

TC  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

FARKLI FREKANSLARDA ELEKTROMANYETİK  
DALGALARIN FARELERDE AKUT PENTİLENTETRAZOL  
NÖBET MODELİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Nilgün ÇINAR  
UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR-2006

## ÖNSÖZ

Deneysel olarak gerçekleştirdiğimiz farelerdeki epilepsi modelinde, farklı sürelerdeki ve farklı frekanslardaki manyetik alanların, epileptik nöbetler üzerine olan etkisini inceleyen bu tez çalışmasının, günlük hayatta sürekli maruz kaldığımız çevremizdeki manyetik alanların bizler üzerindeki etkilerine de ışık tutabileceğini düşünmekteyim.

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardım ve destek gördüğüm, bilimsel yönünü her zaman örnek alacağım sayın hocam Prof.Dr. Gazi Özdemir'e,

Bu çalışmanın her aşamasında bilgi ve deneyiminden yararlandığım sayın hocam Prof.Dr. O. Oğuz Erdinç'e, Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr. M. Celalettin Baykul'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımcı olan, bilimsel ve sosyal desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Nevzat Uzuner, Doç.Dr. Ceyhan Kutlu, Doç.Dr. Demet Özbabalık, Yrd.Doç.Dr. Serhat Özkan ve Yrd.Doç.Dr. A. Özcan Özdemir'e ,

Tezim sırasında yardımlarını esirgemeyen, Yrd.Doç.Dr. Başar Sırmagül ve Dr. Ertuğrul Çolak'a

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Nilgün Çınar

Eskişehir 2006

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	45
SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	50

## KISALTMALAR

EMD :Elektromanyetik dalga

PTZ :Pentilentetrazol

$\mu$ T :Mikrotesla

nt :Nanotesla

mT :Militesla

Hz :Hertz

MHz :Megahertz

GHz :Gigahertz

KHz :Kilohertz

GABA :Gamaaminobütirikasit

AMPA :Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilozoksazol-4-propionat

NMDA : N-Metil D- Aspartikasit

EMG :Elektromiyelografi

MEG :Magnetoensefalogram

MES :Maksimal Elektriksel Şok

GSM :Global system for mobile communication

DCS :Digital Communication System

EEG :Elektroensefalografi

DC :Direct Current

AC :Alterne Current

UWB : Ultrawideband

SAR :Specific Soğurma Oranı

W :Watt

Mw :Miliwatt

5HT2 :5 Hidroksitriptamin

Ca :Kalsiyum

Cl :Klor

Na :Sodyum

NO :Nitrik oksit

IP : İntraperitoneal

Sc :Subkutan

## ÖZET:

Elektromanyetik dalgaların (EMD), insanlar üzerine olan etkileri ve bunun sonucunda çeşitli hastalıklar ile olan ilişkileri araştırılmaktadır. Diğer hastalıklar ile karşılaştırıldığında EMD'lerin epilepsi nöbetleri üzerine olan etkisi henüz yeterince bilinmemektedir.

Çalışmamızda, farelerde farklı frekanslardaki EMD'lere farklı sürelerde maruz kalmanın PTZ ile oluşturulmuş epilepsi modelinde, nöbetlerin başlama süresi, şiddeti ve nöbetler sırasındaki mortalite üzerine olan etkisini, kontrol grubu ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

Yapılan çalışma 180 erkek albino fare üzerinde yapıldı. Farelerin ağırlıkları 25-30 gm olup, yaşları 3-4 hafta arasındaydı.

10 fareden oluşan gruplar 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik sürelerde ve her bir sürede de 900, 700, 500, 300 ve 100 MHz'lik EMD'ye maruz bırakıldı. EMD sonrası farelere PTZ 60 mg/kg dozunda İP yoldan enjekte edildi. Her bir kontrol grubuna da, bu sürelerin bitiminde elektromanyetik alan uygulanmaksızın sadece PTZ İP enjekte edildi. Farelerde oluşturulan nöbetler izlenerek skorlandı. EMD oluşturulması için bir anten kullanıldı. İlk nöbet latansı ve nöbetlerin şiddeti üzerine, aynı sürede farklı şiddetlerde veya aynı dozda farklı sürelerde uygulanan EMD farklı etkiler oluşturdu, ancak şiddetin veya zamanın artışı veya azalışı ile etkideki değişiklik arasında paralellik gözlenmedi.

Tüm bu veriler, farklı frekanslardaki EMD'lerin akut PTZ epileptik modeli üzerine etkilerinin de, farklı olabileceğini düşündürmektedir.

## **SUMMARY:**

The effect of electromagnetic waves (EMW) on human beings and as a result of this, the relationship of the EMW with some diseases are being widely studied. Comparing with the other diseases, the effect of EMD on epilepsy seizures is not known enough yet.

In our study; we aimed to research the effect of EMD exposure in different frequencies and in different time intervals on latency, severity and the mortality difference between the seizures of PTZ epileptic model of mice by comparing with the control group.

The study was made on 180 albino mice. The weight of mice was 25-30 mg and the ages were between 3-4 weeks.

The group that consists of 10 mice were exposed to EMD by 20hour,12 hour and 2 hours periods and in each time period they were exposed to 900,700,500,300,100 MHz EMD. After EMD, PTZ was injected to the mice in 60mg/kg dose via intraperitoneal. By the way only PTZ IP was injected to each control group after the end of this time without elektromagnetic area exposure. The seizures that were observed on mice were observed and scored. An antenna was used for the EMD exposure.

The EMD in different frequency at the same time intervals and the EMD in different time intervals at the same frequencies caused differnt effects on the latency and the severity of the first seizure But no parallellism between the effect with the increasing or the decreasing frequency or time period was obsorved.

These all data suggests taht EMD with different frequencies may have different effects on acute PTZ epileptic model.

## **GİRİŞ ve AMAÇ:**

Elektromanyetik dalgaların (EMD), insanlar üzerine olan etkileri ve bunun sonucunda çeşitli hastalıklar ile olan ilişkileri araştırılmaktadır. Diğer hastalıklar ile karşılaştırıldığında EMD'lerin epilepsi nöbetleri üzerine olan etkisi henüz yeterince bilinmemektedir.

Epileptik nöbetler beyindeki nöronların, genellikle sınırlı süreli, aşırı veya hipersenkron aktivitesinin klinik gösterisi veya gösterileridir. Bu klinik göstergeler, hastanın kendisinin veya bir görgü tanığının algıladığı, bilinç bozulması ve/veya motor, duyuşsal, otonomik veya psişik olaylar gibi, ani ve geçici anormal olaylar biçiminde olabilir. Terminoloji olarak "Epileptik bozukluk", tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle ayırt edilen kronik bir nörolojik durumu veya epileptik bozukluk olarak değerlendirilebilecek olan ve kronik tekrarlayıcı epileptik nöbetlerin görüldüğü durumları (epilepsiler) anlatır (1,2). Hayvan modelleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, klinik olarak karşımıza çıkan nöbetlerin patogenezi, epileptik nöronun özelliklerini ve nöbet eşiğini değiştiren faktörleri aydınlatmada önemli rol oynamıştır (3,4).

Teknolojinin gelişmesi ile birlikte, insanlar ve epilepsi hastaları sürekli olarak EMD ve alanlara maruz kalmaktadırlar. Günlük yaşamda, çevremizde yer alan alternatif elektrik akımına, bilgisayar ekranları, radyo, televizyon, cep telefonu, radar cihazları, radyo benzeri ve mikrodalga frekanslarında yayın yapan vericiler birer elektromanyetik alan ve dalga kaynağı olarak örnek verilebilir. Tüm bu EMD kaynaklarının hepsi farklı frekanslarda etki oluşturmaktadır. EMD ve sağlık konusunda halen çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Araştırmaların bir kısmı EMD'ye bağlı ciddi etkilerin olduğunu gösterirken, olumlu



sonuçların bildirildiği raporlar da yayınlanmaktadır. Farklı dalga frekanslarındaki EMD ve alanlarının, biyolojik sistemler üzerine olan etkileri halen tartışılmaktadır.

Çalışmamızda, farelerde farklı frekanslardaki EMD'lere farklı sürelerde maruz kalmanın PTZ ile oluşturulmuş epilepsi modelinde, nöbetlerin başlama süresi, şiddeti ve nöbetler sırasındaki mortalite üzerine olan etkisini, kontrol grubu ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER:**

### **EMD'NİN BİYOLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI MANYETİK ALANLAR**

Çok düşük frekanslar tesla düzeyinde ölçülür. 1 picotesla,  $10^{-8}$  gauss manyetik alana eşittir. Örneğin dünyanın elektromanyetik alanı birkaç mikro tesla'dır ( $\mu T$ ). Çok düşük frekanslı manyetik alanların etkileri şu şekilde açıklanabilmektedir (5):

1) Manyetik indüksiyon: Statik manyetik alanlar, çözeltiler içinde hareket halindeki iyonlar üzerine kuvvet uygular.

2) Manyeto mekanik etki: Kuş, arı, böceklerin yönlerini bulması, hemoglobinin stabilitesi üzerindeki etkiler gibi.

3) Elektronik etkileşimler: Bazı kimyasal reaksiyonlar. (DNA molekülleri üzerindeki etkiler gibi) bu grupta incelenir.

### **EMD ve KAN BASINCI**

Ülkemizde kullanılmakta olan cep telefonlarının yaydığı EMD'lerin kan basıncı üzerine etkileri konusunda çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. 35 dakika 900 MHz.lik cep telefonunun yedi sağlıklı kişiye uygulanımı sonrası, istirahat halinde iken kan basınçları ölçüldü ve 5-10 mmHg artış saptanmıştır ve bu durumun sempatik efferent aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmüştür (6). Bununla birlikte yayınlanmış bir raporda ise, çalışmadaki yapılmış istatistiksel metodlar eleştirilmiş, bu tür sonuçların toplumda yayınlanması ile, toplumda huzursuzluk yaratabileceği öne sürülmüştür (7).

## **EMD VE KANSER**

Beyin tümörleri ve cep telefonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Muskat ve arkadaşları 5 ayrı medikal merkezde yaptıkları çalışmalarda sadece beyin tümörü olan 469 hasta ile, 422 kişiden oluşan kontrol grubu ile birlikte, cep telefonlarını yıllık ve saat/aylık kullanım süresi yönünden karşılaştırmışlar ve beyin tümörü ile ilişki olamayacağı sonucuna varmışlardır (8).

Çocukluk dönemindeki tümörler ile yüksek gerilim hattı yakınlarında (50-60 Hz) yaşam sürdürülmesi ilişkisi yönünden farklı görüşler ortaya atılmış, ancak lösemi, santral sinir sistemi veya diğer çocukluk çağı kanserleri arasında herhangi bir bağlantı bulunmadığı düşüncesi ağırlık kazanmıştır (9).

## **EMD ve MELATONİN**

Manyetik alanların pineal bez aktivitesi üzerine de etkileri bulunmaktadır. Birçok çalışmada manyetik alanın, endojen antiepileptik bir bileşik olan ve pineal bezden salınan melatoninin etkisini değiştirebileceği gösterilmiştir. Manyetik alanların pineal bez aktivitesi üzerine de etkileri vardır. Bu alanlar aynı zamanda dopaminerjik, serotonerjik ve endojen opioiderjik fonksiyonları regüle etmektedir (10). Laboratuvar hayvanlarında yapay olarak düzenlenen manyetik alanların, habenular komplekste bir kapı fonksiyonu olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (10). Habenular kompleksteki dopaminerjik sistemler, orta beyin / striatal yerleşimli dopaminerjik nöronlar ile etkileşime girmektedir (11). Ventrikül içine antimelatonin antikor enjeksiyonu sonrası, sadece enjeksiyon tarafında geçici epileptiform anormallikler oluşmaktadır (12). Ratlarda nokturnal deneysel manyetik alan uygulaması muhtemelen melatonin sentez ve salınımını baskılayarak, nöbetlere neden olabilmektedir (13).

Mongolian gerbillerde spontan olarak nöbetler oluşmuştur. Pinealektomi ile nöbet sıklığında belirgin artış görülmüştür ve bu sıklık subkutan melatonin uygulanımı sonrası normal aralıklara düşmüştür (14). Pinealektomi ayrıca GABA bağlanımını kolaylaştırmış ve bu bağlanımda diüurnal varyasyonda azalmaya sebep olmuştur. Bu melatonin uygulanımı ile de normale dönmüştür (15).

Kendi isteği ile katılan 37 gönüllü erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, iki çeşit cep telefonunun etkileri araştırılmıştır. Gönüllüler 2 saat/gün, 5 gün/hafta süreler ile 14:00-16:00 ve 16:30-18:30 saatleri arasında 4 hafta süre ile cep telefonunun etkisine maruz bırakılmıştır. Her iki telefonun etkisi arasında belirgin anlamda melatonin salınımı üzerinde farklılık saptanmamıştır (16).

Bir çocukta fenobarbitale ek olarak yüksek doz melatonin (7.5 mg/kg) uygulanımı, önceden dirençli olan miyoklonik epilepsi kontrolüne destek olmuştur (17).

