

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVULSİYONLU SIÇANLARDA MANYETİK**  
**ALANIN KAN-BEYİN BARIYERİ ve BEYİN DALGALARI**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Tuncer DEMİR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2009**

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVULSİYONLU SIÇANLARDA MANYETİK**  
**ALANIN KAN BEYİN BARIYERİ ve BEYİN DALGALARI**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Tuncer DEMİR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**  
**Yrd. Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK**

**SİVAS**  
**2009**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	viii
ÖZET .....	x
İNGİLİZCE ÖZET .....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xii
TABLolar .....	xiv
ŞEKİLLER .....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. Genel Bilgiler .....	1
2.1. Febril Konvulsiyon.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Görülme Sıklığı .....	3
2.1.3. Etyopatogenez .....	3
2.1.3.1. Enfeksiyonlar.....	3
2.1.3.2. Ateş.....	4
2.1.3.3. Yaş .....	4
2.1.3.4. Genetik .....	5
2.1.3.5. Diğer Etyolojik Nedenler .....	5

2.1.4.	Komplikasyonlar .....	6
2.1.4.1.	Febril Konvulsiyonun Tekrarlaması .....	6
2.1.4.2.	Febril Status Epileptikus Gelişme Riski.....	7
2.1.4.3.	Febril Konvulsiyonun Epilepsiye Dönüşme Riski .....	7
2.1.4.4.	Febril Konvulsiyon ve Temporal Lop Epilepsisi (TLE).....	7
2.1.4.5.	Hipokampal Skleroz Gelişme Riski .....	16
2.1.5.	Prognoz.....	8
2.2.	Manyetik Alan .....	9
2.2.1.	Elektromanyetik alan Tanımı ve Kaynakları .....	9
2.2.2.	Manyetik Alanın Organizma Üzerindeki Biyolojik Etkileri .....	10
2.3.	Kan-Beyin Bariyeri (KBB) .....	11
2.3.1.	Kan-Beyin Bariyerinin Anatomi ve Fizyolojisi.....	12
2.3.2.	Kan-Beyin Bariyerinden Madde Geçişi .....	14
2.3.3.	Kan-Beyin Bariyeri Patofizyolojisi .....	15
2.3.4.	Hipertansiyon ve Kan-Beyin Bariyeri.....	16
2.3.5.	Konvulsiyonlar ve Kan-Beyin Bariyeri.....	17
2.3.6.	Manyetik Alan ve Kan-Beyin Bariyeri .....	18
2.4.	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF).....	18
2.5.	Hipoksi ile uyarılabilen-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) .....	20

3. Gereç ve Yöntem .....	21
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	21
3.2. Deney Protokolü.....	23
3.2.1. Febril Konvulsiyon Sıçan Modeli .....	23
3.2.2. Manyetik Alan Kaynağı.....	26
3.2.3. Elektroensefalografi (EEG) Kaydı .....	27
3.2.4. Kan-Beyin Bariyeri Ölçümü .....	32
3.2.5. İndirek Kan Basıncı Ölçümü .....	33
3.2.6. Kan Örneklerinin Biyokimyasal Analizi .....	33
3.2.7. Işık Mikroskopisi ve İmmunhistokimyasal Çalışma (İHK) .....	33
3.2.7.1. İmmunhistokimyasal Boyama Yöntemi .....	34
3.2.7.2. İmmunhistokimyasal Değerlendirme .....	35
4. İstatiksel Değerlendirme.....	36
5. Bulgular .....	37
5.1. Ağırlıklar, Tansiyonlar ve Vücut Isısı Bulgularının Değerlendirilmesi .....	38
5.2. Kan-Beyin Bariyeri Bulguları .....	41
5.3. Nöbet Latansları .....	43
5.4. Nöbet Süreleri.....	48
5.5. Elektroensefalografi Bulgularının Değerlendirmesi .....	53

5.6.	Biyokimyasal Bulguların Değerlendirmesi .....	57
5.7.	Işık Mikroskopu ve İmmunhistokimyasal Değerlendirme .....	58
5.7.1.	Işık Mikroskopu değerlendirmesi.....	58
5.7.2.	İmmunhistokimya Değerlendirmesi .....	62
5.7.2.1.	VEGF Ekspresyonu .....	63
5.7.2.2.	HIF-1 $\alpha$ Ekspresyonu.....	65
6.	Tartışma .....	66
7.	Sonuç ve Öneriler .....	76
	KAYNAKLAR .....	78

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın belirlenmesi, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında değerli katkılarıyla, yakın ilgi ve deneyimleriyle bana sürekli yol gösteren, tecrübesiyle ve yakın desteğiyle her zaman yanımda olan danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK'e,

Çalışmalarımın gerçekleşmesi için uygun ortam ve olanaklar sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Sena ERDAL'a,

Asistanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan bölümümüz öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ahmet ÜNAL ve Sayın Prof. Dr. Durmuş DEVECİ'ye, özellikle manyetik alan konusunda yol gösterici ve yardımsever yaklaşımları için Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe DEMİRKAZIK'a, tezimin düzeltilmesinde ve sonuçlandırılmasında değerli katkıları için Sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR'e,

Tüm yoğunluğuna rağmen İHK çalışmalarında yardımını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ'e ve istatistik hesaplamalarındaki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Yrd. Dr. Ziyet ÇINAR'a

Tüm yaşamım boyunca destekleri ve sevgileri sayesinde bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

Gerek asistanlığım gerekse tezimin hazırlanması süresince desteğini, anlayışını ve fedakârlığını hiç eksik etmeyen sevgili eşim Ecz. Nurcan DEMİR'e ve henüz iki yaşında olmasına rağmen tatlılıkları ile çalışmamı engellemek için uğraşan, biricik oğlumuz TUGAY'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Tuncer DEMİR

Sivas, 2009



Bu tıpta uzmanlık tezi Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında “FEBRİL KONVULSİYONLU SIÇANLARDA MANYETİK ALANIN KAN BEYİN BARIYERİ VE BEYİN DALGALARI ÜZERİNE ETKİSİ ” adlı T-338 nolu tez projesi ile gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:197)

## ÖZET

Manyetik alanın (MA) çocukluk döneminin febril konvulsiyonu (FK) nasıl etkilediği bilinmemektedir. Manyetik alanın FK nöbet latansı ve süresi, kan-beyin bariyeri (KBB), beyin dalgaları ve hipokampus üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmada, toplam 72 adet 21 günlük olan Wistar Albino erkek sıçan kullanılmıştır. Çalışmamız 6 gruptan oluşmuştur: S; sham grubu, FK; febril konvulsiyon, MA; manyetik alan, FK+MA; FK sonrası MA, MA+FK; FK öncesi MA, MA+FK+MA; FK öncesi ve sonrası MA uygulanan grup. Tüm gruplarda KBB, nöbet latansı ve süresi, elektroensefalografi kayıtları, ortalama arteriyel kan basınçları (MABP), rektal ısıları, serum elektrolitleri ve immunhistokimya boyamaları yapılmıştır.

FK gruplarının son MABP değerleri S ve MA gruplarının son değerlerine göre yüksekti ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun serebellum, sağ hemisfer, sol hemisfer EB değerleri en yüksekti ( $p<0.05$ ). FK, MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının serebellum EB değerleri sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK geçiren grupların son nöbet latansları ilk latanslardan düşüktü ( $p<0.05$ ). MA uygulanan FK gruplarının nöbet süreleri MA uygulanmayan gruplara göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). MA uygulaması beta power oranını azaltırken alfa, teta ve delta power oranlarını artırdı ( $p<0.05$ ). FK ve/veya MA uygulaması VEGF ekspresyonunu artırdığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Febril konvulsiyonlu sıçanlarda MA uygulaması, süreyle orantılı olarak KBB'ni bozmuştur ve bu etki en fazla serebellumda gözlenmiştir. FK ve/veya MA uygulanması MABP'yi artırmıştır. KBB bozulması, kan basıncı artışından kaynaklanabilir. MA, FK nöbet süresini kısaltırken latansı etkilememiştir. MA uygulaması FK'lı sıçanların beyin dalgalarını olumsuz yönde etkilemiştir. Sonuç olarak, MA uygulaması, KBB'ni bozarak hipokampal nöronlarda hasarlanmaya neden olmasına rağmen febril konvulsiyon nöbet süresini kısaltmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Febril konvulsiyon, Manyetik alan, Kan-beyin bariyeri, EEG, Nöbet süresi

## SUMMARY

The effect of magnetic field (MF) at childhood febrile convulsions (FC) is unclear. In this study, it is aimed to investigate the effect of magnetic field on the febrile convulsion latency and duration, blood- brain barrier (BBB), brain waves and hippocampus.

