlılığı ve Direnci Üzerindeki Etkileri. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Aile Ekonomisi ve Beslenme Eğitimi Anabilim Dalı.
- HU, P., WANG, M., CHEN, W.H., LIU, J., CHEN, L., YIN, S.T., YONG, W., CHEN, J.T., WANG, H.L., RUAN, D.Y. (2008). Quercetin Relieves Chronic Lead Exposure-Induced Impairment of Synaptic Plasticity in Rat Dentate Gyrus In Vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, **378**:43-51.
- HUNG, M.W., TIPOE, G.L., POON, A.M.S., REITER, R.J., FUNG, M.L. (2008). Protective Effect of Melatonin Against Hippocampal Injury of Rats with Intermittent Hypoxia. *J. Pineal Res*, **44**: 214-221.

- IWASHITA, K., KOBORI, M., YAMAKI, K., TSUSHIDA, T. (2000). Flavonoids Inhibit Cell Growth and Induce Apoptosis in B16 Melanoma 4A5 Cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, **64**: 1813-1820.
- JURCZUK, M., BRZOSKA, M., MONIUSZKO, J., GALAZYN, M., KULIKOWSKA, E. (2004). Antioxidant Enzymes Activity and Lipid Peroxidation in Liver and Kidney of Rats Exposed to Cadmium and Ethanol. *Food Chem Toxicol*, **42**: 429-438.
- KARA, H. (1998). Farelerde Kadmiyumun Akut ve Kronik Toksikitesi Üzerine Bazı Steroid Yapılı Maddelerin Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı.
- KARABULUT-BULAN, Ö., KOYUTÜRK, M., BOLKENT, Ş., YANARDAĞ, R., TABAKOĞLU-OĞUZ, A. (2004). Sıçan Tiroid Bezinde Kadmiyum Hasarına Karşı C Vitamini, E Vitamini ve Selenyum Kombine Kullanımının Etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg*, **35**: 174-180.
- KARBOWNIK, M., GITTO, E., LEWINSKI, A., REITER, R.J. (2001). Induction of Lipid Peroxidation in Hamster Organs by The Carcinogen Cadmium: Amelioration by Melatonin. *Cell Biology And Toxicology*, **17(1)**: 33-40.
- KIKUCHI, Y., NOMIYAMA, T., KUMAGAI, N., DEKIO, F., UEMURA, T., TAKEBAYASHI, T., NISHIWAKI, Y., MATSUMOTO, Y., SANO, Y., HOSODA, K., WATANABE, S., SAKURAI, H., OMAE, K. (2003). Uptake of Cadmium in Meals from The Digestive Tract of Young Non-Smoking Japanese Female Volunteers. *J Occup Health*, **45**: 43-52.
- KIROĞLU, O. (2006). İzole Fare Özofagus Çizgili Kasının Karbakole Verdiği Cevaplar Üzerine Kadmiyumun Etkisi. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı.
- KOCABAŞ, N. (2008). Homosisteinin İndüklediği Oksidatif Stres Üzerinde Quercetin'in Koruyucu Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı.
- KOÇAK, M. (2004). Kronik Kadmiyum Toksikitesinin Hemostatik Sisteme Etkileri. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı.
- KÖSE, L. (2005). Rat Merkezi Sinir Sisteminde Toplam Lipid ve Protein Miktarı Üzerine Kadmiyum Sülfatın Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı.
- KUŞ, İ., ZARARSIZ, İ., ÖGETÜRK, M., YILMAZ, H.R. (2007). Formaldehit Nörotoksitesine Bağlı Hipokampusta Gelisen Oksidatif Hasar ve Melatonin Hormonunun Koruyucu Etkisi: Deneysel Bir Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, **12(4)**:256-260.
- KUŞ, M.A. (2006). Sıçanlarda Formaldehit Maruziyetiyle Testislerde Oluşan Morfolojik Değişiklikler Üzerine Melatonin Hormonunun Koruyucu Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi (TIP) Anabilim Dalı.
- KUZUGÜDEN, S. (2007). Tiner ile Rat Beyninde Oluşturulan Oksidatif Stres Üzerine Melatonin ve Eritropoetin'in Etkisi. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.
- LEE, WR., SHEN, SC., LIN, HY., HOU, WC., YANG, LL., CHEN, YC. (2002). Wogonin and Fisetin Induce Apoptosis in Human Proliferating Cell Nuclear Antigen Positive Cells, Accompanied by a Decrease of Reactive Oxygen Species, and Activation of Caspase 3 and Ca(2+)-Dependent Endonuclease. *Biochem Pharmacol*, **63**: 225-236.
- LERET, ML., MILLAN, JA., ANTONIO, MT. (2003). Perinatal Exposure to Lead and Cadmium Affects Anxiety-Like Behaviour. *Toxicology*, **186**: 125-130.
- LIU, J.L., DU, J., FAN, L.L., LIU, X.Y., GU, L., GE, Y.B. (2008). Effects of Quercetin on Hyperproliferation of Gastric Mucosal Cells in Rats Treated with Chronic Oral Ethanol Through The Reactive Oxygen Species-Nitric Oxide Pathway. *World J Gastroenterol*, **14(20)**: 3242-3248.