Uzun süreli 0.1-mT, 50 Hz.lik manyetik alana maruz kalan ratlarda, melatonin sentezi azalmıştır (18-20). Düşük frekanstaki (50-60 Hz) EMD'nin özellikle nöroendokrin sistem üzerindeki etkileri önemlidir. Örneğin, melatoninin sirkadiyen ritminin değiştiği, pineal bezin fonksiyonunda azalmanın arttığı rapor edilmiştir. Yine ratların pinealinde N-Asetil Transferaz enziminin inhibe olduğu, melatoninin nokturnal pik amplitüdünde düşme, pik oluşma zamanında ise gecikmeler olduğu bildirilmiştir (21).

Gsm 900 ve DCS 1800 tip cep telefonların, 38 sağlıklı erkekte melatonin salınımı üzerindeki etkilerini araştırmak amacı ile, haftanın 5 günü (günde 2 saat) toplam 4 hafta süre ile telefonların maksimum güçleri ile uygulanma yapılmış, çalışma sonunda sirkadiyen ritm

bozulmadığı gibi, her iki tip telefonun etkileri arasında da anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (16).

Melatoninin ratlarda ayrıca nöbetlerin kindling modeline antikonvulzan etkisi de bulunmaktadır. Bu da manyetik stimülasyona duyarlı olabilmektedir (22). Melatoninin ayrıca nöroprotektif etkileri de olduğu düşünülmektedir (23).

## **CEP TELEFONLARI**

Kafa modellerinde yapılan çalışmalarda, bir model olarak cep telefonlarına benzer 0.25 W değerinde gücün, bir anten aracılığı ile verilmesi sonucunda, beyinde 0.11 0C ısı artışı saptanmıştır (24). Bu ısı artışının tehlikeli boyutlarda olmadığı, SAR değerinin 10 gm hacim değeri için 1.6 W kg olduğu belirtilmiştir. Eksternal pacemakerlar ile GSM ve DCS tipi cep telefonlarının etkileştiği ve bundan dolayı eksternal pace-maker kullanan hastaların bu konuda uyarılmaları gerektiği bildirilmiştir (25). Yapılan araştırmalarda, cep telefonu kullanıcılarının kullanmayan kişiler ile karşılaştırılmasında, kullananlarda daha fazla sıklıkla baş ağrısı şikayeti, temporal, aurikular ve oksipital bölgelerinde konuşma başlangıcında başlayan yanma, uyuşma hissi gibi hoş gitmeyen duyular algıladıkları, bu yakınmaların konuşma bittikten sonra yaklaşık bir saat kadar süre sonra azalmaya başladığı belirtilmiştir. Bu şikayetlerin, cep telefonu kullanıcılarının önceden olan, olağan baş ağrılarından daha farklı olduğu doldurulan anket belgelerinde belirtilmiştir (26). Çalışmalar göstermiştir ki, EMD'ler kafatası ve kemikten penetre olabilmekte, akustik uyarın nedeniyle beynin elektriksel yanıtını değiştirebilmekte ve bu nedenle nöronal aktivite üzerinde değişikliklere yol açabilmektedir (27). GSM ve DCS tipi cep telefonları kullanımı sonucu, hastanelerde kullanılmakta olan elektrikli medikal cihaz ve monitörlerin görüntü ve traseleri etkilenecek sağlık ekibine

zorluklar yaratabilmektedir. Bu şekilde etkileşime EMG cihazı kullanırken oluşabilecek interferans örnek olarak verilebilir (28).

## **EMD VE NÖBETLER**

Nöbetler üzerine, elektromanyetik alanın etkisi kesin olarak belirlenememiştir. Yapılan çok az çalışmada hayvan ve hücrel modellerde dışarıdan uygulanan manyetik alanın etkileri gösterilebilmiştir. Etkili alternan alanlar genellikle endüstri ve güç kaynaklarının oluşturduğu atmosferik bölgelerin menziline bulunan frekanslardaki jeomanyetik alanlardan daha fazladır. Endüstri ve güçlü atmosferik alan bölgelerindeki frekanslarda jeomanyetik alanlara göre etkili altern alanlar daha geniştir. Bazı etkiler hafiftir ve tespit etmek için ayrıntılı ölçüm gerektirmektedir. Örneğin Juutilainen ve arkadaşları (29), odyogenetik ratlarda nöbet latansında uzama bulmuştur. Amygdal bölgelerinde kindling yapılmış ratlarda, güç kaynakları frekansları deşarj sonrası kısalmıştır (30-31). Kindling kazanımı değişmemiştir, fakat tam olarak kindling yapılmış ratlarda, genel nöbetler için eşik değeri yükselmiştir (31). Çalışmalarda, bu etkilerin mekanizmaları çalışılmadığı halde, muhtemel içeriklerinin sinyal iletimi (32), kalsiyum mobilizasyonu (32), endojen opioidler (33) ve melatonin ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Zayıf (0.1-0.185-mT), 60 Hz manyetik alanlara maruz kalma, nöbet frekansını ve ratlarda pentilentetrazol (PTZ) ile olan mortaliteyi azaltmıştır (34). Manyetik alanlar için Ca kanalları hedef alınarak PTZ, ratların hipokampal bölgelerindeki nöronlara Ca geçişini artırmaktadır. PTZ ile indüklenen nöbetlerde manyetik alanın etkisini gösteren diğer grup başarısız olmuştur (0.2mT, 50 Hz, enjeksiyon sonrası bir saat içinde) (35). Rat hipokampal bölümlerinde, karbakol ile indüklenen  $\beta$  aktivitesi (36) ve ürethan ile anestezi altında olan ratlardaki endojen

hipokampal teta aktivitesi (37) sırası ile 1-60 Hz arası alterne alanlar altında düzensiz hale gelmiştir. İnvitro olarak karbakol ile indüklenen teta aktivitesindeki değişiklikleri nitrik oksit sentetaz inhibitörleri önlemiştir (36). Jenrow ve arkadaşları manyetik alan için hedef olarak senkronizasyona rezonans mekanizmalarını da dahil ettiler (37). Etkili alan şiddetleri iki frekans için farklı bulunmuş, fakat bunun deney şartları ile ilgili olabileceği düşünülmüş ve 60 Hz'lik alan daha az etkili bulunmuştur. Düşük mili-Tesla bölgesinde 60 Hz'lik manyetik alana maruziyet, zamana bağlı kolin geri alımını artırmaya eğilimlidir (38), fakat yazarlar manyetik alan etki mekanizmasını henüz tam olarak bilememektedirler.

Epileptiform aktivite üzerine statik manyetik alanların etkileri hakkında yayınlanmış bilgiler henüz yeterli değildir. Farelerin hipokampal bölümlerinde 2-3 mT akım yoğunluğunda DC manyetik alana maruz kalma sonrası amplitüdüleri azalmış, manyetik alan etkisinin kalkması ile amplitüdülerinde tekrar artış saptanmıştır. Bu etkilerin dantrolen ile önlenemediği ve dantrolenin hücre içi Ca salınımına etkili olduğu belirtilmiştir (39). Kültürlerde saptanan fare spinal kord nöronlarında, hücre içi N-methyl-d-aspartat'a (NMDA) olan cevaplar, alternan kutuplu dört sabit mıknatısın alanı ile oluşturulmuş 10-mT gradient alanda yavaşça azalmıştır (40). Bu ve diğer hücresel etkiler için gözlenen moleküler mekanizmalar araştırma safhasındadır. Bu akımın oluşturduğu alanın en etkili bölgelerine fareleri yerleştirmek, frink farelerinde sesle oluşan nöbetlerin eşiğini etkilemiş, farelerdeki AMPA ile oluşturulan status epileptikus ve hipokampal nöronal ölümü iyileştirmiş ve intraserebroventriküler NMDA enjeksiyonundan sonraki senkron klonik ekstremite jerkleri gösteren farelerin oranını azaltmıştır (41).

EMD ve nöbetler arasındaki ilişkiyi literatürde ilk olarak deneysel hayvan modeli üzerinde Servantie ve arkadaşları araştırmışlardır. 30-35 gm ağırlığında 300 adet beyaz albino fareye 5

$\pm 1$  mW/cm<sup>2</sup> yoğunluğundaki EMD'yi 8, 15, 20, 27, 36 gün süre ile uygulamışlar ve PTZ yanıtlarını incelemişlerdir. Diğer bir gruba EMD verilmeyerek, sonuçlar EMD verilen grup ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada, latans değerinin süre ile birlikte giderek azaldığı saptanmış ve 27 günlük sürede en belirgin azalmanın olduğuna dikkat çekilmiştir. Mortalite oranının da EMD uygulama süresi ile birlikte uyumlu olarak arttığı belirtilmiştir. 36 gün süre ile EMD uygulanan fareler arasında sağ kalan farelerde bazı adaptasyon mekanizmalarının olduğu düşünülmektedir (42). Ossenkop ve Cain, ratlara 60 Hz manyetik alanı 1.85 gauss (185 microTesla) şiddetine kadar artırarak, 1 saat kadar verdiler. Kontrol grubuna EMD uygulamadılar. Her iki gruba da PTZ ( 45-75 mg/kg) enjekte ettiler (43). Ossenkopp ve Cain PTZ ile indükledikleri nöbetler ve ratların letalitesi üzerinde 60 Hz manyetik alanın inhibitör bir etkiye sahip olduğunu, istatistiksel olarak anlamlı farklar ile birlikte gösterdiler (34). Aynı şekilde, başka bir çalışmada 60 Hz manyetik alanın 72 saat süre ve 1.5 Tesla şiddetinde farelere uygulanımı sonrası, farelere PTZ enjeksiyonu uygulanmıştır. Ortalama nöbet düzeyi, nöbete kadar olan ortalama süre ve jeneralize nöbet geçirme oranlarının karşılaştırılması sonrası anlamlı bir farklılığın olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır (43).

## **PULSATİL EMD'NİN NÖBETLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Beyinde yer alan mekanosensitif membran iyon kanalları ile insanlar üzerinde oluşan çevresel manyetik alan etkileşimleri açıklanabilmektedir. Alternatif akım (AC) manyetik alan modellerinde, 10 Hz altındaki frekanslar minimal etkiye sahiptirler. Dobson St Pierre puls alanların, kare dalgaların ve direkt akım (DC) alanların da iyon kapılarını zorlayarak açabileceklerini ve bu modellerle santral sinir sisteminde etkili olabileceklerini gösterdiler. Manyetik alanların epileptik hastalarda gösterdiği etkilerini de bu şekilde açıklayabileceklerini de bildirttiler (44). Puls mikrodalgaların ratların beyinlerinde GABA



nöronlarını etkileyebileceği, kronik uygulanan puls mikrodalgaların aracılığı ile odyojenik nöbetlerin azalabileceği ortaya çıkmıştır. Pappas ve arkadaşları ratlarda 2.7 GHz puls mikrodalgaların 20mW/cm<sup>2</sup>'ye kadar PTZ ile indüklenmiş nöbetlerde etkisinin olmadığını görmüşlerdir (45). Mikrodalga uygulaması sonrası, hipertermi geliştirme riski, metabolik hızda meydana gelebilecek değişiklikler, PTZ ve klordiazepokside karşı yanıtta da değişikliklere yol açabileceği şeklinde sonuçlar beklenirse de mikrodalga uygulaması ile herhangi bir farklılık saptanmamıştır (45). Pappas yaptığı çalışmada (45), 30 dakikalık puls mikrodalgaların (0, 5, 10, 15mW/cm<sup>2</sup>), PTZ'ye bağlı nöbetlerde bazı değişiklikler yapabildiğini saptamıştır. Odyojenik uyarılarla epileptiform aktivite oluşturularak, fare beyinlerine 2 veya 3 Hz frekansında elektromanyetik dalga verilmiş, çalışmanın sonucunda elektromanyetik dalganın paroksizmal aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (10). 50-60 Hz frekanslarda manyetik alanların ratlarda PTZ ile indüklenen nöbetlerin letal etkilerini azalttığı bildirilmiştir (30). Eksternal manyetik alan uygulaması sonrası, epileptik aktivitenin normal sınırlara doğru belirgin olarak değişme gösterdiği gözlenmiştir. Ortaya çıkan bu etkinin rezonans fenomeni ile açıklanabileceği düşünülmüştür (46). Genel olarak manyetik alanların nöbet aktivitesini inhibe ettiği şeklinde bilgi mevcuttur (30). Manyetik stimülasyon sonrası epileptik hastalarda meydana gelen nöbet aktivasyonunda inhibisyonun etki mekanizması "Nöral ağ modeli" ile açıklanabilmektedir (10). Bu model paroksizmal deşarjların bulunduğu bölgelerde, nöronlarda ortaya çıkan inhibisyon mekanizması ile ilişkilidir (10).

Askeri veya sivil amaçla silahlara karşı haber alma amacı ile puls utrawideband (UWB) sisteminin dokularda hasara neden olabileceği şeklindeki etkiyi araştıran bir çalışmada, PBG3 Kentech Pulse Generator cihazı ile, ratlar üzerinde çalışılarak, ratlara verilen PTZ sonrası indüklenen nöbetlerde herhangi bir etkinin olmadığı sonucuna varılmıştır (47). UWB'ye maruz kalmanın beyinde proto-onkogen c-fos proteini, serumda aspartat

transaminaz, kreatin kinaz ve amilaz düzeylerinde anlamlı değişikliklere yol açmadığı görüşüne varılmıştır. Magnetoensefalogram (MEG) ile yapılan çalışmada düşük ekstenal manyetik alanların, nöbet aktivitesi üzerinde azaltıcı etkisi olduğu kanıtlanmıştır. İleride epileptik nöbetlerin kontrolünde yeni ufukların açılabileceği şeklinde görüşler öne sürülmüştür (47).