Totally, twenty one day old male 72 Wistar Albino rats were used. They were divided into six groups: S; sham group, FC; febrile convulsion, MF; magnetic field, FC+MF; MF after FC, MF+FC; MF before FC, MF+FC+MF; MF before and after FC. BBB, seizure latency and duration, electroencephalography (EEG) recordings, mean arterial blood pressure (MABP), rectal temperature, serum electrolytes and immune histochemical stainings were received for every group.

Final MABP values of FC groups were increased compared with those of S and MF groups ( $p<0.05$ ). The cerebellum, right hemisphere and left hemisphere EB values of MF+FC+MF group were the highest ( $p<0.05$ ). The cerebellum EB values were significantly increased at FC, MF, FC+MF, MF+FC, and MF+FC+MF groups compared with sham group ( $p<0.05$ ). The last seizure latencies were lower than the first latencies at FC groups ( $p<0.05$ ). The seizure durations of FC groups were significantly decreased at MF applied groups compared with those of MF nonapplied groups ( $p<0.05$ ). MF application decreased the beta power ratio but increased the alpha, theta and delta power ratios ( $p<0.05$ ). The increase at VEGF expression observed by FC and/or MF application ( $p<0.05$ ).

MF application deteriorated BBB proportional with time which is mostly seen at cerebellum. FC and/or MF application increased MABP. BBB deterioration can be caused by increased blood pressure. MA shortened seizure duration but did not affect the latency. MF affected the brain waves negatively. In conclusion, however MF application, caused hippocampal neuronal degeneration by deterioration of BBB, it shortened the febrile convulsion seizure duration.

**Keywords:** Febrile convulsion, magnetic field, blood-brain barrier, EEG, seizure duration

## SİMGELER VE KISALTMALAR

EB: Evans blue

EEG: Elektroensefalografi

ELF: Çok düşük frekanslı manyetik alanlar

EMA: Elektro Manyetik Alan

FK: Febril konvulsiyon

FK+MA: Febril konvulsiyon sonrası manyetik alan

FSE: Febril Status Epileptikus

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

H&E: Hematoksilen Eozin

HIF: hipoksi inducible factor

Hz: Hertz

ICAM: İntrasellüler Adezyon Molekülü

IHK: immun histo kimya

IL: İnterlökin

JAM: Junctional Adezyon Molekülü

S: Sham

KBB: Kan-Beyin Bariyeri

KFK: Komplike Febril Konvulsiyon

MA: Manyetik Alan

MA+FK: Manyetik alan artı Febril konvulsiyon

MA+FK+MA: Manyetik alan artı Febril konvulsiyon artı manyetik alan

MABP: mean arteriel blood pressor

mT: militesla

NO: nitrik oksit

PBS: phosphate buffer solusyon

PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin E2

PIGF: Plasenta Büyüme Faktörü

SAR: Spesifik Absorbsiyon Oranı

T: Tesla

Tj: Tight Junction

TLE: Temporal Lop Epilepsisi

TNF: Tümör Nekroz Faktör

VEGF: vasculer endothelial growth factor

VPF: vasculer permeability factor

ZO: Zonula Okludens

**TABLULAR****sayfa**

Tablo 1. Kan-beyin bariyeri yıkımına neden olan durumlar .....	16
Tablo 2. Deneyde kullanılan hayvan sayıları ve gruplar .....	21
Tablo 3. Biyokimyasal değerler.....	57
Tablo 4. Yangı değerlendirilmesi.....	59
Tablo 5. Nekroz değerlendirilmesi.....	59
Tablo 6. Kırmızı Nöron değerlendirilmesi.....	60
Tablo 7. VEGF ve HIF-1 ekspresyon skorlarının değerlendirilmesi.....	62
Tablo 8. VEGF ekspresyonunun hipokampal lezyonlarla ilişkisi .....	63
Tablo 9. HIF-1 ekspresyonunun hipokampal lezyonlarla ilişkisi.....	65

## ŞEKİLLER

### sayfa

Şekil 1. ELF' in hücreler üzerindeki muhtemel etki mekanizmaları.....	11
Şekil 2. A) Vücut ve beyin kapiller yapıları. B) Astrosit ayakçıkların kapiller damar ile ilişkisi .....	13
Şekil 3. Kan-beyin bariyerinde tight junction ve adezyon junction proteinlerinin ilişkisi .....	13
Şekil 4. Kan-beyin bariyerinden transport mekanizmaları.....	15
Şekil 5. A) Hipertermi uygulamadan önce, B) Hipertermi uyguladıktan sonra, nöbet öncesi rectal ısı ölçülmesi.....	25
Şekil 6. A) Hayvan kuyruğunun üzerinde ayağa kalkmış pozisyonda, Evre-3 FK ve B) Tamamen düşmüş pozisyonda, Evre-4 FK .....	25
Şekil 7. A. Sıçanların modülasyonlu manyetik alana yerleştirilmeleri. A. Manyetik alanın biçimi şematik olarak gösterilmektedir. B. Sıçanlar MA'na su ve besin sınırlaması olmadan pleksiglass içerisinde görülmektedir .....	27
Şekil 8. EEG kaydı öncesi stereotaksik uygulama. A. Operasyon öncesi hazırlık B. Üç adet vida elektrot C. Vidalara kablo takılmış halde D. Kablo uçları konektöre lehimlenmiş halde E. Akrilik ile sabitlenmiş F. EEG kaydı için hazırlanmış sıçanın görünümü.....	28
Şekil 9. Sıçandan canlı EEG kaydı A. Şeffaf fiberglas kutu içinde serbestçe dolaşırken EEG kaydı yapılan sıçanın görünümü. B. EMKA kayıt sisteminde normal EEG görünümü.....	29
Şekil 10. FK grubuna ait kriz sonrası, EEG kaydı ve power analiz görüntüsü. ....	30

Şekil 11. FK grubuna ait uygulama sonrası, ilk dakikası büyütülmüş power analiz görüntüsü.....	30
Şekil 12. Sham grubuna ait uygulama sonrası EEG analizi, power (% total) dağılımı.....	31
Şekil 13. MA+FK+MA grubuna ait uygulama sonrası EEG analizi, power (% total) dağılımı.....	31
Şekil 14. A. Tansiyon ölçümü için kuyrukların ısıtılması. B. Kuyruk kaf metodu ile indirek tansiyon ölçümü. ....	33
Şekil 15. Grupların ilk ve son ağırlıkları .....	38
Şekil 16. Grupların uygulama öncesi ve uygulama sonrasındaki ortalama kan basıncı değerleri.....	39
Şekil 17. Grupların uygulama öncesi ve uygulama sonrasındaki rectal vücut ısıları. 40	
Şekil 18. Grupların sağ ve sol hemisfer ile serebellum EB değerleri.....	42
Şekil 19. Tüm grupların aynı gün nöbet latanslarının karşılaştırılması.....	44
Şekil 20. FK grubu nöbet latans grafiği. ....	46
Şekil 21. FK+MA grubu nöbet latans grafiği. ....	46
Şekil 22. MA+FK grubu nöbet latans grafiği.....	47
Şekil 23. MA+FK+MA grubu nöbet latans grafiği. ....	47
Şekil 24. Tüm grupların aynı gün nöbet sürelerinin karşılaştırılması. ....	49
Şekil 25. FK grubu nöbet süreleri grafiği.....	51
Şekil 26. FK+MA grubu nöbet süreleri grafiği. ....	51



Şekil 27. MA+FK grubu nöbet süreleri grafiği. ....	52
Şekil 28. MA+FK+MA grubu nöbet süreleri grafiği.....	52
Şekil 29. Grupların EEG kayıtlarında beta dalgalarının power oranlarının değerlendirilmesi. ....	53
Şekil 30. Grupların EEG kayıtlarında alfa dalgalarının power oranlarının değerlendirilmesi. ....	54
Şekil 31. Grupların EEG kayıtlarında teta dalgalarının power oranlarının değerlendirilmesi. ....	55
Şekil 32. Grupların EEG kayıtlarında delta dalgalarının power oranlarının değerlendirilmesi. ....	56
Şekil 33. Grupların serum Fe <sup>++</sup> değerleri. ....	58
Şekil 34. Nekroz ve yangının olmadığı, orta şiddette kırmızı nöron (H&E, X20). ...	61
Şekil 35. Nekroz var ve kırmızı nöron 3 pozitif boyanma (H&E, X20). ....	61
Şekil 36. Zayıf pozitif veya 1 boyanma (VEGF, X20).....	64
Şekil 37. Kuvvetli pozitif veya 3 boyanma (VEGF, X40). ....	64
Şekil 38. Zayıf pozitif veya 1 boyanma (HIF-1 $\alpha$ , X20). ....	65

# 1. GİRİŞ

Febril konvulsiyon (FK) çocukluklarda en sık gözlenen konvulsiyon şeklidir (1, 2). Görülme sıklığı % 2-5 olup, 18 aylık yaş grubunda pik yapar. Sıklıkla 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda görülür (1).