- LOMBARDO, YB., CHICCO, AG. (2006). Effect of Dietary Polyunsaturated n-3 Fatty Acids on Dyslipidemia and Insulin Resistance in Rodents and Humans. A Review. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **17**: 1-13.
- MARKOVITS, J., LINASSIER, C., FOSSE, P., COUPRIE, J., PIERRE, J., JACQUEMIN-SABLON, A., SAUCIER, JM., LE PECQ, JB., LARSEN, AK. (1989). Inhibitory Effects of The Tyrosine Kinase Inhibitor Genistein on Mammalian DNA Topoisomerase II. *Cancer Res*, **49**: 5111-5117.
- MATÉS, JM. (2000). Effects of Antioxidant Enzymes in The Molecular Control of Reactive Oxygen Species Toxicology. *Toxicology*, **153**: 83-104.
- MENDEZ-ARMENTA, M., BARROSO-MOGUEL, R., VILLEDA-HERNANDEZ, J., NAVA-RUIZ, C., RIOS, C. (2001). Histopathological Alterations in The Brain Regions of Rats After Perinatal Combined Treatment with Cadmium and Dexamethasone. *Toxicology*, **161**: 189-199.
- MENDEZ-ARMENTA, M., RIOS, C. (2007). Cadmium Neurotoxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **23**:350-358.
- MERCAN, U. (2004) Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*, **15(1-2)**: 91-96.
- MERZOUK, H., KHAN, A.N. (2003). Implication of Lipids in Macrosomia of Diabetic Pregnancy: Can N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Exert Beneficial Effects?. *Clinical Science*, **105**: 519-529.
- MURTHY, RC., SAXENA, DK., SUNDERARAMAN, V., CHANDRA, SV. (1987). Cadmium Induced Ultrastructural Changes in the Cerebellum of Weaned and Adult Rats. *Industrial Health*, **25**: 159-162.
- NAIDU, S.P., SINGH, A., KULKARNI, K.S. (2003). Quercetin, A Bioflavonoid, Attenuates Haloperidol-Induced Orofacial Dyskinesia. *Neuropharmacology*, **44**:1100-1106.
- NEMMICHE, S., CHABANE-SARI, D., GUIRAUD, P. (2007). Role of α -Tocopherol in Cadmium-Induced Oxidative Stress in Wistar Rat's Blood, Liver and Brain. *Chemico-Biological Interactions*, **170**: 221-230.
- NETTER, F.H. (2005). (Çeviri: Cumhur M). İnsan Anatomisi Atlası. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- NOLAN CV., SHAIKH, ZA. (1986). The Vascular Endothelium As A Target Tissue in Acute Cadmium Toxicity. *Life Sci.*, **39(16)**: 1403-9.
- NOVELLI, ELB., VIEIRA, EP., RODRIGUES, NL., RIBAS, BO. (1998). Risk Assessment of Cadmium Toxicity on Hepatic and Renal Tissues of Rats. *Environmental Research*, Section A, **79**: 102-105.
- OGNJANOVIC, BI., PAVLOVIC, SZ., MALETIC, SD., ZIKIC, RV., STAJN, AS., RADOJICIC, RM., SAICIC, ZS., PETROVIC, VM. (2003). Protective Influence of Vitamin E on Antioxidant Defense System in The Blood of Rats Treated with Cadmium. *Physiol Res*, **52**: 563-70.
- OSSOLA, B., KÄÄRIÄINEN, TM., MÄNNISTÖ, PT. (2009). The multiple faces of quercetin in neuroprotection. *Expert Opin Drug Saf*, **8(4)**: 397-409.
- ÖNGER, M.E. (2007). Sıçan (Wistar Albino) Merkezi Sinir Sisteminde Kadmiyum Sülfatla (CdSO₄) Birlikte Verilen Nitrik Oksit Sentaz (NOS) İnhibitörlerinin Toplam Lipid ve Protein Miktarlarına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı.
- ÖZMETE, Ö. (2009). Kronik Özofagial Striktür Gelişen Çocuklarda Oral Midazolam, Deksmetomidin ve Melatonin Premedikasyonunun Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.
- ÖZTÜRK, M.İ. (2007). Kadmiyumun Sıçanların Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Akut ve Kronik Etkilerinin Torasik Elektriksel Biyoempedans Yöntemiyle İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı.
- ÖZTÜRK, G., YILMAZ, F., ÖZER, H. (1999). Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kadmiyum Toksikasyonu Üzerine Patolojik İncelemeler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, **13(3)**; 243-248.