## **REPETETİF MANYETİK STİMÜLASYON ETKİLERİ**

Repetitif manyetik stimülasyon tekniği, stimülatöre yakın yerleşen bakır sarmal içeren şarj aletinden oluşur. Büyük manyetik alanlar ( $>2T$ ), sarmala uygulanan her bir atımda meydana gelir. Manyetik alandaki hızlı değişiklikler elektrik akımları oluşturarak bir sarmala benzer şekilde dokuyu uyarıcı etkiye sahiptirler. Küçük akımlar sarmalden daha uzakta oluşur, çünkü manyetik alan uzaklık ile azalmaktadır. Etkili elektrik akım stimülasyonu 2 cm.den daha uzak mesafede oluşmamaktadır (48). Kısa süreler için 50 Hz' e kadar hızlı oranlarda stimülasyon veren aletler (ısınma ile sınırlandırılmış) 1989 yılında uygun hale getirildiler. Bu aletlerin kullanılabilirliği klinik çalışmalar ile kolaylaştırılmıştır.

Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon, deprese hastalarda nöbet benzeri durumları gözlemek amacı ile kullanılmaya başlanmıştır (49). Bu kullanım, repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon tekniğinin güvenilirliği hakkındaki görüşleri desteklemiş ve sonuçta stimülasyon için önerilen parametreler oluşturulmuştur (50). Bazı çalışmalarda repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon tekniğinin nöbetleri provoke ettiği düşünülse de (51-52), görülmektedir ki repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonun zıt etkileri sık değildir (53-55). İlginç olarak bir çok farklı nöbet sonrası prolaktin ve lüteinize hormonun geçici artışları

6 hastadan sadece 1 tanesinde görülmüştür (52). Bu da stimülasyon ile indüklenen olayların, epileptik olaylardan farklı olduğunu göstermektedir.

Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonun etkileri genellikle stimülasyon oranlarına bağlıdır. Düşük frekanslarda ( $\leq 1\text{Hz}$ ) repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonun motor korteks eksitabilitesini azaltabileceği düşünülmektedir (56). Düşük frekanslarda elektrik stimülasyonu ayrıca, amigdala-kindled nöbetlerin gelişimini önleyebilmektedir (57). Diğer yandan, repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon'un yüksek frekansları (5-25 Hz) uyarıcı olabilmektedir ve bazı hastalarda epileptik odağın aktivasyonu için daha efektif olabilmektedir (58). Tedaviye dirençli epilepsi vakalarında, yüksek frekanslı repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon dahi, diken sıklığını azaltabilme yeteneğindedir (59).

Epilepsi tedavisi için manyetik alan hakkında klinik denemelerin belirlenmesi için manyetik alanın tanımlanması, stimülasyon oranları ve stimülasyonun yeri önemlidir. Bu arada, transkraniyal manyetik stimülasyonun terapötik yaklaşım olarak yararlı olduğunu gösteren bazı deliller de vardır. Mezo-temporal epileptik odağı olan 19 hasta güvenilirliği ve potansiyel yararlılıkları belirlemek için 0.1-0.3 Hz transkraniyal manyetik stimülasyona maruz bırakıldı. Hiçbir hastada diken aktivasyonu gözlenmedi, çoğunda bilateral epileptiform aktivitede azalma saptandı (60). Dokuz refrakter parsiyel epileptik nöbeti olan hastaya transkraniyal manyetik stimülasyon ile ilgili pilot bir çalışma yapıldı. Stimülasyon protokolü 5 ardışık günde, 0.33 Hz/gün, 500 yükleme şeklinde, 2 seferde yapıldı. Nöbet sıklığı tedaviden 4 hafta önce ve 4 hafta sonra takip edildi. 2 hastada hiçbir değişiklik olmadı. 1 hastada % 20 azalma, 3 hastada % 20-50 arasında azalma ve 3 hastada %50'den fazla repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon uygulanmasından 4 hafta sonrasına kadar olan sürede, nöbetlerde azalma saptandı (61). Aynı grup ile daha geniş klinik çalışma yapılmakta

ve bu konuda düşük frekanslı başka çalışmalar da yürütülmektedir. Stimülasyon sonrası uzun bir sürede aralıklı transkraniyal manyetik stimülasyonun nöbetleri nasıl azalttığına dair mekanizma hala anlaşılamamıştır.

Repetitif manyetik stimülasyon tekniği ile epileptik aktivitenin ortaya çıkabileceğini veya azalabileceğini gösteren birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiş araştırmalar bulunmaktadır (62). Tedaviye dirençli 9 fokal odağı bulunan epileptik hastaya 5 gün süre ile 0.33 Hz repetitif transmanyetik stimülasyon uygulanmış, 4 hafta sonra nöbet sıklığında anlamlı bir düşme saptanmış, ancak 6 hafta sonra nöbetler tekrar eski sıklığına geri dönmüştür (61). Bu teknik ile bazı nöronal değişikliklerin de olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ratların beyinlerinde repetitif transmanyetik stimülasyon ile noradrenalin, dopamin, 5-hidroksitriptofan ve metabolitleri,  $\beta$ -adrenerjik ve 5-hidroksitriptofan reseptörleri üzerindeki etkileri çalışılarak, 10 günlük repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon sonrası  $\beta$ -adrenerjik reseptörler üzerinde frontal kortekste reseptörde yapılanma, striatumda ise harabiyet olduğu, hipokampusta ise herhangi bir değişikliğe rastlanmadığı, buna karşılık 5-hidroksitriptofan (5HT<sub>2</sub>) reseptörlerinin frontal kortekste harabiyete uğradığı izlenmiştir. Frontal korteks ve serebellumda benzodiazepin reseptörleri ile ilgili bir değişiklik saptanmamıştır (63). Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonun antidepresan etkiye de sahip olabileceği vurgulanmıştır. Bu etkinin 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin sadece frontal kortekste harabiyete uğrayabileceği yolu ile açıklanmıştır (63). Ratlar ile ilgili bir depresyon modelinde repetitif transkraniyal stimülasyonun antidepresan etkisi elektrokonvulsif nöbet oluşturulan diğer grup ile karşılaştırılarak incelenmiş, bu etkinin hipokampusta 5-hidroksitriptofan ve 5-hidroksiindolasetikasit düzeylerini artırarak oluşturabileceği şeklinde açıklanmıştır (64).

## **STATİK EMD**

Statik manyetik alanın 0.9-1.8 mT'ye yükseltilmesi ile, cerrahi girişime karar verilen 6 epileptik hastada yapılan EEG tetkiklerinde epileptiform diken dalgalara neden olduğu görülmüştür (65). Aynı grup ile ilgili elde edilen ek veriler daha karışık gözlendi. Mezial temporal lob nöbeti olan 2 hasta, 0.9 ve 1.8 mT akım yoğunluğunda DC manyetik alana maruziyet sırasında interiktal epileptik aktivite sıklığında artış saptanmıştır. 3. hastada interiktal diken dalgalarda kaybolma saptanmıştır (66). Epilepside tanı ve lokalizasyonda manyetik stimülasyon kullanımı tam olarak anlaşılammıştır. Bu nedenle epilepsi tedavisinde statik manyetik alan kullanımı, sistematik olarak henüz yerleşmemiştir.

## **DÜŞÜK FREKANSLI EMD (50-60 Hz)**

Yeryüzünün jeomanyetik alan fluktuasyonları ve çevredeki sentetik manyetik alanlar, sinir sisteminde paroksizmal anormallikler yapabilmektedir. Jeomanyetik aktivitede artış, epilepsili hastalarda konvulsif nöbet eşiğinde azalma ile koreledir (67). Piko-Tesla alanlarında, nöbet sıklığında azalma olduğu daha önceden rapor edilmiştir; fakat bu konu ile ilgili hiçbir kontrollü çalışma yoktur ve manyetik alan dosimetresi bu maruziyet için tartışmalıdır (68).

Jeomanyetik aktivitedeki değişiklikler nöbet sıklığını artırma ile ilişkili olduğu halde, epilepsili hastalarda ani, nedeni belli olmayan ölümlerde açık bir birliktelik gösterilememiştir (69). Bazı yayınlarda günlük jeomanyetik aktivitelerde ya aniden değişme veya günde 40 nT'den daha fazla olma durumunda yoksunluk halusinasyonlarında artış ve premenstruel

sendrom sırasında kompleks parsiyel nöbet benzeri durumların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (13,70).

Epilepside nöbetler üzerine manyetik alanların etkileri hayvan modellerinde de gözlenmektedir. Odyogenik nöbetleri olan ratlarda, 100 Hz'lik manyetik alan 1.3  $\mu$ T akım yoğunluğunda nöbet latansını yaklaşık % 13 kadar artırmıştır ( $p < 0.02$  tablo); ancak bu artış sentetik atmosferik frekansları stimüle eden 10 veya 28 Hz alanlar gibi olmamıştır (29). Sabit intensitede olan manyetik alanlar (700nT), kronik epileptik erkek ratlarda nöbet sıklığını azalmış, fakat sabit olmayan manyetik alanlar, nöbet sıklığında artışa yol açmıştır (71). Manyetik alanların 1-2 günden daha fazla sürede 20 nT'yı geçecek şekilde uygulandığında, lityum/pilokarpin nöbetlerin öldürücü etkisinin arttığı saptanmıştır (72).

Sonuçlar göstermektedir ki, memeli beyinleri çok düşük seviyede yüklenmiş manyetik alana hassastır. Doğal olarak oluşan manyetik alanlarda meydana gelen prokonvulzan veya antikonvulzan etkileri içeren faktörler, biyolojik sistemler ile olan fiziksel etkileşim mekanizmalarını oluşturmak için belirlenmelidir, çünkü zaman içinde olan akım yoğunluğu, manyetik alan genişliği ve sıklığı statik değillerse potansiyel katkı sağlamaktadırlar (73).

Biyolojik materyal veya organizmanın EMD ile mutajenik, immunolojik, metabolik, endokrin, morfolojik, gelişimsel, davranışsal ve antikonvulzan değişikliklere uğradığı bilinmektedir (10). Hücresel düzeyde manyetik alanın nöbet aktivitesi üzerine etkisi, biyolojik membranların fonksiyonları, stabilitesi ve transport özelliklerinde değişikliklerle etkisini göstermektedir. Bu etkiler genel olarak hücre içi ve dışı yapılarda ve Ca<sup>2+</sup> iyon akımları ile gerçekleşebilmekte olup, bu mekanizmalar iki şekilde açıklanabilmektedir (30):

- 1) Rezonans Fenomeni: Bu teori Jacobson ve Yamamoto tarafından ileri sürülmüştür (74). Nörolojik ve diğer hastalıklarda etkin olabilen magnetoterapinin fiziksel etki mekanizması hem bu teori, hem de iyon siklotron rezistansı ile açıklanabilmektedir.
- 2) Morrel'in hipotezi: Rezonans fenomenine çok benzer, özellikle uzun ve kısa süreli bellekler ile ilişkili olabilmektedir (10).

Amigdal bölgesinde kindling yapılmış ratlarda, akut veya kısa süreli 50 Hz manyetik alanın 1 veya 100 mikroT şiddette uygulanımı ile, deşaj sonrası eşik veya diğer nöbet parametrelerinde herhangi bir etki oluşturulamamıştır (75). Buna karşılık elektromanyetik dalganın aynı frekansta kronik olarak uygulanımı sonrası, kindling modelinin bazı parametrelerinde inhibitör etki yarattığı gözlenmiştir (75). Kronik epileptik ratlarda uygulanan 7 Hz' lik 700 nT şiddetindeki manyetik alanın, nöbetleri inhibe ettiği de yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (76).

## **DENEYSEL EPİLEPTİK MODELLER**

Epilepsi için kullanılan antiepileptik ilaçların ve konvulziyon eşliğini değiştiren etkenlerin insanlar üzerindeki etkileri saptanmadan önce, deneysel epileptik hayvan modelleri ile etkileri incelenmiştir. Şu anda klinikte kullanılan birçok antiepileptik ilacın geçerliliği, bu modeller üzerinde ispat edilmiştir. Klinikte kullanılan ilaçların yanısıra, manyetik alan gibi dış etkenlerin veya ketojenik diyet gibi beslenme faktörlerinin, konvulzyon eşğine etkisi hayvan modelleri üzerinde çalışılmıştır. Hayvanlarda konvulziyon modeli oluşturmak için kimyasal ve elektriksel yöntemler kullanılmıştır. Her yöntem değişik klinik nöbet türlerini temsil etmektedir. Birçok epileptik hayvan modeli, rat ve fareler üzerinde uygulanmıştır (77-82).

Başlıca kullanılan eksperimental konvulziyon modelleri aşağıda belirtilmiştir:

**1) Elektriksel model**

Maksimal Elektroşok (MES)

**2) Kimyasal yöntemler**

PTZ ile indüklenmiş model

Pikrotoksin ile indüklenmiş model

Striknin ile indüklenmiş model

Bikukulin ile indüklenmiş model

Aminofilin ile indüklenmiş model

Konvulzan barbitüratlar kullanılarak elde edilen model

Kullanılan elektriksel ve kimyasal deneysel modellerle rat ve farelerde epileptik nöbet oluşturulur. Denenen ilaç ve diğer maddelerin, oluşturulan nöbetler üzerine etkisi araştırılabilir (77,78).