Uzamış ve tekrarlayan febril konvulsiyonlar ile hipokampal hasar ve temporal lop epilepsisi arasında ilişki bulunmuştur (3-5). Uzamış febril konvulsiyonlar epilepsi gelişme sıklığını da artırır (3). Konvulsiyonların bir sonucu olarak, normalde beyine geçemeyen maddelerin beyine geçebildiği tesbit edilmiştir (6). Konvulsiyonlar sırasında yükselen kan basıncının kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulmasının sebebi olduğu belirtilmiştir (6). Ayrıca elektroensefalografi (EEG) patolojisi ile kan-beyin bariyeri (KBB) bozukluğu arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (7, 8).

Teknolojinin giderek gelişmesi ile artan elektriksel cihazların oluşturduğu manyetik alan (MA) içerisinde yaşıyoruz. Bu nedenle canlılar üzerine manyetik alanın olası etkilerini belirlemeye yönelik araştırmalar giderek artmıştır. Manyetik alan baş ağrısı, uyku bozukluğu, EEG aktivitesinde ve kavramayla ilgili değişiklikler gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkarabilmektedir (9, 10). Manyetik alan uygulamasının KBB geçirgenliğini artırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (11, 12). Hem konvulsiyonların hem de MA uygulamasının genel bir sonucu olarak KBB geçirgenliği bozulmaktadır. Manyetik alanın aynı zamanda epilepside nöbet aktivitesini azaltıcı etkisinin olduğu (13) ve manyetik alan uygulamasının parsiyel epilepside tedavi edici özelliği bulunduğu bildirilmiştir (14).

Uzamış febril konvulsiyonların hipokampusta nöronal hasara neden olduğu bildirilmiştir (15). Radyasyon uygulamasıyla sıçanlarda 16-20. haftalarda “vascular endothelial growth factor” VEGF ve “hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ” HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu görülebilmektedir (16). Beyin hasarlanması (travma ya da infarktüs) sırasında VEGF ekspresyonunun artmış olduğu belirlenmiştir (17). Biz de çalışmamızda hipokampal nöronlarda etkilenme olup olmadığını incelemek için immunhistokimya çalışması ile VEGF ve HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunu değerlendirdik.

Febril konvulsiyonların meydana geliş nedeni halen açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda özellikle yavru sıçanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu amaçla çeşitli modellerle febril konvulsiyon oluşturulmaya çalışılmıştır (18). Bizim kullandığımız sıcak su ile febril konvulsiyon oluşturma modeli, halen güncelliğini korumaktadır (19, 20). Özellikle noninvaziv olması, maliyetinin düşük olması ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle çalışmamızda bu metod tercih edildi.

Özellikle uzamış ve tekrarlayan konvulsiyonların istenmeyen birtakım durumlara sebep olabilmesi ve çoğu ailede ciddi endişeler oluşturması nedeniyle, hem febril konvulsiyon oluşmaması hem de tekrarlamaması için araştırmalar devam etmektedir. Manyetik alan maruziyetinin çocukluk döneminin en sık görülen konvulsiyon şekli olan febril konvulsiyonu nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Konu ile ilgili yaptığımız literatür taramalarında değişik epilepsi modellerinde manyetik alan çalışması bulunmasına rağmen, yavru sıçanlarda febril konvulsiyon modeli üzerinde manyetik alanın nöbet latansı ve süresi, kan-beyin bariyeri, beyin dalgaları ve hipokampus üzerine etkileri ile bu etkilenmelerin birbirleriyle ilişkilerini inceleyen çalışmaya rastlanamamıştır. Bu noktadan hareketle febril konvulsiyonda manyetik alanın nöbet latansı ve süresi, kan-beyin bariyeri, beyin dalgaları ve hipokampus üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Febril Konvulsiyon**

#### **2.1.1. Tanım ve Tarihçe**

Febril konvulsiyon (FK) çocuklarda en sık gözlenen konvulsiyon şeklidir (2). İlk defa M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kanunlarında bildirilmiş ve milattan 400 yıl önce Hipokrat "7 yaşına kadar olan çocuklarda akut ateşle birlikte görülen tabloyu konvulsiyon" olarak tanımlamıştır (21).

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği (ILAE), Febril konvulsiyonu çocukluk çağında yenidoğan dönemi haricinde, santral sinir sistemi enfeksiyonu olmadan ateş 38 °C'nin üzerine çıktığında ortaya çıkan konvulsiyon olarak tanımlamıştır (21). Febril konvulsiyonlar basit ya da kompleks şekilde görülebilir. Kompleks tip konvulsiyonların artmış epilepsi riski bulunmaktadır (3).

#### **2.1.2. Görülme Sıklığı**

FK, tüm çocukların % 2-5' inde görülmektedir (1). Türkiye'de bu oran tam olarak bilinmemektedir. Öztürk ve ark. (22) tarafından % 2.6, Gökyiğit ve Çalışkan (23) tarafından ise % 5.8 olarak bulunmuştur. Bu coğrafi varyasyonun çevresel faktörlerden mi yoksa genetik duyarlılıktan mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

#### **2.1.3. Etyopatogenez**

Febril konvulsiyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hemen her çocuk ateşlendiği halde neden bazılarında konvulsiyon görülmektedir sorusu halen araştırılmaktadır. Patagonezde en önemli faktörler; enfeksiyonlar, ateş, yaş ve genetik eğilimdir.

##### **2.1.3.1. Enfeksiyonlar**

Febril konvulsiyon genellikle ekstraserebral akut enfeksiyonla birlikte dir. Bu enfeksiyonlarda viral etkenler, bakteriyel etkenlere göre daha çok rol oynar (21).

Japonya’da 197 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 82’ sinde viral, % 13’ ünde bakteriyel etken saptanmıştır (24).

Febril konvulsiyonlarda, ateşe yol açan enfeksiyon ajanının yüksek oranda virüs olması, enfeksiyon bakteriyel bile olsa viral bir etkenin araya girerek ensefalit benzeri değişiklikler yaptığı ve santral sinir sistemindeki bu bozukluğun da FK’ya yol açtığı görüşünü ortaya çıkarmaktadır (25). FK’lı olgularda enterovirüsler, adenovirüsler, influenza ve parainfluenza gibi çeşitli viral etkenlerin yanında, çeşitli bakteriyel ajanlar da tespit edilmiştir (26). Viral ya da bakteriyel ateşli bir enfeksiyonun nöbeti tetiklediği açık olmakla birlikte, FK’nın patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanmış değildir.

### **2.1.3.2. Ateş**

Birçok kaynakta nöbete neden olabilecek ateşin en az rektal 38 °C olması gerektiği bildirilmiştir (1, 3). Bir araştırmada hastaların % 75’inde konvulsiyon sırasında rektal ateş 39 °C’den, % 25’inde ise 40.2 °C’den yüksek saptanmıştır (27). Nöbeti tetikleyen faktör, ateşin yükselme hızından çok, vücut ısısının eriştiği en yüksek düzey olarak bildirilmiştir (25). Febril konvulsiyon nöbetiyle gelen çocuklarda en sık görülen ateş nedenleri olarak Otitis media, akut tonsillit, üriner sistem enfeksiyonları, menenjit, gastroenterit, alt solunum yolu enfeksiyonları ve aşı reaksiyonları bildirilmiştir (28).

Ateş ile FK gelişimi arasındaki ilişkide prostaglandin E<sub>2</sub>’nin (PGE<sub>2</sub>) rolü olabileceği öne sürülmektedir. FK geçirenlerin beyin omirilik sıvılarında PGE<sub>2</sub> düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (29). FK patogenezinde ileri sürülen diğer bir teori de santral sinir sistemi olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı santral termoregülasyon bozukluğunun ateşli nöbete eğilim yarattığıdır (24).

### **2.1.3.3. Yaş**

Febril konvulsiyonlar 6 ay ile 5 yaş arası santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın ateşle birlikte görülür. 6 aydan önce ve 5 yaştan sonra görülmesi nadirdir (1). En sık görüldüğü yaş ortalama 18 aydır (1, 3).