- PABLOS, MI., REITER, RJ., ORTIZ, GG., GUERRERO, JM., AGAPITO, MT., SEWERYNEK, JC AND E. (1998). Rhythms of Glutathione Peroxidase and Glutathione Reductase in Brain of Chick and Their Inhibition by Light. *Neurochem Int*, **32**: 69-75.
- PAGLIA, DE., VALENTINE, WN. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, **70(1)**: 158-169.
- PARK, JD., LIU, Y., KLAASSEN, CD. (2001). Protective Effect of Metallothionein against the Toxicity of Cadmium and Other Metals. *Toxicology*, **163**: 93-100.
- PRIOR RL. (2003). Fruits and Vegetables in The Prevention of Cellular Oxidative Damage. *Am J Clin Nutr*, **78(Suppl)**: 570-578.
- PU, F., MISHIMA, K., IRIE, K., MOTOHASHI, K., TANAKA, Y., ORITO, K., EGAWA, T., KITAMURA, Y., EGASHIRA, N., IWASAKI, K., FUJIWARA, M. (2007). Neuroprotective Effects of Quercetin and Rutin on Spatial Memory Impairment in an 8-Arm Radial Maze Task and Neuronal Death Induced by Repeated Cerebral Ischemia in Rats. *J Pharmacol Sci*, **104**: 329 -334.
- REITER, JR. (1998). Oxidative Damage in The Central Nervous System: Protection by Melatonin. *Progress in Neurobiology*, **56**: 359-384.
- REITER, JR., REGINA, C., CARNEIRO, C. (1997a). Melatonin In Relation To Cellular Antioxidative Defense Mechanisms. Review. *Horm. Metab. Res*, **29**; 363-372.
- REITER, JR., TANG, L., GARCIA, JJ., MUNOZ-HOYOS, A. (1997b). Pharmacological Actions of Melatonin in Oxygen Radical Pathophysiology. Minireview. *Life Sciences*, **60(25)**; 2255-2271.
- ROBB, SJ., ROBB-GASPER, LD., SCADUTO, RC., THOMAS, JR. AP., CONNOR, JR. (1999). Influence of Calcium and Iron on Cell Death and Mitochondrial Function in Oxidatively Stressed Astrocytes. *J. Neurosci. Res*, **556**: 674-686.
- ROSS JA., KASUM CM. (2002). Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. *Annu. Rev. Nutr*, **22**: 19-34.
- SADLER, T.W. (1996). Langman's Medikal Embriyoloji. 7. Baskı. (Çev. Ed. Başaklar A.C.), Palme Yayıncılık, Ankara.
- SHAGIRTHA, K., MUTHUMANI, M., PRABU, SM. (2011). Melatonin Abrogates Cadmium Induced Oxidative Stres Related Neurotoxicity in Rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **15(9)**; 1039-50.
- SARSILMAZ, M. (2009). Anatomi. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
- SARSILMAZ, M., SONGUR, A., ÖZYURT, H., KUŞ, İ., ÖZEN, OA., ÖZYURT, B., SÖĞÜT, S., AKYOL, Ö. (2003). Potential Role of Dietary ω-3 Essential Fatty Acids on Some Oxidant/Antioxidant Parameters in Rats' Corpus Striatum. *Prostaglandins, Leucotriens And Essential Fatty Acids*, **69**: 253-259.
- SATARUG, S., BAKER, JR., URBENJAPOL, S., HASWELL-ELKINS, M., B, REILLY, PEB., WILLIAMS, DJ., MOORE, MR. (2003). A Global Perspective on Cadmium Pollution and Toxicity in Non-Occupationally Exposed Population. *Toxicol Lett*, **137**: 65-83.
- SHUKLA, GS., SINGHAL, RL. (1984). The Present Status of Biological Effects of Toxic Metals in The Environment: Lead, Cadmium, and Manganese. *Can J Physiol Pharmacol*, **62(8)**: 1015-1031.
- SHUKLA, GS., HUSSAIN, T., SRIVASTAVA, RS., CHANDRA, SV. (1989). Glutathione Peroxidase and Catalase in Liver, Kidney, Testis and Brain Regions of Rats Following Cadmium Exposure and Subsequent Withdrawal. *Industrial Health*, **27**: 59-69.
- SHUKLA, A., SHUKLA, GS., SRIMAL, RC. (1996). Cadmium-Induced Alterations in Blood-Brain Barrier Permeability and Its Possible Correlation with Decreased Microvessel Antioxidant Potential in Rat. *Human Exp. Toxicol*, **15**: 400-405.
- SIMOPOULUS, AP. (1991). Omega -3 Fatty Acids in Health and Disease and in Growth and Development. *Am J Clin Nutr*, **54**: 438-463.