PTZ ve MES modellerinin kombine kullanımı, kolay ve potensiyel epileptik veya antiepileptik aktiviteyi değerlendirmede geçerlidir. Jeneralize test modelleri olan bütün testlerin arasında bu iki model jeneralize tonik-klonik, miyoklonik ve absans nöbetleri etkiliyebilecek olan ilaçları değerlendirmede kullanılan en uygun modellerdir (78,79,81). Biz de çalışmamızda PTZ modellerini farelere uyguladık.

**PENTİLENTETRAZOL (PTZ)**

PTZ, konvulziyona neden olan bir ilaçtır ve deney hayvanlarında başlangıçta tonik tipte, sonrasında ise klonik tipte kasılmalar oluşturur. PTZ deneysel nöbet modellerinde konvulzan



ve antikonvulzan ilaçların nöbet eşiğine etkilerini gözlemek için en etkin yöntemlerden biridir (80,81).

### **PTZ'NİN UYGULANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI:**

PTZ yöntemi, insanlardaki absans ve miyoklonik nöbetleri yansıtan deneysel bir modeldir (83). PTZ, fare ve ratlara subkutan (SC), intravenöz ve intraperitoneal (İP) olarak uygulanabilir. PTZ, değişik çalışmalarda farklı dozlarda kullanılmıştır. Farelere 60-80 mg/kg ve ratlara 80-100 mg/kg'dan PTZ dozları SC olarak uygulanmıştır (81,82,84). PTZ beyin sapını stimüle eden bir ilaçtır. Yüksek dozlarda korteksi ve omuriliği stimüle eder. Stimülan etkisini GABA-A/Benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanarak ve sonuçta Cl<sup>-</sup> kanallarının açılmasını engelleyerek gerçekleştirir. Bu bağlanma yeri, aynı zamanda barbitüratların da bağlanma yeridir. PTZ, GABA ile aktive olan kanalları inhibe eder. GABA-A reseptörleri değişik allosterik bağlanma bölgelerini içerirler ve bu bölgeye etkili ilaçlar, GABA vasıtası ile Cl<sup>-</sup> akışını sağlarlar. Benzodiazepinler ve barbitüratlar, GABA aracılığı ile oluşan Cl<sup>-</sup> akışını artırırılar. PTZ ise bu akımı inhibe eder (81,82). Farelere akut veya 6 aydan fazla kronik olarak uygulanan PTZ, benzodiazepin reseptör dansitesinde azalma yapmıştır (85). PTZ uygulanan ratların serebral korteksinde nitrik oksit (NO) düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Bu artışın bulunması ile, PTZ'nin NO miktarını artırarak konvulzyon patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (86).

Everett ve Richards, PTZ ile indüklenen nöbetlerin trimetadion ve fenobarbital ile bloke edildiğini gözlerken, fenitoinin PTZ ile indüklenen nöbetlere etkisinin olmadığı gözlenmiştir (81).

Chen ve arkadaşları, 1954 yılında süksinimidler grubundaki ilaçların PTZ ile indüklenmiş epileptik modeller üzerindeki etkisini araştırmış, fensüksimid ve metsüksimid grubu ilaçların antiepileptik etkisi olduğunu bulmuşlardır. Bu buluş ile her iki bileşik, absans nöbetlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Etosüksimid ise, 1940 yılında PTZ modellerinde denenmiş ve absans nöbetlerinde kullanımı önerilmiştir (81,87).

Absans nöbet tiplerinde kullanılan ilaçlar SC veya İP uygulanan PTZ indüklü hayvan modellerinde etki gösterirler. Bunlardan etosüksimid ve valproik asit, absans nöbetini yansıtan PTZ modeline karşı etkin iken, fenitoin ve karbamazepin sadece klonik nöbetlere karşı efektiftir (77,83).

Absans nöbetlerine karşı etkili olan ilaçlar, düşük eşikli T tipi  $Ca^{++}$  kanallarındaki akışı etkileyebilecek yapıdadır. Miyoklonik nöbetlere karşı etkili antiepileptik ilaçlar ise GABA-A aracılığı ile inhibisyonu arttırmırlar. Bunun yanında PTZ modeline karşı etkili ilaçlar, T tipi  $Ca^{++}$  kanal akışına ve GABA-A üzerine etkileri ile antikonvulzan özellik gösterirler (79-88).

T tipi  $Ca^{++}$  kanalları yoluyla MES'le indüklenmiş nöbetlere etkili ilaçlar olabileceği gibi,  $Na^{+}$  kanalları üzerinden PTZ ile indüklenmiş nöbetleri etkileyen ilaçlar da vardır. Bu nedenle MES ve PTZ modelleri, nöbetin yayılımına ve eşğine etki edebilecek ilaçların saptanmasında kullanılırlar (88).

Ca kanal blokerlerinin PTZ'nin indüklediği epileptik nöbetler üzerine antikonvulzan etkisi saptanmıştır (89).

Alfa-1 ve Beta-2 adreno reseptör antagonistlerinin ratlarda PTZ nöbetlerine karşı kontrol grubuna kıyasla konvulsif etkileri olduğu saptanmıştır (90, 91).

PTZ indüklü nöbet modelinde farelerin geçirdiği nöbetlerin şiddeti, latansı, mortalitesi dikkate alınır. PTZ SC/İP olarak enjekte edildikten sonra farenin geçirdiği konvulzyon tipi 20-30 dakika boyunca izlenir. Böylece nöbetlerin evresi ve nöbetin şiddeti belirlenir. Farelerin geçirdiği nöbetlerin şiddeti 0-6 arasında skorlanır. En şiddetli nöbet, ölüm ile sonuçlanan 6 olarak puanlanır.

Bazı etkenler, epileptik nöbetleri uyararak, tedaviyi olumsuz yönde etkilerler. Uykusuzluk, ağır egzersiz, hiperpne, akut enfeksiyon, böbrek ve karaciğer hastalıkları, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hipoksi, hipoglisemi gibi etkenler epileptik nöbeti uyarabilecekleri gibi bazı ilaçlar ve alkol de nöronal eksitabiliteyi arttırabilmektedir (92)

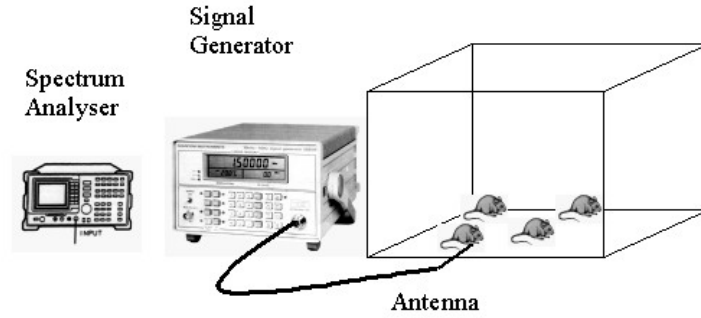
## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÇALIŞMA GRUBU:

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak yapılan çalışma, 180 erkek albino fare üzerinde yapıldı. Farelerin ağırlıkları 25-30 gm olup, yaşları 3-4 hafta arasındaydı. Çalışmaya sabah saat 10:00'dan sonra başlandı. Çalışma öncesi ve sırasında fareler ortam ısısı,  $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  olan ve 12-12 saatlik aydınlık karanlık siklusuna uygun koşullarda tutuldu, su ve yiyecek verildi.

10 fareden oluşan gruplar 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik sürelerde ve her bir sürede de 900, 700, 500, 300 ve 100 MHz'lik EMD'ye maruz bırakıldı. EMD sonrası farelere PTZ, İP (intraperitoneal) yol enjekte edildi. 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik sürelerin her biri için kontrol grupları alındı. Her bir kontrol grubuna da, bu sürelerin bitiminde elektromanyetik alan uygulanmaksızın sadece PTZ İP enjekte edildi. Farelerde oluşturulan nöbetler izlenerek skorlandı. Ortaya çıkan ilk miyoklonik jerk, nöbet latansı olarak değerlendirildi. Nöbet şiddeti ise 1' den 6' ya kadar skorlandı. EMD uygulanması şematik olarak şekil 1 de gösterilmiştir.

**Şekil 1: Farelerin EMD'lere maruz bırakıldığı düzenek**



## EMD' NİN OLUŞTURULMASI

EMD'nin oluşturulması için bir anten kullanılmıştır. Çeşitli anten tipleri bu amaçla kullanılabilir. Anten, düz bir tel (dipole = iki kutuplu ), eğimli veya helezon şekillerde olabilir (93). EMD, antene girerek elektriksel yük ve ilişkili akımlar ile etkileşmektedir. Antenin belirli bir kısmı çıkarıldığında, elektrik akımlarının açık uçları birleşerek serbest boşluk dalgaları oluşmaktadır. Bu dalgalar periyodiktir, ancak sabit faz noktası ışık hızı ile ( $c=\lambda v$ ) dışarı doğru hareket eder ve periyodun yarı süresi içinde  $\lambda / 2$  mesafesi kadar yol kateder (93). Dirençli dipol anten, bakır bir telden yapılabilir ( $\sigma = 5.88 \times 10^7 \Omega^{-1} m^{-1}$ , 88) (1-).

Bu amaçla çalışma için, 0.5 mm çapında verici dipol anten yapıldı. Elektromanyetik alanın frekansı 900, 700, 500, 300, 100 MHz'di. Bu frekans için dalga boyu  $\lambda = c / v$  den hesaplanarak 33.3 cm olarak bulundu. ( $c =$ ışık hızı,  $v =$  EMD frekansı (900, 700, 500, 300, 100 MHz),  $\lambda =$ EMD dalga boyu). Telin çapının, dalga boyuna oranı ise  $1.5 \times 10^{-3}$  bulundu ve oldukça küçük bir değeri ( $d / \lambda < 1$ ).

Dipolun uzunluğu  $\lambda / 4$  değerine uygun olarak ayarlandı. 0.5 mm çaplı bakır telin uzunluğu 8.3 cm uzunluğuunda ayarlandı. Bakır telin bir ucu N- tipi kabloya bağlı olan BNC konnektörüne lehimlendi. Sinyal jeneratörü (Markoni Instruments 2022, 10kHz-1GHz) 900, 700, 500, 300, 100 MHz elektromanyetik dalga üretmek amacı ile kullanıldı. Dipol tarafından elektromanyetik dalga verilmeden önce, elektromanyetik dalga frekansı bir spektrum analizörü ve frekans- metre ile test edildi.

## **NÖBET MODELİ**

20 saat, 12 saat ve 2 saatlik gruplar, 900, 700, 500, 300, 100 MHz elektromanyetik dalga alanlarında sırası ile bekletildikten sonra, fareler kuyruklarından tutularak, İP olarak 60mg/ kg dozunda PTZ enjekte edildi. Aynı şekilde kontrol grubuna da 60 mg / kg PTZ uygulanıp ve 20 dk boyunca izlendi.

Şiddet, farelerde oluşan sıçramalardan tonik konvulsiyona kadar değişik derecelerde ortaya çıkan nöbetlere göre skorlandı (92).

Farelerin geçirdiği nöbetlerin evresi ve şiddetleri aşığıda belirtilmiştir (92):

- 0 : Etki yok,
- 1 : Fasiyal seyirme,
- 2 : Ekstremitelerde hafif miyoklonik hareketler,

- 3 : Tüm ekstremitelerde şiddetli miyoklonik hareketler ve şahlanma,
- 4 : Şahlanma ve düşmelerle birlikte jeneralize tonisitede artış,
- 5 : Periyodik tonik konvulsiyonlar ve düşme epizodları,
- 6 : Status ve ölüm.

İlk miyoklonik jerklerin ortaya çıkmasına kadar geçen süre (sn) latans olarak değerlendirildi. Grup analizleri için aritmetik ortalamalar değerlendirildi. PTZ sonrası 20 dk cam fanus içinde izlenen farelerde ortaya çıkan en yüksek şiddet değeri dikkate alındı (81, 82, 84, 92). Mortalite ise; 20 dk.'lık gözlem süresi sırasında ölen fare sayısı olarak hesaplandı (81, 82, 84, 86, 92).

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Grup değerleri SPSS (Statistical Package for Social Science) 13.0 for Windows programında one-way ANOVA (Analysis Of Variance), Kruskal Wallis one-way ANOVA ve Pearson Exact Chi-Square yöntemleri ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR:

Çalışma sırasında farelerin, ısı yayıcı özelliği nedeni ile antene doğru yaklaştığı ve toplandığı gözlenmiştir.

FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
1	11	60	50	20	4	10
2	10	30	5	10	2	37
3	15	25	100	17	5	15
4	5	20	70	3	7	5
5	5	44	40	8	3	3
6	5	76	65	13	10	4
7	42	15	60	5	17	7
8	11	46	23	10	65	50
9	6	45	43	8	13	27
10	5	30	60	5	5	2

**TABLO 1-** 20 saatlik EMD uygulanımı sonrası ilk nöbet latanslarının 900, 700, 500, 300, 100 MHz grupları ve kontrol grubuna ait değerleri (sn).

İlk nöbet latansının en kısa olduğu grubun, “300 MHz” EMD uygulanmış grup; ilk nöbet latansının en uzun olduğu grubun ise, “500 MHz” EMD uygulanmış grup olduğu gözlemlendi. 500 MHz’lik grupta ilk nöbet latans değerleri; 100, 300, 900 MHz ve kontrol grubuna göre daha uzun bulundu ( $p<0,05$ ). Yediyüz MHz’lik grupta ise latans değerleri 100, 300, 900 MHz’lik gruplara göre anlamlı düzeyde daha uzundu ( $p<0,05$ ). Diğerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.



FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
1	20	4	6	8	47	20
2	7	5	9	5	20	39
3	14	6	15	4	13	70
4	20	10	1	3	73	60
5	40	5	15	63	50	48
6	10	4	3	12	77	84
7	14	7	76	7	40	13
8	8	46	7	18	12	40
9	113	5	66	10	16	10
10	6	3	3		40	10

**TABLO 2-** 12 saatlik EMD sonrası, ilk nöbet latanslarının 900, 700, 500, 300, 100 MHz grupları ve kontrol grubuna ait değerleri (sn).

Latansın en kısa olduğu nöbet 700 MHz'lik grupta gözlemlendi. Latansın en uzun olduğu nöbet ise, kontrol grubunda, daha sonra 100 MHz'lik grupta izlendi. 100 MHz'lik grupta latans değerleri 700 MHz'lik gruba göre anlamlı düzeyde daha uzun saptandı ( $p<0,05$ ). 700 MHz lik grupta latans değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
1	51	5	4	30	19	12
2	29	5	25	30	5	10
3	8	14	3	11	20	15
4	13	30	8	13	2	10
5	5	18	20	30	15	62
6	40	5	17	15	5	6
7	44	20	5	30	35	15
8	23	5	13	64	15	13
9	25	35	15	29	124	20
10	21	30	9	20	20	3

**TABLO 3 – 2** saatlik EMD uygulaması sonrası, ilk nöbet latanslarının 900, 700, 500, 300, 100 MHz grupları ve kontrol grubuna ait değerleri (sn).

Latansın en kısa olduğu nöbet 500 MHz'lik grupta, latansın en uzun olduğu nöbet ise, 300 MHz'lik grupta gözlemlendi. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

FARE	900 MHz 20 saat	900 MHz 12 saat	900 MHz 2 saat
1	11	20	51
2	10	7	29
3	15	14	8
4	5	20	13
5	5	40	5
6	5	10	40
7	42	14	44
8	11	8	23
9	6	113	25
10	5	6	21

**TABLO 4 - 900 MHz EMD'nin 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik uygulanması sonrası ilk nöbet latans (sn) değerleri .**

20 saat ve 2 saatlik gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0,05$ ). 20 saatlik grupta latans daha kısaydı ve nöbet daha çabuk gözlemlendi.

FARE	700 MHz 20 saat	700 MHz 12 saat	700 MHz 2 saat
1	60	4	5
2	30	5	5
3	25	6	14
4	20	10	30
5	44	5	18
6	76	4	5
7	15	7	20
8	46	46	5
9	45	5	35
10	30	3	30

**TABLO 5 – 700 MHz EMD'nin 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik uygulanması sonrası ilk nöbet latans (sn) değerleri .**

20 saat ve 12 saat arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0,05$ ). 12 saatlik grupta latans değeri, 20 saatlik gruba göre daha kısa bulundu.

FARE	500 MHz 20 saat	500 MHz 12 saat	500 MHz 2 saat
1	50	6	4
2	5	9	25
3	100	15	3
4	70	1	8
5	40	15	20
6	65	3	17
7	60	76	5
8	23	7	13
9	43	66	15
10	60	3	9

**TABLO 6** – 500 MHz EMD'nin 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik uygulanması sonrası ilk nöbet latans (sn) değerleri .

20 saat ve 2 saat arasında, 20 saat ve 12 saat arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0,05$ ). Latansın en kısa olduğu nöbet, 2 saatlik grupta gözlemlendi. Latansın en uzun olduğu nöbet, 20 saatlik grupta gözlemlendi. 20 saatlik grupta latans değerleri, 2 saatlik grup ve 12 saatlik gruba göre anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ( $p<0,05$ ).

FARE	300 MHz 20 saat	300 MHz 12 saat	300 MHz 2 saat
1	20	8	30
2	10	5	30
3	17	4	11
4	3	3	13
5	8	63	30
6	13	12	15
7	5	7	30
8	10	18	64
9	8	10	29
10	5		20

**TABLO 7** – 300 MHz EMD'nin 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik uygulanması sonrası ilk nöbet latans (sn) değerleri .

2 saat ve 20 saat arasında olduğu gibi, 2 saat ve 12 saat arasında da anlamlı bir farklılık gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Latansın en uzun olduğu nöbet, 2 saatlik grupta, latansın en kısa olduğu nöbet ise, 12 saatlik grupta izlendi. 2 saatlik grupta latans değerleri, her 2 gruptan da anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ( $p<0,05$ ).

FARE	100 MHz 20 saat	100 MHz 12 saat	100 MHz 2 saat
1	4	47	19
2	2	20	5
3	5	13	20
4	7	73	2
5	3	50	15
6	10	77	5
7	17	40	35
8	65	12	15
9	13	16	124
10	5	40	20

**TABLO 8** – 100 MHz EMD'nin 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik uygulanması sonrası ilk nöbet latans (sn) değerleri .

12 saatlik grup ile 20 saatlik grup arasında anlamlı düzeyde farklılık vardı ( $p<0,05$ ). Latansın en kısa olduğu nöbet, 20 saatlik grupta, latansın en uzun olduğu nöbet ise, 12 saatlik grupta gözlemlendi. 12 saatlik grupta latans değerleri, 20 saatlik gruba göre anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ( $p<0,05$ ).

FARE	Kontrol grubu 20 saat	Kontrol grubu 12 saat	Kontrol grubu 2 saat
1	10	20	12
2	37	39	10
3	15	70	15
4	5	60	10
5	3	48	62
6	4	84	6
7	7	13	15
8	50	40	13
9	27	10	20
10	2	10	3

**TABLO 9**– İlk nöbet latanslarının EMD uygulanmadan, kontrol gruplarında 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik değerleri.

12 saatlik grup ile 20 saatlik grup arasında anlamlı düzeyde farklılık vardı ( $p<0,05$ ). Latansın en kısa olduğu nöbet 20 saatlik grupta, latansın en uzun olduğu nöbet 12 saatlik grupta gözlemlendi. 2 saatlik grupta latans değerleri, 20 saatlik gruba göre anlamlı düzeyde daha uzun saptandı ( $p<0,05$ ).

<b>FARE</b>	<b>900MHz</b>	<b>700MHz</b>	<b>500MHz</b>	<b>300MHz</b>	<b>100MHz</b>	<b>KONTROL</b>
<b>1</b>	566	100	60	200	182	60
<b>2</b>	165	403	62	201	218	75
<b>3</b>	128	263	583	17	118	420
<b>4</b>	332	576	90	428	428	577
<b>5</b>	682	71	153	130	248	533
<b>6</b>	354	131	182	79	303	55
<b>7</b>	268	21	579	656	141	108
<b>8</b>	361	73	44	233	78	423
<b>9</b>	233	117	509	255	848	350
<b>10</b>	103	139	240	688	77	527

**TABLO 10** - 900, 700, 500, 300, 100 MHz gruplarının ve kontrol grubunun 20 saatlik EMD uygulandıını sonrası en Şiddetli nbet latans değerleri (sn).

20 saatlik sre sonrası, en Şiddetli nöbet latansları açısından ise istatıksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

<b>FARE</b>	<b>900MHz</b>	<b>700MHz</b>	<b>500MHz</b>	<b>300MHz</b>	<b>100MHz</b>	<b>KONTROL</b>
<b>1</b>	172	203	1045	337	212	200
<b>2</b>	1077	950	144	114	87	234
<b>3</b>	82	227	124	238	1092	1029
<b>4</b>	587	96	393	187	520	80
<b>5</b>	547	158	187	138	108	197
<b>6</b>	77	526	127	129	164	127
<b>7</b>	512	148	954	68	153	116
<b>8</b>	285	130	637	255	79	994
<b>9</b>	399	58	224	145	445	133
<b>10</b>	115	681	203	5	287	215

**TABLO 11** - 900, 700, 500, 300, 100 MHz gruplarının ve kontrol grubunun 12 saatlik EMD uygulandıını sonrası en Şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

12 saatlik süre sonrası, en Şiddetli nöbet latansları açısından ise istatıksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
1	274	376	325	791	454	291
2	470	117	117	117	305	93
3	181	439	256	122	281	388
4	545	42	317	100	411	10
5	92	749	203	393	280	118
6	238	127	90	59	101	376
7	367	178	312	113	417	172
8	72	399	103	680	181	13
9	759	173	157	116	340	170
10	173	30	321	508	152	90

**TABLO 12** – 900, 700, 500, 300, 100 MHz gruplarının ve kontrol grubunun 2 saatlik EMD uygulanımı sonrası en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

2 saatlik süre sonrası, en şiddetli nöbet latansları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

FARE	900 MHz 20 saat	900 MHz 12 saat	900 MHz 2 saat
1	566	172	274
2	165	1077	470
3	128	82	181
4	332	587	545
5	682	547	92
6	354	77	238
7	268	512	367
8	361	285	72
9	233	399	759
10	103	115	173

**TABLO 13** –900 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik uygulanımı sonrası en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

En şiddetli nöbet latanslarının 900 MHz manyetik alanda 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

<b>FARE</b>	<b>700 MHz 20 saat</b>	<b>700 MHz 12 saat</b>	<b>700 MHz 2 saat</b>
<b>1</b>	100	203	376
<b>2</b>	403	950	117
<b>3</b>	263	227	439
<b>4</b>	576	96	42
<b>5</b>	71	158	749
<b>6</b>	131	526	127
<b>7</b>	21	148	178
<b>8</b>	73	130	399
<b>9</b>	117	58	173
<b>10</b>	139	681	30

**TABLO 14** – 700 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik uygulanımı sonrası en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

En şiddetli nöbet latanslarının 700 MHz manyetik alanda 20, 12 saat ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

<b>FARE</b>	<b>500 MHz 20 saat</b>	<b>500 MHz 12 saat</b>	<b>500 MHz 2 saat</b>
<b>1</b>	60	1045	325
<b>2</b>	62	144	108
<b>3</b>	583	124	256
<b>4</b>	90	393	317
<b>5</b>	133	187	203
<b>6</b>	182	127	90
<b>7</b>	579	954	312
<b>8</b>	44	637	103
<b>9</b>	508	224	157
<b>10</b>	240	203	321

**TABLO 15** – 500 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik uygulanımı sonrası en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

En şiddetli nöbet latanslarının 500 MHz manyetik alanda 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

FARE	900 MHz 20 saat	900 MHz 12 saat	900 MHz 2 saat
1	200	337	791
2	201	114	117
3	17	238	122
4	428	187	100
5	130	138	393
6	79	129	59
7	656	68	113
8	233	255	680
9	255	145	116
10	688	5	508

**TABLO 16** – 300 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik uygulanımı sonrası en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

En şiddetli nöbet latanslarının 300MHz EMD'de 20, 12 saat ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

FARE	100 MHz 20 saat	100 MHz 12 saat	100 MHz 2 saat
1	182	212	454
2	218	87	305
3	118	1092	281
4	428	520	411
5	248	108	280
6	303	164	101
7	141	153	417
8	78	79	181
9	848	445	340
10	77	287	152

**TABLO 17** – 100 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik uygulanımı sonrası en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

En şiddetli nöbet latanslarının 100 MHz EMD'de 20 saat, 12 saat ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



FARE	Kontrol grubu 20 saat	Kontrol grubu 12 saat	Kontrol grubu 2 saat
1	60	200	291
2	85	234	93
3	420	1029	388
4	577	80	10
5	533	197	118
6	55	127	376
7	108	116	172
8	428	994	13
9	350	133	170
10	527	215	90

**TABLO 18** –20, 12 ve 2 saatlik kontrol gruplarına ait en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

En şiddetli nöbet latanslarının kontrol grubunda, 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
1	5	3	3	5	5	4
2	4	2	4	5	4	4
3	2	4	3	1	4	5
4	2	5	4	5	5	4
5	4	4	5	5	3	4
6	4	4	4	5	4	5
7	2	4	5	2	5	4
8	2	4	4	4	2	2
9	2	4	5	5	3	5
10	2	5	3	5	4	4

**TABLO - 19** : 20 saatlik 900, 700, 300, 100 MHz EMD grupları ve kontrol grubunun en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

20 saatlik süre sonrası, en şiddetli nöbet tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

<b>FARE</b>	<b>900MHz</b>	<b>700MHz</b>	<b>500MHz</b>	<b>300MHz</b>	<b>100MHz</b>	<b>KONTROL</b>
<b>1</b>	3	4	5	5	2	5
<b>2</b>	5	3	5	4	4	2
<b>3</b>	4	2	4	5	4	5
<b>4</b>	4	5	5	3	2	2
<b>5</b>	4	4	5	4	4	2
<b>6</b>	4	5	4	5	4	5
<b>7</b>	5	5	4	4	4	4
<b>8</b>	4	3	5	4	4	2
<b>9</b>	5	4	4	5	3	5
<b>10</b>	4	5	4	5	4	2

**TABLO 20** - 12 saatlik 900, 700, 300, 100 MHz EMD grupları ve kontrol grubunun en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

12 saatlik süre sonrası, en şiddetli nöbet tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

<b>FARE</b>	<b>900MHz</b>	<b>700MHz</b>	<b>500MHz</b>	<b>300MHz</b>	<b>100MHz</b>	<b>KONTROL</b>
<b>1</b>	2	2	5	5	5	2
<b>2</b>	2	4	2	5	5	2
<b>3</b>	4	4	4	5	5	4
<b>4</b>	4	4	4	4	5	1
<b>5</b>	4	2	4	4	5	2
<b>6</b>	4	4	2	3	4	4
<b>7</b>	4	4	4	4	5	2
<b>8</b>	4	4	4	5	2	1
<b>9</b>	2	2	4	4	4	2
<b>10</b>	5	1	4	4	4	2

**TABLO 21** – 2 saatlik 900, 700, 300, 100 MHz EMD grupları ve kontrol grubunun en şiddetli nöbet latans değerleri (sn).