Febril konvulsiyonların 6 ay ile 5 yaş arası görülmesinin nedeni, yenidoğan korteksinin inhibitör yapıda olmasına ve herhangi bir anormal deşarjın jeneralize tonik klonik tarzda nöbet ortaya çıkaramamasına karşın yaşamın erken aylarında büyümekte ve olgunlaşmakta olan korteksin nöbet eşığının düşük olması ve kolayca konvulsiyonun ortaya çıkabilmesidir. Korteks, matürasyonunun büyük kısmını tamamladığında tekrar deşarjlara dirençli hale gelir (24)

#### **2.1.3.4. Genetik**

Febril konvulsiyonlu çocukların aile öyküsünde sıklıkla FK bulunması FK'ya eğilim oluşturan genetik bir etkenin varlığına işaret etmektedir (30). Tsuboi ve Endo; FK riskinin birinci derece akrabalarda ve anne tarafı akrabalarda daha yüksek olduğunu bildirmişler ve bu sonucu multifaktöriyel kalıtıma bağlamışlardır (31).

FK geçiren çocukların % 24' ünün ailesinde FK öyküsü ve % 4'ünün ailesinde epilepsi öyküsü vardır (3). Genetik kalıtımın genelde çoklu gen geçişli olduğu ve bu genlerin kromozom 19p ve 8q üzerinde olduğunun bilinmesine karşın küçük sayıda ailede otozomal dominant geçiş olduğu da gösterilmiştir (32). Febril konvulsiyon erkek çocuklarında kızlardan 2-4 kat daha sıktır (21). Aralarında anlamlı bir fark olmadığı da gösterilmiştir (33).

#### **2.1.3.5. Diğer Etyolojik nedenler**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda eser element eksikliğinin de FK ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Çinko ve demir eksikliği anemisinin FK ile birlikteliğini destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır (34). Serum çinko ve demir düzeylerinin düşüklüğünün konvulsiyon eşığını azalttığı, ayrıca ateşin bu etkiyi daha da arttırarak nöbetin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (34). Daoud ve ark. (34) da yaptıkları bir çalışmada demir eksikliği anemisinin kontrol grubuna göre FK'lı çocuklarda daha yaygın olduğunu göstermişlerdir.

Inhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın BOS düzeylerinin 15 dakikadan uzun süren FK ve epilepsilerde düşük bulunması dikkat çekicidir (35). Çaksen ve ark. (36) FK'da ateşe veya FK'ya neden olabilecek bir immunglobulin yetersizliği bildirmişlerdir. Ayrıca FK'da sitokinler ve interferon aksında olası bir immunolojik

dengesizlik bildirilmiştir ki bu da FK'nın patogeneğinde rol oynayabilir (37). Bunların yanı sıra, FK ile hümoral veya hüresel bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar da vardır. FK geçiren çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada bazı hastaların serum immünglobülin A düzeyleri düşük saptanmış, immünglobülin A'nın kan-beyin bariyerinde önemli bir koruyucu rol oynadığı ve eksikliğinin ateşli nöbetlere neden olabileceği öne sürülmüştür (38).

Yavru sıçanlarda hipertermi ile oluşturulan nöbetlerde, somatostatin düzeyinin prekonvulsif dönemde korteks ve hippocampusta artış gösterdiği, bu artışın da FK'da etkili olabileceği bildirilmiştir (39). Febril konvulsiyonda yapılan hayvan çalışmaları, arjinin ve vazopressinin, hiperterminin indüklediği nöbetlerin patogeneğinde önemli mediatörler olduğunu göstermiştir (40).

## **2.1.4. Komplikasyonlar:**

### **2.1.4.1. Febril Konvulsiyonun Tekrarlaması**

FK'nın tekrarlamasındaki risk faktörleri (41):

- İlk konvulsiyonun 18 aylıktan daha küçük yaşta geçirilmesi
- Konvulsiyon ateş değerinin (38 °C'ye yakın) çok yüksek olmaması
- Konvulsiyon geçirilmeden önce ateşin 1 saatten kısa süre var olması
- Ailede FK hikayesinin olmasıdır.

Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi hastanın yaşına göre FK'nın tekrarlama riskini değerlendirmiştir. İlk basit FK geçirme yaşı 12 ayın altında olan çocukların % 50'sinde, ilk FK geçirme yaşı 12 ayın üzerinde olanların ise % 30'unda en az bir kez FK tekrarı görülür (42). İlk FK'dan sonra konvulsiyonun tekrarlama riski çoğunlukla ilk altı ay içerisinde (41). Berg ve ark. (43) yaptıkları bir çalışmada ateş başlangıcı ve nöbet başlangıcı arasındaki süre ve ilk FK'dan sonraki bir yılda konvulsiyonun tekrarlama riskinin arasında anlamlı bir ilişki buldular. Nöbet başlayana kadar geçen ateşli süre 1 saatten azsa tekrarlama riski % 44, 1 ile 24 saat arasındaysa % 23 ve eğer 24 saatten fazlaysa % 13 olarak değerlendirilmiştir (43).

#### **2.1.4.2. Febril Status Epileptikus Gelişme Riski**

Konvulsiyonun veya bilinç tam olarak açılmadan tekrarlayan nöbetlerin 30 dakikadan uzun sürmesine febril status epileptikus (FSE) denir. Çocukların % 5'inde görülür ve genellikle fokal özellikler göstermektedir (3). Hastanın ailesi ve hatta hekim için bile korkutucu bir tablo görünümü veren FSE, çocuklardaki status epileptikus ataklarının % 25'ini oluşturur (41).

#### **2.1.4.3. Febril Konvulsiyonun Epilepsiye Dönüşme Riski**

FK'nın epilepsiye dönüşüm riski en çok tartışılan konulardan biridir. FK'ların epilepsiye dönüşme riski genel popülasyona göre hafif artmıştır. Genel popülasyonda epilepsi görülme sıklığı % 0.5-0.8 iken, FK'larda % 2-7 arasında değişmektedir. Basit FK'larda bu oran % 1-1.5 iken komplike FK'larda % 4-15 arasındadır (41). Status geliştiğinde epilepsi riski %21'e kadar yükselmektedir (21).

#### **2.1.4.4. Febril Konvulsiyon ve Temporal Lob Epilepsisi (TLE):**

Kontrol altına alınamayan TLE bulunan erişkinlerin % 40'ında, çocukluk çağıında geçirilmiş uzamış FK tespit edilmiştir. Febril konvulsiyonlardan sonra en sık olarak görülen epilepsi tipi TLE olmakla birlikte, neden olarak gösterilen en önemli kriter geçirilen nöbetin süresinin uzunluğudur (44, 21). Video-elektroensefalografi kontrollü çalışmalarda ateş ile uyarılmış, uzamış nöbetlerin sıçanlarda hipokampal hasara ve temporal lob epilepsisine yol açtığı bildirilmiştir (3).

#### **2.1.4.5. Hipokampal skleroz gelişme riski**

Uzamış FK'lardan sonra hipokampal skleroz veya temporal lob epilepsi gelişme riski her zaman tartışmalı bir konu olmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde ateş ile tetiklenen uzamış konvulsiyonlar geçiren immatür farelerde EEG kontrollerinde hipokampal hasar geliştiği ve bu hayvanlarda temporal lob kaynaklı epileptik ataklar gösterildiği bildirilmiştir (4, 5). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar da uzamış ateşli nöbetler ile hipokampal skleroz arasındaki ilişkiyi göstermiştir (3, 4). Bu çalışmalarda ateşli nöbetler gelişmeden önce hipokampusun normal olmadığı, bu nedenle uzamış FK'na yatkınlık oluşturduğu ve sonuçta tekrarlayan uzamış



nöbetlerle hipokampal skleroz geliştiği kabul edilmektedir. Ancak Berg ve ark. (45) yürüttüğü prospektif bir çalışmada uzamış FK atakları geçiren 24 hastanın 12 yıllık izleminde hiçbirisinde hipokampal skleroz saptamamıştır. Uzamış FK'larda beyin omurilik sıvısında nöronal hasarın göstergesi olarak nöron spesifik enolaz düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (34).

Hipokampal sklerozun nöbetlerin hem sebebi hem de sonucu olduğunu gösteren çalışmalar vardır (46). Hipokampal atrofinin sekonder jeneralize tonik klonik konvulsiyonla ya da epilepsi süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bu bulgunun FK'dan ziyade çocukluk çağında sık geçirilen afebril konvulsiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

Sonuç olarak; epidemiyolojik, nöroradyolojik ve patolojik çalışmalarda kompleks FK ile hipokampal atrofi ve temporal lop epilepsisi (TLE) arasında ilişki bulunmuştur. Fakat hipokampal atrofi ve TLE gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin dâhil olduğu kompleks etkileşimler ile olduğu bildirilmiştir (34, 47).

### **2.1.5. Prognoz**

FK'da, kalıcı yapısal beyin hasarı ve ölüm vakası bildirilmemiştir (41, 42). Yapılan çalışmalarda FSE veya komplike FK geçiren çocuklarda normal entellektüel düzey ve normal davranışlar gösterilmiştir (5).