- SNELL, R.S. (2000). Tıp Fakültesi Öğrencileri için Klinik Nöroanatomî. (Çev. Ed. Yıldırım M.). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- STOHS, S.J., BAGCHI, D., HASSOUM, E., BAGCHI, M. (2000). Oxidative Mechanisms in The Toxicity of Chromium and Cadmium Ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **19**: 201–213.
- SUN, T.J., MILLER, M.L., HASTINGS, L. (1996). Effects of Inhalation of Cadmium on The Rat Olfactory System: Behavior and Morphology. *Neurotoxicol Teratol*, **18**: 89-98.
- SUN, Y., OBERLEY, L.W., LI, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, **34(3)**: 497-500.
- SUZUKI, K.T., SUNAGA, H., KOBAYASHI, E., SHIMOJO, N. (1986). Mercaptalbumin As A Selective Cadmium-Binding Protein in Rat Serum. *Toxicol Appl Pharmacol*, **86**: 466-473.
- ŞEFTALİOĞLU, A. (1998). Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3.Baskı. Feryal Matbaası, Adana.
- ŞIKTAR, E. (2008). Farklı Oda Sıcaklıklarında Uzun Süre Egzersiz Yaptırılan Ratlarda Melatonin ve Isı Stresinin Serbest Radikal ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı.
- TAKEDA, A., TAKEFUTA, S., IJIRO, H., OKADA, S., OKU, N. (1999). ¹⁰⁹Cd Transport in Rat Brain. *Brain Research Bulletin*, **49(6)**: 453– 457.
- TAN, F., BAĞIRICI, F., DEMİR, S., GÖKÇE, F., GENÇ, H., MARANGOZ, C. (1999). Kadmiyumun Sıçan Serebellumu Purkinje Hücre Yoğunluğuna Etkisi. *OMÜ Tıp Dergisi*, **162**: 128–132.
- TANER, D. (2002). Fonksiyonel Nöroanatomî. 3. Baskı. Özkan matbaacılık, Ankara.
- TAŞ, U. (2008). Tolüen Soluyan Sıçanlarda Oluşabilecek Karaciğer Hasarı ve Melatoninin Koruyucu Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı.
- THOMAS, TR., SMITH, BK., DANAHUE, OM., ALTENA, TS., JAMES-KRACKE, M., SUN, GY. (2004). Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Exercise on LDL and HDL Subfractions. *Metabolism*, **53(6)**: 749-754.
- TURJANSKI, AG., ROSENSTEIN, RE., ESTRIN, DA. (1998). Reactions of Melatonin and Related Indoles with Free Radicals: A Computational Study. *J Med Chem*, **41**: 3684-3689.
- ULUTAŞ, H. (2008). Akut Akciğer Travmalarında Melatonin ve Deksametazon'un Ratlar Üzerindeki Etkileri. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı.
- URATA, Y., HONMA, S., GOTO, S., TODOROKI, S., IIDA, T., CHO, S., HONMA, K., KONDO, T. (1999). Melatonin Induces G-Glutamylcysteine Synthetase Mediated by Activator Protein-1 in Human Vascular Endothelial Cells. *Free Radical Biology & Medicine*, **27 (7/8)**: 838–847.
- VARDAR, SA. (2002). Sıçan Beyin Kan Akımına Eksojen Melatoninin Akut Etkisi. Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı.
- VIAENE, MK., MASSCHELEIN, R., LEENDERS, J., DE GROOF, M., SWERTS, LJVC., ROELS, HA. (2000). Neurobehavioural Effects of Occupational Exposure to Cadmium: A Cross Sectional Epidemiological Study. *Occup Environ Med*, **57**: 19–27.
- VURMAZ, A. (2005). Etanol Verilen Ratlarda Quercetin'in Eritrosit Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı.
- WAISBERG, M., JOSEPH, P., HALE, B., BEYERSMANN, D. (2003). Molecular and Cellular Mechanisms of Cadmium Carcinogenesis. *Toxicology*, **192**: 95–117.
- WANG, IK., LIN-SHIAU, SY., LIN, JK. (1999). Induction of Apoptosis by Apigenin and Related Flavonoids Through Cytochrome C Release and Activation of Caspase-9 and Caspase-3 in Leukaemia HL-60 Cells. *Eur J Cancer*, **35**: 1517-1525.
- WATKINS, SR., HODGE, RM., COWMAN, DC., WICKHAM, PP. (1977). Cadmium-Binding Serum Protein. *Biochem Biophys Res Commun*, **74**: 1403-1410.