2 saatlik süre sonrası, en şiddetli nöbet tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

FARE	900 MHz 20 saat	900 MHz 12 saat	900 MHz 2 saat
1	5	3	2
2	4	5	2
3	2	4	4
4	2	4	4
5	4	4	4
6	4	4	4
7	2	5	4
8	2	4	4
9	2	5	2
10	2	4	5

**TABLO 22** –900 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik gruplarda en şiddetli nöbet değerleri (sn).

En şiddetli nöbet tiplerinin 900MHz EMD'de 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

FARE	700 MHz 20 saat	700 MHz 12 saat	700 MHz 2 saat
1	3	4	2
2	2	3	4
3	4	2	4
4	5	5	4
5	4	4	2
6	4	5	4
7	4	5	4
8	4	3	4
9	4	4	2
10	5	5	1

**TABLO 23**– 700 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik gruplarda en şiddetli nöbet değerleri (sn).

En şiddetli nöbet tiplerinin 700 MHz manyetik alanda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	500 MHz 20 saat	500 MHz 12 saat	500 MHz 2 saat
1	3	5	5
2	4	5	2
3	3	4	4
4	4	5	4
5	5	5	4
6	4	4	2
7	5	4	4
8	4	5	4
9	5	4	4
10	3	4	4

**TABLO 24–** 500 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik gruplarda en şiddetli nöbet değerleri (sn).

En şiddetli nöbet tiplerinin 500 MHz manyetik alanda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	300 MHz 20 saat	300 MHz 12 saat	300 MHz 2 saat
1	5	5	5
2	5	4	5
3	1	5	5
4	5	3	4
5	5	4	4
6	5	5	3
7	2	4	4
8	4	4	5
9	5	5	4
10	5	5	4

**TABLO 25 –** 300 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik gruplarda en şiddetli nöbet değerleri (sn).

En şiddetli nöbet tiplerinin 300 MHz manyetik alanda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

<b>FARE</b>	<b>100 MHz 20 saat</b>	<b>100 MHz 12 saat</b>	<b>100 MHz 2 saat</b>
<b>1</b>	5	2	5
<b>2</b>	4	4	5
<b>3</b>	4	4	5
<b>4</b>	5	2	5
<b>5</b>	3	4	5
<b>6</b>	4	4	4
<b>7</b>	5	4	5
<b>8</b>	2	4	2
<b>9</b>	3	3	4
<b>10</b>	4	4	4

**TABLO 26** – 100 MHz EMD'nin 20, 12 ve 2 saatlik gruplarda en şiddetli nöbet değerleri (sn).

En şiddetli nöbet tiplerinin 100 MHz manyetik alanda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

<b>FARE</b>	<b>Kontrol grubu 20 saat</b>	<b>Kontrol grubu 12 saat</b>	<b>Kontrol grubu 2 saat</b>
<b>1</b>	4	5	2
<b>2</b>	4	2	2
<b>3</b>	5	5	4
<b>4</b>	4	2	1
<b>5</b>	4	2	2
<b>6</b>	5	5	4
<b>7</b>	4	4	2
<b>8</b>	2	2	1
<b>9</b>	5	5	2
<b>10</b>	4	2	2

**TABLO 27** – Kontrol gruplarında en şiddetli nöbet skor değerleri (sn).

En şiddetli nöbet tiplerinin, kontrol grubunda, 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
1	öldü	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi
2	ölmedi	ölmedi	ölmedi	240	ölmedi	ölmedi
3	ölmedi	ölmedi	Ölmedi	ölmedi	ölmedi	450
4	ölmedi	ölmedi	Ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi
5	ölmedi	ölmedi	550	ölmedi	ölmedi	ölmedi
6	ölmedi	ölmedi	ölmedi	420	ölmedi	65
7	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	165sn	ölmedi
8	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi
9	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	377sn
10	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi

**TABLO – 28:** 20 saat uygulanan 900, 700, 500, 300, 100 MHz EMD grupları ve kontrol grubunun mortalite değerleri.

20 saatlik süre sonrası mortalite değerleri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
1	ölmedi	ölmedi	ölmedi	359	ölmedi	214
2	ölmedi	ölmedi	354	ölmedi	ölmedi	ölmedi
3	ölmedi	ölmedi	ölmedi	258	ölmedi	1062
4	ölmedi	380	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi
5	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi
6	ölmedi	547	ölmedi	711	ölmedi	385
7	925	632	ölmedi	ölmedi	ölmedi	ölmedi
8	ölmedi	ölmedi	669sn	ölmedi	147	ölmedi
9	ölmedi	ölmedi	ölmedi	164	ölmedi	154
10	ölmedi	ölmedi	ölmedi	20	ölmedi	ölmedi

**TABLO 29-** 12 saat uygulanan 900, 700, 500, 300, 100MHz EMD grupları ve kontrol grubunun mortalite değerleri.

12 saatlik süre sonrası mortalite değerleri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	900MHz	700MHz	500MHz	300MHz	100MHz	KONTROL
------	--------	--------	--------	--------	--------	---------

1	ölmedi	ölmedi	350	Ölmedi	482	ölmedi
2	ölmedi	ölmedi	ölmedi	145	330	ölmedi
3	ölmedi	ölmedi	ölmedi	643	ölmedi	ölmedi
4	ölmedi	287	ölmedi	Ölmedi	433	ölmedi
5	ölmedi	ölmedi	ölmedi	Ölmedi	302	ölmedi
6	ölmedi	ölmedi	ölmedi	Ölmedi	Ölmedi	ölmedi
7	ölmedi	ölmedi	ölmedi	Ölmedi	680	ölmedi
8	ölmedi	ölmedi	ölmedi	720	ölmedi	ölmedi
9	ölmedi	ölmedi	ölmedi	Ölmedi	ölmedi	Ölmedi
10	193	ölmedi	ölmedi	Ölmedi	ölmedi	Ölmedi

**TABLO 30-** 2 saat uygulanan 900, 700, 500, 300, 100 MHz EMD grupları ve kontrol grubunun mortalite değerleri.

2 saatlik süre sonrası mortalite değerleri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	900 MHz 20 saat	900 MHz 12 saat	900 MHz 2 saat
1	588	ölmedi	ölmedi
2	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
3	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
4	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
5	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
6	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
7	Ölmedi	925	ölmedi
8	Ölmedi	Ölmedi	ölmedi
9	Ölmedi	Ölmedi	ölmedi
10	ölmedi	Ölmedi	193

**TABLO 31** – 900 MHz EMD uygulanan 20, 12 ve 2 saatlik gruplara ait mortalite değerleri.

Mortalite değerlerinin, 900 MHz elektromanyetik alanda, 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası anlamlı sonuç elde edilemedi.

FARE	700 MHz 20 saat	700 MHz 12 saat	700 MHz 2 saat
------	--------------------	--------------------	-------------------

1	ölmedi	ölmedi	ölmedi
2	ölmedi	ölmedi	ölmedi
3	ölmedi	ölmedi	ölmedi
4	ölmedi	380	287
5	ölmedi	ölmedi	Ölmedi
6	ölmedi	547	ölmedi
7	ölmedi	632	ölmedi
8	ölmedi	Ölmedi	ölmedi
9	ölmedi	Ölmedi	ölmedi
10	ölmedi	Ölmedi	ölmedi

**TABLO 32** –700 MHz EMD uygulanan 20, 12 ve 2 saatlik gruplara ait mortalite değerleri.

Mortalite değerlerinin, 700 MHz elektromanyetik alanda, 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	500 MHz 20 saat	500 MHz 12 saat	500 MHz 2 saat
1	ölmedi	ölmedi	350
2	ölmedi	354	ölmedi
3	ölmedi	ölmedi	ölmedi
4	ölmedi	ölmedi	ölmedi
5	550	ölmedi	ölmedi
6	ölmedi	ölmedi	ölmedi
7	ölmedi	ölmedi	ölmedi
8	ölmedi	669	ölmedi
9	ölmedi	Ölmedi	ölmedi
10	ölmedi	Ölmedi	ölmedi

**TABLO 33** – 500 MHz EMD uygulanan 20, 12 ve 2 saatlik gruplara ait mortalite değerleri..

Mortalite değerlerinin 500 MHz manyetik alanda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.



FARE	300 MHz 20 saat	300 MHz 12 saat	300 MHz 2 saat
1	Ölmedi	359	ölmedi
2	240	ölmedi	145
3	ölmedi	258	643
4	ölmedi	ölmedi	ölmedi
5	ölmedi	ölmedi	ölmedi
6	420	711	ölmedi
7	ölmedi	ölmedi	ölmedi
8	ölmedi	ölmedi	720
9	ölmedi	164	Ölmedi
10	ölmedi	20	Ölmedi

**TABLO 33** – 300 MHz EMD uygulanan 20, 12 ve 2 saatlik gruplara ait mortalite değerleri.

Mortalite değerlerinin 300MHz manyetik alanda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	100 MHz 20 saat	100 MHz 12 saat	100 MHz 2 saat
1	Ölmedi	ölmedi	482
2	Ölmedi	ölmedi	330
3	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
4	Ölmedi	ölmedi	433
5	Ölmedi	ölmedi	302
6	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
7	165	ölmedi	680
8	Ölmedi	147	ölmedi
9	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
10	Ölmedi	ölmedi	ölmedi

**TABLO 34** – 100 MHz EMD uygulanan 20, 12 ve 2 saatlik gruplara ait mortalite değerleri.

Mortalite değerlerinin 100 MHz manyetik alanda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

FARE	Kontrol grubu 20 saat	Kontrol grubu 12 saat	Kontrol grubu 2 saat
1	ölmedi	214	ölmedi
2	ölmedi	ölmedi	ölmedi
3	450	1062	ölmedi
4	ölmedi	Ölmedi	ölmedi
5	ölmedi	Ölmedi	ölmedi
6	65	385	ölmedi
7	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
8	Ölmedi	ölmedi	ölmedi
9	377	154	ölmedi
10	Ölmedi	Ölmedi	ölmedi

**TABLO 35**– Kontrol gruplarına ait mortalite değerleri.

Mortalite değerlerinin kontrol grubunda 20, 12 ve 2 saatlik grupların karşılaştırılması sonrası istatistiksel farklılık bulunmadı.

## **TARTIŞMA:**

Bu çalışma MHz düzeyinde farklı EMD'lerin, deneysel epilepsi modelinde, nöbetlere olan etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelendiği ilk çalışmadır. Daha önce yapılmış olan 900 MHz ve altındaki frekanslardaki EMD'lerin PTZ modeli üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıdaki çalışmanın sonuçları, çelişkili veriler içermektedir (42,43).

Çalışmamızda; beş farklı şiddette (100, 300, 500, 700, 900 MHz) ve üç farklı zaman diliminde (2, 12, 20 saat) uygulanan EMD, kontrol grubuna göre, PTZ uygulanması sonrası 20 dakikalık gözlem süresince nöbet şiddeti ve mortalite üzerinde anlamlı etki göstermezken, ilk nöbetin başlama süresi yönünden incelendiğinde, farklı MHz şiddetlerinin farklı etkileri gözlenmiştir. Örneğin, 20 saatlik uygulamada, 300 MHz ile en çabuk ortalama nöbet başlangıcı gözlenirken, 12 saatlik uygulamada bu durum 700 MHz için, 2 saatlik uygulamada ise 500 MHz için olmuştur. Benzer şekilde, aynı şiddette uygulanan EMD'lerin, ilk nöbet görülme zamanı üzerine etkileri, farklı zaman dilimleri içinde farklı etkiler göstermekteydi ve bu etki, sürenin uzaması veya kısalması ile anlamlı bir birliktelik içinde değildi. Bu gözlemlerimiz de farklı MHz şiddetinde EMD'lerin farklı sürelerde nöbet başlama zamanı üzerine değişken etkileri olabileceğini, ancak nöbet şiddeti ve mortalite üzerine etkileri olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, deneysel epileptik model olarak PTZ modeli kullanılmıştır. PTZ, deneysel epileptik nöbet modellerinde, fare ve ratlara subkutan, intravenöz ve intraperitoneal olarak uygulanan, insanlardaki absans ve miyoklonik tipte nöbetlere benzer konvulziyonlara neden olan bir maddedir. Çalışmamızda farelere 60 mg/kg PTZ İP olarak uygulanmıştır. PTZ, etkisini GABA-A/Benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanarak Cl<sup>-</sup> kanallarının açılmasını engelleyerek gerçekleştirmektedir. PTZ, GABA ile aktive olan kanalları inhibe eder, GABA

ile oluşan  $Cl^-$  akımını inhibe eder. PTZ modeline karşı etkili ilaçlar, T tipi  $Ca^{++}$  kanal akışına ve GABA-A üzerine etkileri ile antikonvulzan özellik gösterirler (79, 88).