Serum ve beyin omurilik sıvısı nöron spesifik enolaz düzeylerinin ölçülmesi ile FK sonrası nöron hasarını değerlendiren bir çalışmada sadece FK ile ilgili herhangi bir nöronal hasar saptanmamıştır, ancak uzamış parsiyel nöbetlerin sonrasında hafifçe artmış nöron hasarı tespit edilmiştir (27).

Hastanın eski bir nörolojik hasarı varsa, fokal konvulsiyon geçirmişse, konvulsiyon ve/veya postiktal uyku dönemi uzun sürmüş ise EEG çekilmelidir. Kompleks febril konvulsiyonlarda ise hem post iktal en kısa sürede, hem de daha sonraki takiplerde EEG çekilmelidir. Özellikle herpes simpleks enfeksiyonu şüphesi olanlarda EEG ilk 24 saat içinde çekilmelidir (21).

## 2.2. MANYETİK ALAN

### 2.2.1. Manyetik Alan (MA) Tanımı ve Kaynakları

Manyetik alanın (MA) biyolojik sistemlere etkisi, farklı yöntem ve amaçlar ile yıllardır incelenen konular arasındadır. MA doğal olarak çevremizde bulunan ya da elektrik akımlarıyla oluşturulabilen fiziksel bir kuvvettir. Araştırmalar biyolojik sistemlerin MA tarafından etkilendiğini göstermektedir. MA'nın canlıları hangi frekanslarda ve şiddetlerde, nasıl ve ne ölçüde etkilediği ile olası etki mekanizmaları, halen çalışılan tam olarak açıklanamamış konular arasındadır (48).

İyonlaştırıcı olmayan radyasyonun bir kaynağı olan cep telefonları, endüstriyel toplumlarda, giderek daha yaygın biçimde kullanılmaktadır. Cep telefonlarından yayılan EM dalgalar vücuda absorbe edildiğinde ısı artışı oluşturabilirler (49). Bu etkilerin hangi dozda ortaya çıktığını tespit etmek için, bir dokunun kilogramı başına soğurulan EM güç olan “spesifik energy absorpsion rate” (SAR) adlı birim kullanılır. EM radyasyonun soğurulmasının, vücutta 1 °C'den fazla ısı artışına yol açması durumunda, vücut için zararlı olduğu bildirilmiştir (50). Zararlı ısı artışına yol açmadan vücudun soğurabileceği maksimum EM güce, 1/50'lik bir güvenlik faktörü de eklenerek insanlar için elektromanyetik dalgalara güvenli maruziyetin sınırı 0.08 Watt/kg olarak belirlenmiştir (51).

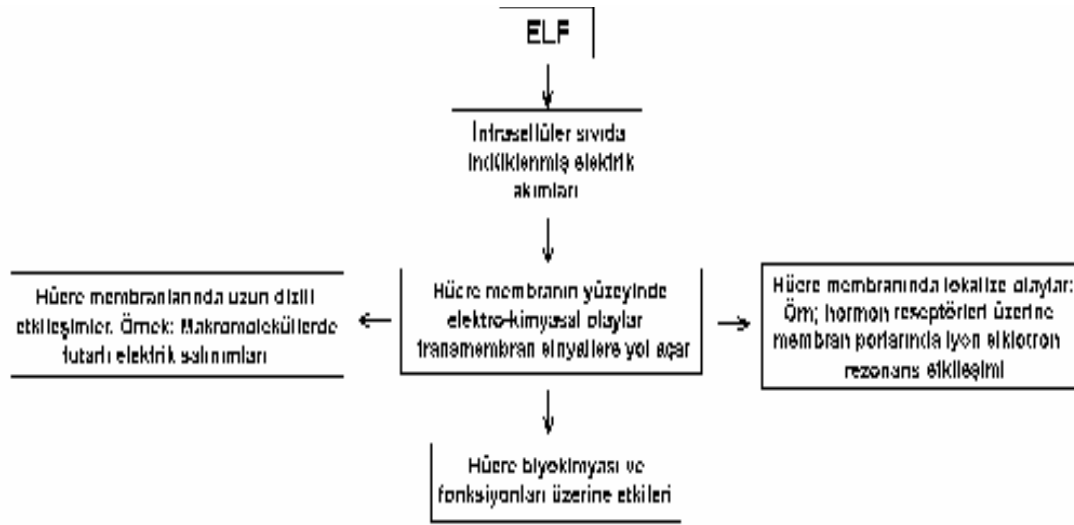
Ev ve işyerlerinde kullandığımız elektrikle çalışan aletlerin yaydığı MA'nın frekansı 50 Hertz (Hz) ve şiddeti 0.1 T (tesla) ile 2.5 mT (militesla) arasında değişmektedir. Elektrikli cihazlar çalışırken geçen akıma bağlı olarak oluşan MA, bu cihazlardan uzaklaşmakla azalmaktadır (52).

Elektromanyetik alanlar frekanslarına göre sınıflandırılırlar. 0-10<sup>22</sup> Hz arasında frekans aralığına sahip EMA'lar alternatif manyetik alanlar, 0-3000 Hz arasında frekans aralığına sahip EMA'lar çok düşük frekanslı manyetik alanlar (ELF), 10<sup>6</sup>-10<sup>10</sup> Hz frekans aralığındaki dalgalar radyo dalgaları (RF), 10<sup>10</sup>-10<sup>12</sup> Hz frekans aralığındaki dalgalar mikro dalgalar (MW), 10<sup>12</sup>-10<sup>15</sup> Hz frekans aralığındaki dalgalar infrared, 10<sup>17</sup> Hz frekans aralığındaki dalgalar x-ışını ve gama ışınları olarak sınıflandırılırlar (53).

### 2.2.2. Manyetik Alanın Organizma Üzerindeki Biyolojik Etkileri

Pek çok araştırmacı tarafından, farklı SAR değerlerinde EM dalgaların sinir sistemine (9, 11, 54), kardiyovasküler sisteme (55) olan etkileri gösterilmiştir. Bunlar içinde artmış çocukluk çağı lösemi riski, katarakt, baş ağrısı, anksiyete, düşük doğum ağırlıklı bebek riski, depresyon, libido azalması, artmış epileptik atak sıklığı gibi bulgular mevcuttur (56). ELF manyetik alanların dokular üzerinde etkili olduğu rapor edilmiştir. Çeşitli epidemiyolojik ve labaratuvar çalışmaları ELF manyetik alanlar ile artmış kanser riski arasında ilişki tespit etmişlerdir (57, 58). Özellikle de lösemi, beyin tümörü ve göğüs kanseri riskini artırdığı gözlenmiştir (58). MA'lar biyolojik sistemleri serbest radikal formasyonlarını artırarak etkilerler. Bu artış da enzim aktivitesinde değişiklikler, gen ekspresyonu, membran yapısının değişmesi ve DNA hasarını uyarır. Artmış serbest radikal formasyonu, aynı zamanda hücre savunma sistemini değiştirebilir ve doku homeostazisini bozabilirler. EMF aynı zamanda protein sentezini de etkilemektedir. Epileptik nöbetler, elektrik potansiyelle ilişkili olduğu için MA'nın nöbetler üzerine etkileri de sürekli araştırılmaktadır (57).

Düşük yoğunluklu elektromanyetik alanın etkisine bağlı olarak kan-beyin bariyeri permeabilitesinin arttığı bildirilmiştir (58). Manyetik alan aynı zamanda daha karma seviyelerde, insan ve hayvanlarda başağrısı, uyku bozukluğu, EEG aktivitesinin değişimi ve kavrama değişikliklerini de içeren istenmeyen etkiler oluşturabilir (9). 50 Hz frekansında, 5 mT şiddetinde uygulanan manyetik alanın diabetik sıçanlarda kan-beyin bariyerini artırdığı bildirilmiştir (12). Klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılan manyetik rezonansın (1.5 T ve 0.5 T) ve daha düşük şiddetlerdeki manyetik alanın da kan-beyin bariyerin geçirgenliğini artırdığı bulunmuştur (12). ELF alanların hücreler üzerinde muhtemel etki mekanizmaları Şekil 1.'deki şemada gösterilmiştir (59).



**Şekil 1.** ELF' in hücreler üzerindeki muhtemel etki mekanizmaları (59).

### 2.3. Kan-Beyin Bariyeri (KBB)

KBB hücreler arası sıkı bağlantılarla birleşmiş, sürekli bir tabaka oluşturan, serebrovasküler endotel hücrelerinden oluşur. Bu bariyer, kan ve beyin interstisyel sıvısı arasında bulunur ve beyine bileşiklerin girişini sıkı bir şekilde düzenler. KBB, beyinin homeostatik dengesini sürdürmesine, besinsel ihtiyaçlarının karşılanmasına yardım eder ve beyin ile periferel dokular arasındaki iletişimde rol oynar (60).