- WAXMAN, SG. (2002). Korrelatif Nöroanatomi. (Çev. Ed. Yıldırım M.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- WEBSTER WS., VALOIS AA. (1981). The Toxic Effects of Cadmium on The Neonatal Mouse CNS. *J Neuropathol Exp Neurol.*, **40(3)**: 247-257.
- WENZEL, U., KUNTZ, S., BRENDEL, MD., DANIEL, H. (2000). Dietary Flavone is A Potent Apoptosis Inducer in Human Colon Carcinoma Cells. *Cancer Res*, **60**: 3823-3831.
- YALÇIN, M. (2005). Uzun Süreli Fenitoin ve Karbamazepin Kullanılan Epilepsi Hastalarında Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde Cavalieri Prensipli ile Beyin-Beyincik Hacim ve Hacim Oranları Hesaplamaları. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı.
- YALÇIN, M. (2009). Ratlarda Kadmiumun Böbrekteki Hasarına Karşı Karnitinin Koruyucu Etkisinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı.
- YAŞAR, Z. (2010). Ratlarda Doksorubisinin Böbrekteki Hasarına Karşı Quersetinin Koruyucu Etkisinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı.
- YAZICI, C., KÖSE, K. (2004). Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal of Health Sciences)*, **13(2)**: 56-65.
- YILDIRIM, M. (2004). Topografik Anatomi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- YOSHIDA, S. (2001). Re-Evaluation of Acute Neurotoxic Effects of Cd⁺² on Mesencephalic Trigeminal Neurons of The Adult Rat. *Brain Research*, **892**: 102-110.
- YOUNG, G., CONQUER, J. (2005). Omega 3 Fatty Acid and Neuropsychiatric Disorders. *Reprod Nutr Dev*, **45**: 1-28.
- YÜZÜAK, H. (2008). Yaşlanma Sürecinde Pankreas Dokusunda NOX, MDA, GSH Düzeyleri ve Melatoninin Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı.
- ZALUPS, R., AHMAD, S. (2003). Molecular Handling of Cadmium in Transporting Epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*, **186**: 163-188.
- ZALUPS, RK., AHMAD, S. (2003). Molecular Handling of Cadmium in Transporting Epithelia. Review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **186**: 163-188.
- ZARARSIZ, İ., KUŞ, İ., YILMAZ, HR., PEKMEZ, H., ÖGETÜRK, M., SARSILMAZ, M. (2004). Sıçan Prefrontal Korteksinde Formaldehit Maruziyetiyle Oluşan Oksidatif Hasara Karşı Omega-3 Yağ Asitlerinin Koruyucu Etki. *Fırat Tıp Dergisi*, **9(2)**: 35-39.
- ZHENG, W., PERRY, DF., NELSON, DL., APOSHIAN, V. (1991). Choroid Plexus Protects Cerebrospinal fluid Against Toxic Metals. *FASEB J*, **5**: 2188 –2193.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Sezer AKÇER