Çalışmamızda EMD bir sinyal jeneratörü tarafından üretilmiş ve pulslar halinde değil, sürekli olarak bir anten aracılığı ile uygulanmıştır. Deney sırasında herhangi bir akustik uyarın verilmemiş, herhangi bir vücut parçası hedef bölge olarak seçilmemiştir. Üretilen EMD, antene girerek elektriksel yük ile ilişkili akımlar ile etkileşmektedir. Çalışmada, EMD boyu olarak 900 MHz ve daha düşük dozlarda elektromanyetik alan uygulanmıştır. EMD'nin ısı artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etki artan frekanslarda daha belirgindir. Bu konuda yapılmış çalışmalar arasında radyo frekansının, vücut çekirdek derecesini de artırdığı yolunda veriler bulunmaktadır (94). Radyo frekans dalgaları ile hedef organlar, hipotalamik ısı düzenleyici merkez ve periferik bölgelerde enerji absorpsiyonu olduğu gösterilmiştir. Gücü 0.25 W olan bir anten ile, beyin ısısında 0.11 °C artış gösterilmiştir. Bir başka deneysel çalışmada ise daha komplike modeller kullanılmış, farelere 1.6 GHz uygulanmıştır. Bu çalışmada kullanılan sistem, radyo veya cep telefonunun yakın alan etkileşim sisteminin insanlar üzerine etkisini araştırmayı amaçlamıştır (94).

İnsanlarda 450 MHz ve 2450 MHz manyetik dalgaların uygulandığı bir çalışmada ise deri ısısında artış olduğu rapor edilmiştir (95). Çalışmalarda homojen insan modellerinin kullanılmasının daha uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Sıçanlarda SAR, 2450 MHz mikrodalga uygulanımı ile 7 değişik durumda incelenmiş, kuyruk bölgesinin kafa veya diğer vücut bölgelerine göre daha fazla enerji absorbe ettiği ortaya konmuştur, ayrıca beyinde ön hipotalamusta SAR değerinin diğer beyin bölgelerinden yüksek

olduğu saptanmıştır (76). Bu sonuçları değerlendirirken, kuyruk ve ön hipotalamusun ısı düzenleyici sistem içindeki önemi unutulmamalıdır.

Carratala ve Moya, mikrodalgaları yeni doğan farelerde febril nöbet göstergesi olarak kullanmışlar ve sonuç olarak zararlı bir etkinin olmadığı kanısına varmışlardır (96). Çalışmada deneklerde ısı ölçümü yapılmamış olması ile birlikte, nöbet başlangıç zamanlarına EMD uygulamasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı etkilerinin olması EMD'nin ısı arttırıcı etkisine bağlı düşünülebilir; ancak latanslar üzerindeki etkilerinin artan frekans değerleri ve uzayan uygulama süreleri ile paralel olarak artış göstermemesi, bu görüşe karşı bir bulgudur. Bu nedenle uyguladığımız frekanslarda oluşan ısı farklılıklarının bulgularımızı etkilediğini düşünmemekteyiz. Buna bağlantılı olarak, EMD'nin daha önce bildirilmiş olan GHz düzeyinde frekanslarda hipertermi yolu ile kan-beyin bariyeri hasarı oluşturulması etkisinin bizim uyguladığımız MHz düzeyindeki frekanslar için geçerli olmadığını düşünmekteyiz (97-99).

EMD alanlarının birçok hastalık ile olan ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Buna rağmen diğer hastalık grupları ile karşılaştırıldığında, epileptik nöbetler üzerinde olan etkileri hakkında, yeterli araştırma bulunmadığı gözlenmektedir. Bununla birlikte yapılmış EMD'ye sekonder bazı EEG çalışmaları bulunmaktadır. Örneğin uyanık ve sağlıklı kişiler puls genişliği 580 sn olan 900 MHz'lik EMD'ye 3.5 dakikalık süre ile 217 frekanslık elektromanyetik alana maruz bırakılmış, ancak belirli bir EEG değişikliği saptanmamıştır (100). Hietanen ve arkadaşları (75) ise 5 farklı özellik taşıyan cep telefonu ile yaptıkları çalışmada istirahat EEG'sinde herhangi bir farklılık saptayamamış, ancak bellek testi sırasında bazı EEG değişikliklerine rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, deney hayvanlarında, deney sırasında EEG kayıtlaması yapılmamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız 900 MHz ve daha düşük frekansdaki EMD ile PTZ epilepsi nöbet modeli arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki daha önceki çalışmaların verileri oldukça çelişkilidir. Servantie ve ark. farelerde yoğunluğu  $5\pm 1$  mW/cm<sup>2</sup> olan EMD ve PTZ ile indüklenmiş nöbetlerin latansını incelemişlerdir. Çalışmada 8, 15, 20, 27, 36 gün sürelerle kronik olarak EMD uygulanmış ve sonuçta latansta en belirgin kısalmanın 27 günde olduğu tespit edilmiştir (42). Davis ve ark. ise 60 Hz frekansta EMD uyguladıkları farelerde PTZ modeli üzerine belirli bir etki gözlemediklerini bildirmişlerdir (43). Benzer şekilde Miller ve ark. da 3 ay süre ile non-iyonize pulsatil dalgalara maruz bıraktıkları sıçanlarda PTZ modelinde, anlamlı bir etki gözlememişlerdir (47). Ossenkopp ve Cain ise, 60 Hz.lik manyetik alanların PTZ ile indüklenmiş nöbetler üzerine inhibitör etkisini bildirmişlerdir (34). Erdinç ve ark.'ları, 900 MHz frekansta 2 saat ve 20 saat EMD uygulamasının PTZ modelinde nöbetler üzerine kontrol grubuna göre anlamlı etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (101). Aynı ekip tarafından yapılan bir başka çalışmada da, 4 saatlik 900 MHz EMD'nin de farklı PTZ uygulamalarına herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (102). Keskil ve ark. ise 1 saat süre ile 50 Hz EMD uyguladıkları PTZ modelinde, latanslarda uzama eğilimi gözlemelerine rağmen, anlamlı bir etki saptamamışlardır (84). Tüm bu veriler, bizim çalışmamızın sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, farklı frekanslardaki EMD'lerin epileptik modeller üzerine etkilerinin de farklı olduğunu düşündürmektedir. Nöbetlere karşı anti veya prokonvulzif etki EMD'nin frekansındaki artış veya azalış ile paralellik göstermemektedir. Olasılıkla literatürdeki çalışmalarda kullanılan PTZ modellerindeki az da olsa doz ve deney hayvanlarının farklılıkları, sonuçlardaki çelişkiyi yaratıyor olabilir. Bu nedenle, aynı şartlar altında, farklı frekansları incelediğimiz bu çalışma, bu yönü ile önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda kullandığımız 900 MHz ve altındaki frekanslarda EMD'nin deneysel PTZ modelinde, nöbet şiddeti ve mortalite üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir; ancak nöbetlerin başlama süresi üzerine farklı etkiler tespit edilmiştir. Modern toplumda, farkında olmaksızın etkisinde kaldığımız özellikle cep telefonu ve mikrodalga düzeyindeki EMD'lerin akut etkilerini deneysel olarak ortaya koymayı amaçlayan bu çalışmanın epileptik hastalar üzerinde yorum yaptırıcı düzeyde yeterli olduğunu düşünmemekteyiz. Bu konu ile ilgili ileride yapılacak daha geniş grupları içeren ve daha çok farklı frekansları karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR:

- 1) İlk nöbet latansı üzerine, aynı sürede farklı şiddetlerde verilen manyetik alan farklı etkiler oluşturmuştur, ancak şiddetin artışı veya azalışı ile etkideki değişiklik arasında paralellik gözlenmemiştir.
- 2) İlk nöbet latansı üzerine, aynı şiddetteki manyetik alanlar farklı sürelerde verildiğinde farklı etkiler oluşturmuştur, ancak sürenin artışı veya azalışı ile etkideki değişiklik arasında paralellik gözlenmemiştir.
- 3) Farklı şiddetlerde, farklı sürelerde verilen manyetik alanın nöbet şiddeti üzerine etkisi gözlenmemiştir.
- 4) Farklı şiddetlerde ve farklı sürelerde verilen manyetik alanın mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır.
- 5) Tüm bu veriler, farklı frekanslardaki EMD'lerin epileptik modeller üzerine etkilerinin de farklı olabileceğini düşündürmektedir.



## KAYNAKLAR

- 1) Engel J Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-80.
- 2) Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 1993; 34:592-6.
- 3) Erdinç O . Epilepsinin Tarihçesi .In Ed. Özkara Ç, Ataklı D. *Epilepsi*.5US Yayın 2001, Cilt 1:1-9
- 4) Erdinç O. Epilepsinin Sınıflaması .In Ed. Özkara Ç, Ataklı D. *Epilepsi* 5US Yayın 2001, Cilt 2:63-69
- 5) Repacholi MH, Greenebaum B. Interaction of static and extremely low frequency electric and magnetic fields with living systems: Health effects and research needs.*Bioelectromagnetics* 1999;20: 133-160.
- 6) Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lücking CH. Resting blood pressure increase during exposure to a radio-frequency electromagnetic field. *Lancet* 1998;351:1857-1858.
- 7) SWJ Reid, Getinby G. Radio-frequency electromagnetic field from mobile phones.*Lancet* 1998;352: 576-577.
- 8) Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000;284:3001-3007.
- 9) UK Childhood Cancer Study Investigators. Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1999;354:1925-1931.
- 10) Anninos PA, Tsagas N, Jacobson JI, Kotini A. The biological effects of magnetic stimulation epileptic patients. *Panminerva Med* 1999;41: 207-215.
- 11) Sandyk R, Anninos PA, Tsagas N. Magnetic fields and the habenular complex. *Int J Neurosci* 1991 ;59: 263-266.
- 12) Fariello RG, Bubenik GA, Brown G, Grota LJ. Epileptogenic action of intraventricularly injected antimelatonin antibody. *Neurology* 1977; 27: 567-70.
- 13) Persinger MA. Enhancement of limbic seizures by nocturnal application of experimental magnetic fields that stimulate the magnitude and morphology of increases in geomagnetic activity. *Int J Neurosci* 1996; 86: 271-80.

- 14) Rudeen PK, Philo RC, Symmes SK. Antiepileptic effects of melatonin in the pinealectomized Mongolian gerbil. *Epilepsia* 1980; 21: 149-54.
- 15) Castroviejo DA, Rosenstein RE, Romeo HE, Cardinali DP. Changes in gamma-aminobutyric acid high affinity binding to cerebral cortex membranes after pinealectomy or melatonin administration to rats. *Neuroendocrinology* 1986; 43: 24-31.
- 16) De Seze R, Ayoub J, Peray P, Miro L, Touitou. Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker. *J Pineal Res* 1999; 27: 237-242.
- 17) Molina-Carballo A, Munoz\_Hoyos A, Reiter RJ, *et al.* Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years experience. *J Pineal Res* 1997; 23: 97-105.
- 18) Selmaoui B, Touitou Y. Sinusoidal 50-Hz magnetic fields depress rat pineal NAT activity and serum melatonin: role of duration and intensity of exposure. *Life Sci* 1995; 57: 1351-8.
- 19) Mevissen M, Lerchl A, Szamel M, Loscher W. Exposure of DMBA-treated female rats in a 50-Hz, 50 microTesla magnetic field: effects on mammary tumor growth, melatonin levels, and T lymphocyte activation. *Carcinogenesis* 1996; 17: 903-10.
- 20) Kato M, Honma K, Shigemitsu T, Shiga Y. Effects of exposure to a circularly polarized 50-Hz magnetic field on plasma and pineal melatonin levels in rats. *Bioelectromagnetics* 1993; 14: 97-106.
- 21) Wilson BW, Stevens BG, Anderson LE. Neuroendocrine mediated effects of electromagnetic-field exposure: possible role of the pineal gland. *Life Sciences* 1989;45:1319-1332.
- 22) Albertson TE, Peterson SL, Stark LG, Lakin ML, Winters WD. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology* 1981; 20: 61-6.
- 23) Giusti P, Gusella M, Lipartiti M, *et al.* Melatonin protects primary cultures of cerebellar granule neurons from kainate but not from *N*-methyl-*D*-aspartate hexcitotoxicity. *Exp Neurol* 1995; 131: 39-46.
- 24) Van Leeuwen GM, Legendijk JJ, Van Leersum BJ, Zwamborn AP, Hornsleth SN, Kotte AN. Calculation of change in brain temperatures due to exposure to a mobile phone. *Phys Med Biol* 1999;44: 2367-2379.
- 25) Altamura G, Toscano S, Genticulli G, Ammirati F, Castro A, Pandozi C, Santini M. Influence of digital and analogue cellular telephones on implanted pacemakers. *Eur Heart* 1997;18: 1632-1641.