Kan-beyin bariyeri (KBB) kavramı ilk defa 1902 de Alman mikrobiyolog P. Ehrlich tarafından geliştirildi. Tripan mavisi intravenöz olarak hayvanlara uyguladığında beyin hariç diğer organların boyandığını gördü ve KBB olarak ifade etti. KBB, Broman (1940)' in ifade ettiği gibi beyin kapiller endotel hücrelerinin spesifik yapısı ile açıklanmıştır (61).

Fizyolojik koşullarda nöronların homeostazisini sağlayan KBB, hem yapısal hem de metabolik bariyer ile beyni kandaki değişimlerden koruma, selektif transport kan ve beyindeki maddelerin metabolizma ve modifikasyonu ile nöronlar için optimum bir ortam sağlar. KBB çalışmaları gittikçe artarak sinirbilimcilerin ilgi odağı olmuştur.

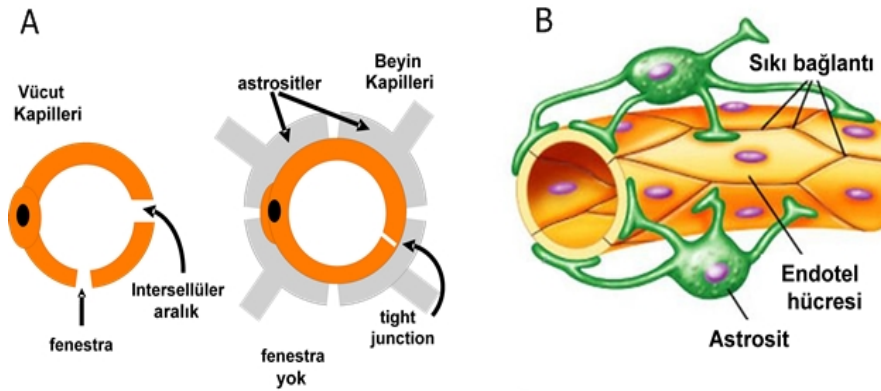
KBB geçirgenliği canlı gelişim düzeyi, yaş ve hormonal etkiler ile değişebilmektedir. KBB, beyin olgunlaşmasının önemli bir komponentidir. KBB selektif geçirgen özelliği vücut gelişimi sırasında değişebilir (62). Pozitif basınçlı ventilasyon preterm yenidoğan kuzularda bölgesel permeabilite artışına sebep olmuştur (63). Antenatal kortikosteroid tedavisi prematür infantlarda intraventriküler kanama riskini azaltmaktadır. Kortikosteroid uygulaması, prematür canlıının KBB maturasyonunu artırdığı ve bariyer geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (64).

### 2.3.1. Kan-Beyin Bariyerinin Anatomi ve Fizyolojisi

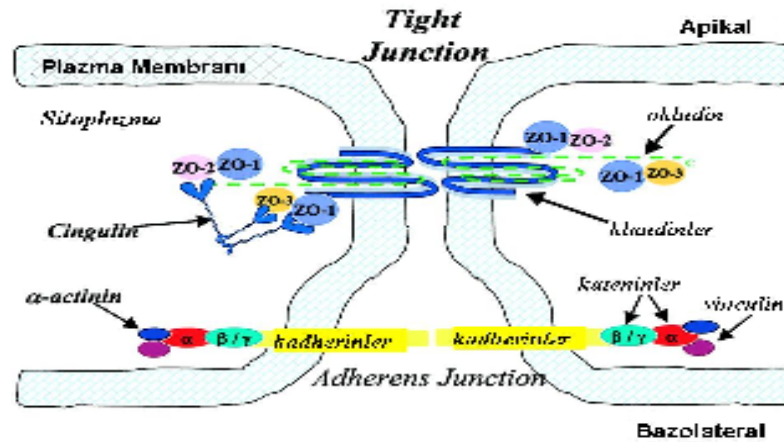
Kan-beyin bariyerini meydana getiren önemli elemanlar kabaca şöyle sıralanabilir: 1. Kapiller damarların endotel hücreleri, 2. Perisitler, 3. Astrositler, 4. Bazal membran, 5. Koroid pleksus ve pia-araknoid zarlar (65).

Merkezi sinir sistemi kapillerinin periferik kapillerden farklı olarak bazı karakteristik özellikleri vardır. Beyin kapillerini oluşturan endotel hücreler arasında tight junction (TJ) denilen sıkı bağlantı bölgeleri bulunur ve devamlı bir bazal membrana sahiptirler. Bu bağlantılar KBB endotel hücreleri arasında yüksek bir elektrik direnci oluştururlar ve diğer dokularda  $3-33 \text{ W/cm}^2$  iken KBB de  $1500-2000 \text{ W/cm}^2$  olur. Bunun sonucunda parasellüler permeabilite düşer. Molekül ağırlığı  $10.000$ 'in altındaki moleküllerin geçişine izin veren porlar ve fenestrasyonların yokluğu ile periferik kapillerden farklı özellik gösterirler. Şekil 2.'de sürekli bazal membran, astrositik ayakçıklar ile moleküler seviyede serebral kapiller bağlantılar görülmektedir. Intersellüler aralıklar  $200 \text{ \AA}$  genişliğindedir ve dokularda çözünmüş olan maddelerin geçişine olanak sağlar (65).

Bir TJ membran proteini olan okludin  $65 \text{ K}$  da ağırlığında ve temas bölgelerinin karşısında yer alırlar. Klaudinler 20 izomerden oluşan multijenik bir ailedir. TJ yapılarının komşu hücreyle temas ettiği bağlantılarda bulunurlar ve primer yapılarıdır (65). Zonula okludinler (ZO-1/2/3) okludin ile etkileşim halindeki sitoplazmik proteinlerdir. TJ bölgeleri için tanıyıcı proteinler olarak görev yaparlar (66). MAGUK (membran bağlantılı guanilat kinaz benzeri proteinler) protein ailesine ait olan ZO-1/2/3, sitokelatinler ve kinazlar ile bağlantı yapabileceği çok sayıda bölgesi vardır (65, 67) (Şekil 3).



Şekil 2. A) Vücut ve beyin kapiller yapıları. B) Astrosit ayakçıklarının kapiller damar ile ilişkisi (65).



Şekil 3. Kan-beyin bariyerinde tight junction ve adezyon junction proteinlerinin ilişkisi (65)

Endotelial hücrenin sitoplazması tek düze bir yoğunluktur. Pinositik vezikülleri oldukça az ve fenestralar yoktur. Bu yüzden KBB'ni geçecek olan bir madde I- kapiller endoteli, II- internal stoplazmik alanı, III- abluminal membran, perisit veya bazal laminayı aşmak zorundadır. Bu konuda üç ana teori önceden beri

kabul görmektedir. Bunlar veziküler kanallar, birleşme-bölünme, ve transitozis (makromoleküllerin veziküller olarak taşınımı) teorileridir (65).

Patolojik durumda bazal membran sürekliliği bozular. Vezikül sayısı artar, iyon ve proteinler beyne geçer (68). Oldendorf ve Brown (69) sıçan beyin kapillerinin mitokondrileri içeriklerinin, iskelet kası kapillerininkinden 5-6 katı fazla olduğunu hesap etmişlerdir. Bu bulgular serebral fizyolojik fonksiyonların enerji bağımlı transkapiller madde taşınımı ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Özellikle bazı nörotransmitterler ve ilaçlar kapiller endotel hücrenin luminal yüzeyinden sitoplazmaya girince, çeşitli enzimlerle inaktif formlarına dönüştürülür ve böylece beyne geçişleri engellenir. Bu nedenle serebral endotelde besin ve ilaçları metabolize edebilen enzimatik bir bariyer vardır (68).

Coomber ve Stewart (70) morfometrik çalışmalarında beyin kapiller duvar kalınlığının diğer kapiller duvarlara (kas v.s) göre yaklaşık olarak % 39 oranında ince ve pinositik vezikül sayısının da yedi kez az olduğunu göstermişlerdir. Duvar kalınlığındaki bu değişikliklerin, besinlerin beyin parankimine girişini belli sınırlar içinde tutacağı görüşü kabul edilmiştir.