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana, 22.08.1980

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Okul / Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Biyoloji	Ondokuzmayıs Üniversitesi	2004
Y. Lisans	Anatomi (Tıp)	Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi	2007
Doktora	Anatomi (Tıp)	Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi	2011

Yüksek Lisans Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışmanı:

İnsanda Tractus Olfactorius'un Lif Yapısının İncelenmesi (*Danışman: Doç. Dr. Oğuz Aslan ÖZEN*).

Doktora Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışmanı:

Ratlarda Kadmiyum Maruziyetine Bağlı Olarak Gelişen Serebrum ve Serebellumdaki Değişiklikler Üzerine Kuersetin, Balık Omega-3 Yağ Asitleri ile Melatoninin Etkileri (*Danışman: Doç. Dr. Murat YAĞMURCA*).

Projelerde Yaptığı Görevler:

1- Ratlarda Kadmiyum Maruziyetine Bağlı Olarak Gelişen Serebrum ve Serebellumdaki Değişiklikler Üzerine Kuersetin, Balık Omega-3 Yağ Asitleri ile Melatoninin Etkileri *Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Koordinasyon Birimi Projesi, 10.TIP.01, Asıl Araştırmacı, 2011.*

2- Willis Poligonu (Circulus arteriosus cerebri) Varyasyonlarının MR-Anjiyografi Yöntemi Kullanılarak İncelenmesi *Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Projeleri, Araştırmacı, 2010.*

3- Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İkinci Sınıf Öğrencilerinin Anatomi Pratik Uygulamalarında Kadavra, Maket, Slayt Kullanılmasının Anatomik Bilgilerin Öğrenilmesi ve Hatırlanması Üzerine Etkileri *Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Koordinasyon Birimi Projesi, 10.REK.05, Araştırmacı, 2010.*

4- İnsanda Tractus Olfactorius'un Lif Yapısının İncelenmesi *Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu Projesi*, 06.TIP.31, **Asıl Araştırmacı**, 2007.

5- Anatomi Pratik Derslerinde Öğrenci Performanslarının Değerlendirilmesi, *Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi*, 06.TIP.05, **Araştırmacı**, 2006.

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

1- Türk Anatomi ve Klinik Anatomi Derneği.

Katıldığı Kurslar

1- I. Kök Hücre Kursu , (25-26 Haziran 2010, Ankara)

2- Kadavrada Üroonkolojik Cerrahi Anatomi Diseksiyon Kursu (29 Nisan-1 Mayıs 2010, Mersin)

3- Deney Hayvanları Kullanımı Eğitim Kursu (6-10 Nisan 2009, Isparta).

4-Klinik ve Deneysel Çalışmalarda Stereolojik Yöntemler Kursu (27-29 Haziran 2006, Afyonkarahisar).

5- Deney Hayvanlarının Biyolojik araştırmalarda Kullanılması-IV Kursu (15-16 Mayıs 2006, Denizli).

Katıldığı Kongreler

1- Joint Meeting of Anatomical Societies 2011 (19-22 Mayıs 2011, Bursa/TURKEY)

2- Uluslararası Katılımlı 13. Ulusal Anatomi Kongresi (28 Ekim-1 Kasım 2010, Girne/KIBRIS)

3- 9. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi (13-17 Nisan 2010, İstanbul)

4- 10th Congress European Association of Clinical Anatomy (2-5 Eylül 2009, İstanbul/TURKEY)

5- VI. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi (9-13 Nisan 2007, Karabük).