- 26) Hocking B. Preliminary report: symptoms associated with mobile phone use. *Occup Med (Lond)* 1998;48: 357-360.
- 27) Eulitz C, Ullsperger P, Freude G, Elbert T. Mobile phones modulate response patterns of human brain activity. *Neuroreport* 1998; 9: 3229-3232.
- 28) Uludağ B, Köklü F, On A. A new source of electromyographic artifact: mobile phones. *Muscle Nerve* 1997;20(1): 121-122.
- 29) Juutilainen J, Björk E, Saali K. Epilepsy and electromagnetic fields: effects of simulated atmospherics and 100-Hz magnetic fields on audiogenic seizure in rats. *Int J Biometeorol* 1988; 32: 17-20.
- 30) Ossenkopp KP, Cain DP. Inhibitory effects of acute exposure to low-intensity 60-Hz magnetic fields on electrically kindled seizures in rats. *Brain Res* 1988; 442: 255-60.
- 31) Potschka H, Thun-Battersby S, Löscher W. Effect of low-intensity 50-Hz magnetic fields on kindling acquisition and fully kindled seizures in rats. *Brain Res* 1998; 809: 269-76.
- 32) Löscher W, Liburdy RP. Animal and cellular studies on carcinogenic effects of low frequency (50/60-Hz) magnetic fields. *Mutat Res* 1998; 410: 185-220.
- 33) Kavaliers M, Ossenkopp KP. Magnetic field inhibition of morphine-induced analgesia and behavioral activity in mice: evidence for involvement of calcium ions. *Brain Res* 1986; 379: 30-8.
- 34) Ossenkopp KP, Cain DP. Inhibitory effects of powerline-frequency (60-Hz) magnetic fields on pentylenetetrazol-induced seizures and mortality in rats. *Behav Brain Res* 1991; 44: 211-6.
- 35) Keskil IS, Keskil ZA, Canseven AG, Seyhan N. No effect of 50-Hz magnetic field observed in a pilot study on pentylenetetrazol-induced seizures and mortality in mice. *Epilepsy Res* 2001; 44: 27-32.
- 36) Bawin SM, Satmary WM, Jones RA, Adey WR, Zimmerman G. Extremely-low-frequency magnetic fields disrupt rhythmic slow activity in rat hippocampal slices. *Bioelectromagnetics* 1996; 17: 388-95.
- 37) Jenrow KA, Zhang X, Renehan WE, Liboff AR. Weak ELF magnetic field effects on hippocampal rhythmic slow activity. *Exp Neurol* 1998; 153: 328-34.
- 38) Lai H, Carino M. 60-Hz magnetic fields and central cholinergic activity: effects of exposure intensity and duration. *Bioelectromagnetics* 1999; 20: 284-9.
- 39) Wieraszko A. Dantrolene modulates the influence of steady magnetic fields on hippocampal evoked potentials in vitro. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 175-82.

- 40) Wamil AW, McLean MJ. Reduction of responses of mouse central neurons in cell culture to NMDA by exposure to a static magnetic field. In: Abstracts of the 17th Annual Meeting Of the Bioelectromagnetics Society, Boston, MA, 1995: 187.
- 41) McLean MJ, Holcomb RR, Thomas RM. Therapeutic efficacy of a static magnetic device in three animal seizure models: summary of experience. In: Abstracts of the Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine, Bologna, Italy, 1997: 135.
- 42) Servantie B, Bertharion G, Joly R. Effect of a very high frequency electromagnetic radiation on sensitivity to pentetrazol in white mice. C R Seances Soc Biol Fil. 1971;165: 1952-1956.
- 43) Davis HP, Mizumori SJ, Allen H, Rosenszweig MR, Bennett EL, Tenforde TS. Behavioral studies with mice exposed to DC and 60-Hz magnetic fields. Bioelectromagnetics 1984; 5: 147-164.
- 44) Dobson J, St Pierre T. Application of the ferromagnetic transduction model to D.C. and pulsed magnetic fields: effects on epileptogenic tissue and implications for cellular phone safety. Biochem Biophys Res Commun 1996; 227: 718-723.
- 45) Pappas BA, Anisman H, Ings R, Hill DA. Acute exposure to pulsed microwaves affects neither pentylenetetrazol seizures in the rat nor chlordiazepoxide protection against such seizures. Radiation Research 1983;96: 486-496.
- 46) Jacobson JI. Jacobson resonance: the coupling mechanism for weak electromagnetic field bioeffects, and a new way to approach magnetotherapy. Panminerva Med 1994;36: 34-41.
- 47) Miller SA, Bronson ME, Murphy MR. Ultrawideband radiation and pentylenetetrazol-induced convulsions in rats. Bioelectromagnetics 1999; 20: 327-329.
- 48) Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. Neurology 1990;40:666-70.
- 49) Conca A, Konig P, Hausmann A. Transcranial magnetic stimulation induces "pseudoabsence seizure." Acta Psychiatr Scand 2000; 101: 246-8.
- 50) Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 105: 415-21.
- 51) Homberg V, Netz J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. Lancet 1989; 2: 1223.
- 52) Hufnagel A, Elger CE, Klingmüller D, Zierz S, Kramer R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. J Neurol 1990; 237: 242-6.

- 53) Hufnagel A, Elger CE. Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *J Neurol* 1991; 238: 109-10.
- 54) Dhuna A, Gates J, Pascual-leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 1067-71.
- 55) Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, *et al.* Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990; 40: 1132-3.
- 56) Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res* 1998; 30: 11-30.
- 57) Weiss SR, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *NeuroReport* 1995; 6: 2171-6.
- 58) Schuler P, Claus D, Stefan H. Hyperventilation and transcranial magnetic stimulation: two methods of activation of epileptiform EEG activity in comparison. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 111-5.
- 59) Jennum P, Winkel H, Fuglsang-Frederiksen A, Dam M. EEG changes following repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1994; 18: 167-73.
- 60) Steinhoff BJ, Stodieck SR, Zivcec Z, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the brain in patients with mesiotemporal epileptic foci. *Clin Electroencephalogr* 1993; 24: 1-5.
- 61) Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 2209.
- 62) Wasserman EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998;108: 1-6.
- 63) Ben-Shackar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 1999;816: 78-83.
- 64) Belmaker RH, Grisar A. Magnetic stimulation of the brain in animal models responsive to ECS. *ECT* 1998;14: 194-205.
- 65) Fuller M, Dobson J, Wieser HG, Moser S. On the sensitivity of the human brain to magnetic fields: evocation of epileptiform activity. *Brain Res Bul* 1995;36:155-9.
- 66) Dobson J, St Pierre T, Wieser HG, Fuller M. Changes in paroxysmal brainwave patterns of epileptics by weak-field magnetic stimulation. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 39-9.

- 67) Keshavan MS, Gangadhar BN, Gautam RU, Ajit VB, Kapur RL. Convulsive threshold in humans and rats and magnetic field changes: observations during total solar eclipse. *Neurosci Lett* 1981; 22: 205-8.
- 68) Anninos PA, Tsagas N, Sandyk R, Derpapas K. Magnetic stimulation in the treatment of partial seizures. *Int J Neurosci* 1991; 60: 141-71.
- 69) Schnabel R, Beblo M, May TW. Is geomagnetic activity a risk factor for sudden unexplained death in epilepsies? *Neurology* 2000; 54: 903-8.
- 70) Renton CM, Persinger MA. Elevations of complex partial epileptic-like experiences during increased geomagnetic activity for women reporting "premenstrual syndrome." *Percept Mot Skills* 1998; 86: 240-2.
- 71) Michon A, Koren SA, Persinger MA. Attempts to stimulate the association between geomagnetic activity and spontaneous seizures in rats using experimentally generated magnetic fields. *Percept Mot Skills* 1996; 82: 619-26.
- 72) Bureau YR, Persinger MA. Geomagnetic activity and enhanced mortality in rats with acute (epileptic) limbic lability. *Int J Biometeorol* 1992; 36: 226-32.
- 73) McLean M, Engström S, Holcomb R. Magnetic Field Therapy for Epilepsy. 2001;2:S81-S87.
- 74) Jacobson JI, Yamanashi WS. An initial physical mechanism in the treatment of neurologic disorders with externally applied picotesla magnetic fields. *Neurol Res* 1995;17: 144-148.
- 75) Hiatonen M, Kovala T, Hamalainen AM. Human brain activity during exposure to radiofrequency fields emitted by cellular phones. *Scand J Work Environ Health* 2000; 2:87-92.
- 76) Chou CK, Guy AW, McDougall JA, Lai H. Specific absorption rate in rats exposed to 2, 450-MHz microwaves under seven exposure conditions. *Bioelectromagnetics* 1985; 6:73-88.
- 77) Wolfgang L, Dagmar H, Christian P et al. The role technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evolution of anticonvulsant drugs. III. Maximal electroshock seizure models. *Epilepsy Res* 1991;8:171-179.
- 78) Karadağ İD, Dökmeci, D, Dost T, Ulugöl A. Compound 46/80, a histamine-depleting agent, blocks the protective effect of morphine against electroconvulsive shock in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999;12:79-85.
- 79) Kral R, LJK, Penry BG, White HJ and Swinyard E.A. Antiepileptic drug development. II Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia*. 1978;19:409-428.
- 80) Paaladiensh T, Antonio M, Cythia D, Sergei S, Kathy M, Costa I. The MCT Ketogenic Diet. Effects on Animal Seizure Models. *Experimental Neurology*. 2000;161:696-703.

- 81) White HS, Johnson M, Wolf HH, Kupferberg HJ. The early identification of anticonvulsant activity: role of the maximal electroshock and subcutaneous pentylenetetrazol seizure models. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16:73-77.
- 82) Erol K, Erdinç O, Özdemir G. The effects of ondansetron (GR38032F) on pentylenetetrazol and electroconvulsive seizures. *J. Health Science* 1995;7:84-89.
- 83) Wolfgang L, Dagmar H, Christian P. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evolution of anticonvulsant drugs. III. Pentylenetetrazole seizure models. *Epilepsy Res* 1991;8:171-189.
- 84) Keskil IS, Keskil ZA, Canseven AG. No effect of 50Hz magnetic field observed in a pilot study on pentylenetetrazoinduced seizures and mortality in mice. *Epilepsy Res* 2001;44:27-32.
- 85) Ren-QI H, Cathy L, Bell H. Pentylenetetrazole-Induced Inhibition of Recombinant Gama-Aminobutyric Acid Type A (GABA A) Receptors: Mechanism and Site of action. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2001;298:986-990.
- 86) Bazyan AS, Zhulin VV, Karpova MN. Long-term reduction of benzodiazepine receptor decrease in the rat cerebellum by acute seizures and kindled its recovery six months later by a pentylenetetrazole challenge. *Brain Res* 2001;888:212-220.
- 87) De Sarro G, Palma E, Costa N. Effects of compounds acting on GABA A receptors of pentylenetetrazole kindling model of epilepsy in mice. *Neuropharmacology* 2000;23:2147-2167.
- 88) Bashkatova V, Vitskova G, Narkevich V. Nitric oxide content measured by ESR-spectroscopy in the rat brain is increased during pentylenetetrazole induced seizures. *J Mol Neurosci* 2000;14:83-190.
- 89) Roger J, James Cereghino, Gill D, Bettie J. Antiepileptic drug development program. *Epilepsy* 1984;41:293-305.
- 90) Farillo RG. Critical review of the animal models of jeneralized epilepsies. *Italy J Neurol Sci.* 1995;16:69-72.
- 91) Genkova P, Petkova B, Shishkova N. Effect of the calcium channel blockers nifedipine and diltiazem on pentylenetetrazole kindling-provoked amnesia in rats. *Eur neuropsychopharmacol.* 2001;11:91-96.
- 92) Ziylan Z, Ateş N. Age related changes in regional pattern of blood brain breakdown during epileptiform seizures induced by pentylenetetrazol. *Neuroscience Lett.* 1989;96:179-184.
- 93) Balanis, C.A., 1982. *Antenna Theory*, John-Wiley and Sons, Inc., pp 1-7, Singapore.

- 94) Swicord M, Morrissey J, Zakharia D, Ballen M, Balzano Q. Dosimetry in mice exposed to 1.6 GHz microwaves in a carousel irradiator. *Bioelectromagnetics* 1999; 20: 42-47.
- 95) Adair ER, Cobb BL, Mylacraine KS, Kelleher SA. Human exposure at two radio frequencies (450 and 2450 MHz): Similarities and differences in physiological response. *Bioelectromagnetics* 1999;20:12-20.
- 96) Carratala F, Moya M. Febrile convulsions induced by microwaves and the alteration in behavior of albino mouse of OF1. *Biol Neonate* 1991;60:62-68.
- 97) Neilly JP, Lin JC. Interaction of ethanol and microwaves on the blood-brain barrier of rats. *Bioelectromagnetics* 1986;7:405-414.
- 98) Salford LG, Brun A, Stureson K, Eberhardt J, Persson BRR. Permeability of the blood brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 16, 50, 200 Hz. *Microscopy Tech* 1994;27:535-542.
- 99) Frey AH, Feld SR, Frey B. Neural function and behaviour: defining the relationship. *Ann NY Acad Sci* 1975; 247: 433-439.
- 100) Roschke J, Mann, K. No short term effects of digital mobile radio telephone on the awake human electroencephalogram. *Bioelectromagnetics*, 1997;18:172-176.
- 101) Erdinç O.O, Baykul C.M, Özdemir Ö, Özkan S, Sırmagül B, Öner S.D. Özdemir G. Electromagnetic waves of 900 MHz in acute pentilenetetrazole model in ontogenesis in mice. *Neurol Sci* 2003;24:111-116.
- 102) Erdinç O, Baykul C.M, Özdemir Ö, Özkan S, Sırmagül B, Öner S.D. 900 MHz Elektromanyetik Dalgaların Farelerde Akut Pentilentetrazol Nöbet Modeli Üzerine Etkileri. *Epilepsi* 2002;8(3):147-150