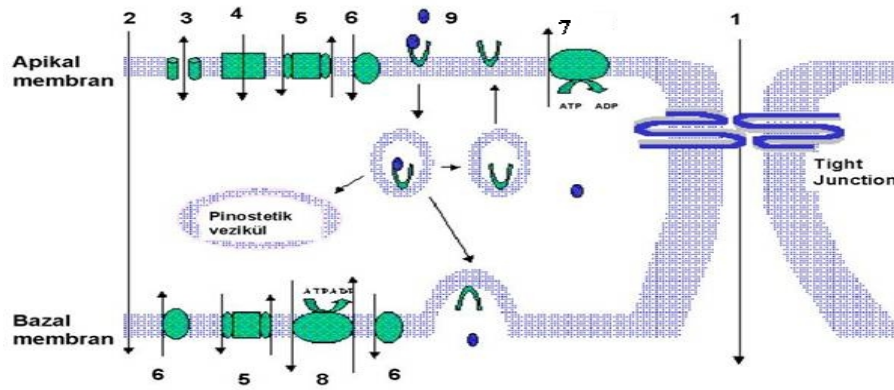
KBB endotel hücre luminal ve abluminal membran yüzeyleri arasında bir polarite mevcuttur. g-GTP ve alkalin fosfataz enzimleri luminal tarafta bulunmakta iken Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPaz ve sodyum bağımlı nötral aminoasit taşıyıcılar abluminal yüzeyde bolca bulunur (71).

KBB bulunmayan bölgeler sirkumventriküler organlar olarak ifade edilir. Orta hatta üçüncü ve dördüncü ventrikül sınırında yerleşmişlerdir. Bu yapılar; area postrema, pineal bez, alt komissural organ, nörohipofiz, koroid pleksus, subfornikal organ, median eminens ve supraoptik laminadır. Bunun önemi periferik değişikliklerin beyin tarafından algılanabilmesidir (72).

### **2.3.2. Kan-Beyin Bariyerinden Madde Geçişi**

Özel maddelerin KBB' inden geçişi ve beyne girişleri primer ve sekonder olmak üzere birçok faktöre bağlıdır (Şekil 4). Primer (KBB'e ait) faktörler; maddenin molekül ağırlığı, molekülün konformasyonel değişim kabiliyeti, hücrenin enzimatik sabitliği, hücresel sekresyon, akıma karşı afinite, hidrojen bağlayıcı

potansiyeller, taşıyıcılara karşı afinite ve mevcut patolojik durumların etkisi olarak sayılabilir (73). Sekonder veya periferik faktörler ise sistemik enzimatik sabitlik, plazma protein bağlayıcıların afinitesi, serebral kan akımı ve mevcut patolojik durumların etkisidir (73). Transport sistemleri genellikle KBB'nin luminal yüzünde bulunur. Beyinden kana geçişine izin veren sistemler ise KBB'nin abluminal yüzünde bulunur. KBB'den transport şekilleri; basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport, veziküler transport olarak sıralanabilir. Transportta maddenin lipitte çözünürlüğü, difüzyon yeteneği, molekül ağırlığı, elektrik yükü önemlidir. KBB, beyne terapötik ilaçların geçişinde hız sınırlayan bir faktördür (74) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Kan-beyin bariyerinden transport mekanizmaları. **1.** Parasellüler difüzyon (sükroz), **2.** Transellüler difüzyon (ethanol), **3.** İyon kanalı ( $K^+$  kapılı), **4.** İyon-import kanal ( $Na^+/K^+/Cl^-$  kotransporter), **5.** İyon-antiport kanal ( $Na^+/K^+$  değiştirici), **6.** Kolaylaştırılmış difüzyon (GMT-1 yoluyla glikoz), **7.** Aktif çıkış pompası (P-glikoprotein), **8.** Aktif antiport transport ( $Na^+/K^+/ATPaz$ ), **9.** Reseptör aracılı endositoz (transferin/insülin) (65).

### 2.3.3. Kan-Beyin Bariyeri Patofizyolojisi

Tablo 1.'de KBB permeabilite artışına neden olan birtakım olaylar ve faktörler gösterilmiştir. KBB geçirgenliğinin, deneysel olarak da geręekleřtirilebilen bazı patolojik durumlarda arttığı gösterilmiştir.



**Tablo 1.** Kan-beyin bariyeri yıkımına neden olan durumlar (65, 75)

Parasellüler açılma (Tight-junction açılması)	Elektromanyetik alanlar, Hiperosmolarite, asidik pH, ensefalopati, deneysel otoimmün ensefalit, multipl skleroz, inflamasyon (inflamasyonun kimyasal mediatörleri; TNF $\alpha$ , IL-1b, histamin, serotonin, bradikinin, trombin ve reaktif oksijen örnekleri), iskemi (hücre içi Ca <sup>++</sup> ve protein kinaz C artışı), kurşun, aliminyum, iskemi sonrası reperfüzyon, sistemik lupus eritematozis (SLE).
Pinositik aktivite artışı	Akut hipertansiyon, mikrowave radyasyon, hepatik ensefalopati, iskemi, nöbetler, stroke, beyin hasarı, tümörler, hipervolemi, immobilizasyon stresi, hipotermi post-radyasyon, hiperbarik durumlar, ensefalopati, civa, anjiotensin II, trisiklik antidepresanlar, menenjit
Por oluşumu	Trisiklik antidepresanlar (klorpromazin, nortriptilin), iskemi
Hastalık veya toksinlerin uyardığı besin taşınımındaki değişiklikler	Diabetes Mellitus (GLUT-1), Alzheimer hastalığı (b -amiloid), Wernike Korsakof sendromu (tiamin), ailesel mental gerilik, yeme bozuklukları (insülin ve leptin), Stroke, multipl skleroz (ICAM-1), aliminyum, hipertansiyon (kolin)

TNF $\alpha$  : doku nekrozis faktör-a ; IL-1b : interlökin-1b ; DMSO: dimetilsülfoksit;  
GLUT-1: glukoz taşıyıcı-1; ICAM-1: intrasellüler adezyon molekülü-1

#### 2.3.4. Hipertansiyon ve Kan-Beyin Bariyeri

Özellikle son yıllarda yapılan araştırmalarda kan-beyin bariyerinin konvulsiyonlarda ve akut hipertansiyonda yıkılmasından sorumlu mekanizmalardan birinin serbest radikaller olduğu vurgulanmıştır (76, 77).

İnsanlar ve deney havanlarında yapılan değişik araştırmalarda, hem akut hem de kronik hipertansiyonun KBB'ne etkileri incelenmiştir (6). Belli aralıklarla tansiyonu yükselen kişilerde, ani artış beyin damarlarının otoregülasyonunun üst sınırı olan sistolik 200 mmHg basıncın üzerine çıkarsa, KBB permeabilitesi artar ve böylece hipertansif ensefalopati gelişebilir (78).

Hipertansiyonun, KBB'ne etkisi iki mekanizma ile olabilir. Hipertansiyon ile endotel hücrelerinde pinositoz aktivitesinin arttığı, elektron mikroskop ile boyalı albumin kompleksinin KBB'nden geçmesi ile gösterildiği mekanizma (79) ve KBB'ni oluşturan tight junctionların basıncın etkisiyle açıldığı ve permeabilitenin arttığı ileri sürüldüğü mekanizmadır (75).

### 2.3.5. Konvulsiyonlar ve Kan-Beyin Bariyeri

Kan-beyin bariyeri, beynin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için oldukça önemlidir. KBB'i bir nedenle bozulursa oldukça fragil olan beyin hücreleri zarar görür. Konvulsiyonların KBB permeabilitesi üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalarda değişik faktörlerin bulunduğu tesbit edilmiştir.

Konvulsiyonu takiben kan basıncı ve kan akımında ani bir artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca normalde serebral endotel hücrelerinde düşük olarak izlenen pinositik aktivitenin arttığı ve bunun bir sonucu olarak da normalde beyine geçemeyen maddelerin beyine geçebildiği tesbit edilmiştir (6). Konvulsiyonlarda, tek başına akut kan basıncı yükselmesinin yanında, nöbet sırasında kan basıncının yüksek seviyelerde kalış süresi de önemlidir (6).

Günümüzde, serbest radikallerin rolü üzerinde yapılan çalışmalar ön plana çıkmıştır. Konvulsiyonlar aynı zamanda metabolizmayı hızlandırarak beyin O<sub>2</sub> ihtiyacını artırmakta, böylece metabolik olaylar sırasında oluşan serbest radikallerin miktarı da artmaktadır. Ayrıca serebral kapiller endotel membranı litik enzimlerin aktive olmasıyla haraplanırken, bir yandan da radikaller çevrelerindeki moleküllerle reaksiyona girerek olayın zincirleme olarak yayılmasına yol açarlar (80).