6- Uluslararası Katılımlı XI. Ulusal Anatomi Kongresi (26-29 Ekim 2007, Denizli).

7- X. Ulusal Anatomi Kongresi (6-10 Eylül 2006, Bodrum).

8- Türk İmmunolji Derneği Bölge Toplantıları IV Katılımı (25-26 Kasım 2005, Afyonkarahisar).

Sempozyumlar ve Seminerler

1- V. Kök Hücre Sempozyumu (25-26 Haziran 2010, Ankara)

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

A1. Ucok K, Akkaya M, Genc A, **Akcer S**, Gonul Y, Cosar E, Koken G. ‘Assessment of pulmonary functions and anthropometric measurements in women with polycystic ovary syndrome’, *‘Gynecological Endocrinology’*, 26, 827-832, 2010.

A2. Songur A, Uygur R, **Akcer S**, Toktas M, ‘Fenestrated brachial vein perforated by the lateral root of median nerve: case report’, *‘International Journal of Clinical and Experimental Anatomy’*, 3, 65, 2009.

B.Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :

B1. Ö. Verim, S. Taşgetiren, A. Songur, **S. Akçer**. ‘İnsan Tibia ve Fibula Kemiklerinin 3D Modeli ve Statik Sonlu Elemanlar Analizi’, *‘6th International Advanced Technologies Symposium (IATS’11)’*, Vol. 7, s. 98-101, 2011.

B2. Ucok K, Akkaya M, Genc A, **Akcer S**, Gonul Y, Cosar E, Koken G., ‘Respiration Function Tests and Anthropometry Measurements in Women With Polycystic Ovary Syndrome’, *10th Congress European Association of Clinical Anatomy, s. 137, Istanbul, Turkey, P-114, 2009.*

B3. Songur A, Uygur R, **Akcer S**, Toktas M., ‘Fenestrated brachial vein perforated by the lateral root of median nerve: case report’, *‘10th Congress European Association of Clinical Anatomy, s. 160, Istanbul, Turkey, P-177, 2009.*

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

D1. Turamanlar O, Özen OA, **Akçer S**, Toktaş M. ‘Modern anatominin kurucularından Hasan Mazhar Paşa’, *‘Kocatepe Tıp Dergisi’*, (Kabul Tarihi: 27.12.2011).

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1. Turamanlar O, Özen OA, **Akçer S**, Toktaş M. ‘One of the founders of modern anatomy in Turkey: Hasan Mazhar Pasha’, *13. Ulusal Anatomi Kongresi, Cilt 4, s 83, Girne, Kıbrıs, 2010.*

E2. Songur A, **Akçer S**, Gönül Y, Toktaş M, Üzün İ. ‘Variations of circle of Willis’, 13. *Ulusal Anatomi Kongresi*, Cilt 4, s 45, Girne, Kıbrıs, 2010.

E3. Üçok K, Akkaya M, Genç A, **Akçer S**, Gönül Y, Coşar E, Köken G. ”Polikistik over sendromlu kadınlarda solunum fonksiyon testleri ve antropometrik ölçümler”, *II. Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu*, s. 34, İzmir, 2009.

E4. Turamanlar O, Kırpıko O, Özen OA, Değirmenci B, **Akçer S**, Uygur R. “Vena hepatica media yokluğu ile birlikte retroaortik vena renalis: çok nadir bir olgu sunumu” ,12.*Ulusal Anatomi Kongresi*, Cilt 2, s 58, Mersin, 2008.

E5. **Akçer S**, Ozen OA, Songur A, Bas O, Sahin O, Kucuker H, Uzun I., “ İnsanda Tractus Olfactorius’un Lif Yapısının İncelenmesi”, 6. *Ulusal Sinirbilimleri Kongresi*, Cilt 6, s 13, Karabük, 2007.

E6. Baş O, Özen OA, Songur A, **Akçer S**, Turamanlar O., “A case of bifid reversed palmaris longus muscle”, 10. *Ulusal Anatomi Kongresi*, Cilt 5, s 19, Bodrum, 2006.