Pirojenik aktiviteye sahip olan PGE<sub>2</sub> ve diğer araşidonik asit metabolitleri vücut ısısının artışına katkıda bulunurlar. Afebril ve febril nöbetler sırasında açığa çıkan araşidonik asit metaboliti olan prostaglandinler, etkisini hücre içi Ca<sup>++</sup> seviyelerini artırarak litik enzimleri aktive edip böylece serbest radikal oluşumunu uyatarak gösterirler (81). Hipertermide, nöronlarda hasar oluşturan nitrik oksit (NO) oluşumuna yol açan nitrik oksit sentaz enzim aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (82). NO aynı zamanda, beyinde pirojen bir aracı gibi davranır (83). Klyueva ve ark. (84) FK'larda NO ve lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını göstermiştir.

### 2.3.6. Manyetik Alan ve Kan-Beyin Bariyeri

Bazı çalışmalarda, manyetik alanın KBB'ni bozucu etkisi olduğu bildirilmesine rağmen (11, 12, 85), MA ile KBB arasında ilişki bulunamadığı da tespit edilmiştir (86). Persson ve ark. (85) da 1.5 mT lık MR a bırakılan sıçanlarda KBB geçirgenliğinin arttığını bildirmişlerdir. Erişkin sıçanlarda yapılan sıçanlarda, cep telefonu ile KBB'nin bozulması arasında ilişki olabileceğini gösterilmiştir (11).

Araştırmacılar KBB geçirgenliğinin değişiminin spesifik enerji emilim oranına bağlı olabileceğinin altını çizmektedir. Sinyal yoğunluğu yüksek olduğunda (yüksek SAR) KBB değişikliği temel olarak MA'nın beyin ısısını değiştirmesine bağlı olabilir. Düşük SAR durumunda ise ısının etkisi yoktur ya da sınırlıdır ve KBB geçirgenliği değişmez. Fakat bazı araştırmacılar MA'nın ısı etkisinin yokluğunda da KBB geçirgenliğinin arttığını göstermiştir (11, 87). Bunlar MA'nın KBB ni nasıl etkilediğinin farklı sebeplerinden sadece bir tanesi olabileceği için özellikle tartışmaya açık bir konudur.

### 2.4. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Tümör dokusunda damar geçirgenliğinin artışına yol açan bir madde olarak izole edilen VEGF'nin, embriyogenez dışında, erişkinde ve bütün hücre tiplerinde yapıldığı gösterilmiştir (88). Anjiyogenez ve damar bütünlüğünün korunmasının, VEGF'nin varlığına bağlı olduğu bildirilmiştir (89). VEGF'nin periferik damar geçirgenliğini birkaç dakikada arttırmasına rağmen, beyin damarlarındaki geçirgenliği değiştirebilmesinin ancak beyne uzun süre infüzyonuyla, belli bir eşik değere erişmesi sonucunda olduğu gösterilmiştir (90). VEGF aynı zamanda vasculer permeability factor (VPF) olarak da bilinir (91).

Beyin yaralanmasından sonra VEGF ekspresyonu kan-beyin bariyerinin bozulmasında katkıda bulunmaktadır (17). VEGF ile KBB' ndeki artış nitrik oksidin sentezi/salınımındaki artış ve takiben guanilat siklazın aktivasyonu yoluyla (17). VEGF immunopozitifliğindeki dağılım, bir kortikal mikronekrozu takiben KBB'ndeki yıkılma ile bazı uygunluklar gösterir (17). Beyin korteksinde bir bölgedeki kan akımının ciddi şekilde azalması o bölgede oksijen ve besin maddelerin

taşınmasının azalması ile sonuçlanır. Organizma bu bölgede oksijen dağılımının artırılmasının homeostatik mekanizmalarla iyileştirilmesi için çalışır (17). Bunun için ilk basamak vazodilatasyondur. Fakat bu mekanizma yalnız başına yeterli değildir, aynı zamanda VEGF'nin aktivitesine de bağlıdır (17).

Anjiyogenezin fizyolojik bir uyararı olan hipoksi; büyüme hormonları, sitokinler, onkogenler ve diabetiklerde yüksek kan şekerinden kaynaklanan glikozillenmiş proteinlerin, VEGF yapımını arttırabildikleri bildirilmiştir (88). Birçok beyin bölgesinde hipoksi, oksidatif stres ve toksik maddelere karşı nöronların hayatta kalmasının, bu bölgelerdeki VEGF miktarının artışıyla gerçekleştiği bildirilmiştir. Düşük VEGF seviyelerinin ise nörodejeneratif hastalıklara katkı yaptığı ileri sürülmüştür (92).

VEGF'nin yedi alt tipi mevcuttur, bunlar arasında VEGF-A, VEGF-F ve plasenta büyüme faktörü (PIGF)'de bulunur. Son 15 yıl içinde VEGF ailesinin ve reseptörlerinin embriyonik vasküler gelişimde anahtar rol oynadığı, yetişkinlerde fizyolojik ve patolojik anjiogenezde rol aldığı gösterilmiştir (91).

VEGF-A yara iyileşmesi, kronik hipertansiyon, ovulasyon, mensturasyon ve gebelik gibi birçok anjiogenik süreci etkiler (89). Vasküler defektlere ve kardiovasküler anomalilere neden olur (88).

VEGF-B inflamatuvar anjiogenik süreçte rol alır (90). VEGF-B'den yoksun farelerde myokard enfarktüsü sonrası iyileşme ve kollateral gelişiminde bozukluk olduğu görülmüştür. Cerrahi iskemi yapılan fare modellerinde proanjiogenik etkisi olduğu saptanmıştır (90, 92).

VEGF-C lenfoanjiogenezisin potent bir uyarıcısıdır. İskemik tavşan modellerinde rekombinant VEGF-C uygulamasının anjiogeneziste artışa neden olduğu gözlenmiştir. Yara iyileşmesinde anjiogenesisiz ve lenfoanjiogenezisi artırıcı rolü mevcuttur (93).

VEGF-D iskemik ve tümör anjiogenezisi gibi patolojik durumlarda anjiogenezisi ve lenfatik damar gelişimini indüklediği gösterilmiştir (94).

VEGF-E potansiyel bir endotelial hücre büyümesi stimülatörü olduğu görülmüştür. Farelerde subkutanöz dokuda ödem olmadan anjiogenezisi belirgin

derecede artırdığı saptanmıştır. Topikal uygulamalarda yara anjiogenezisini artırdığı ve yara kapanmasını desteklediği görülmüştür (95). VEGF-F hakkında henüz yeterli bir bilgi yoktur.

VEGF'nin endotel hücrelerinde NO yapımında artışa yol açarak damar geçirgenliğini arttırdığı ve bu etkinin L-NAME ile baskılandığı öne sürülmüştür (96). VEGF'in endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksisde de önemli roller üstlendiği bilinmektedir (97). İntravenöz, intraserebrovasküler infüzyon ya da kortekse bölgesel uygulanmasında anjiogenezini artırdığı ve nöral iyileşmeyi geliştirdiği tesbit edilmiştir (98). VEGF, hipoksik ya da oksidatif stres durumlarında, hipokampal, kortikal, serebellar granül, dopaminerjik, otonomik ve duysal nöronların hayatta kalmasını artırır. Aynı zamanda Schwann hücrelerinin hipoksik durumlarda büyümesini uyarır (99).

## **2.5. Hipoksi ile uyarılabilen Faktör (HIF-1 $\alpha$ )**

Yeni damar oluşumunu arttıran en önemli parametre dokulara gelen oksijenin azalmasıdır. Oksijenin bir bölgede azalması, gen regülasyon proteini olan Hypoxi İnducible Factor- 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) yapımını artırır. Bu protein, özellikle VEGF geninin promotörünü etkileyerek VEGF yapımını artırır. Çevre dokudan salgılanan VEGF, bu bölgedeki endotel hücreleri aktive ederek damarlanmayı artırır. HIF-1 $\alpha$ 'nın sadece VEGF promotörüne değil, aynı zamanda burada rolü olan birçok faktör üzerine de etkisi bulunmaktadır. Yeni damar oluşumunun gerçekleşmesiyle oksijen konsantrasyonu artışında HIF-1 $\alpha$  aktivitesi azalır ve VEGF üretimi azalır. VEGF-A'nın yapımını oksijen yokluğu kontrol etmektedir. Hipokside, HIF-1 $\alpha$  VEGF-A'nın promotörüne bağlanmakta ve yapımını arttırmaktadır (100). Hipoksi hem normal hücreler hem de tümör hücrelerinde VEGF üretimine sebep olan en önemli uyarıdır (101). Düşük glukoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan HIF-1 $\alpha$  da VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır (102).

VEGF yapımı ile yakından ilişkili olan HIF-1 $\alpha$  ile ilgili yapılan araştırmalar, özellikle hipoksik durumlarda hızlı ve olumsuz etkilenen nöronal dokuların korunması açısından son derece önemlidir. Böylelikle nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde ve tedavisinde yeni yaklaşımlar sunulabilecektir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 07.06.2007 tarih ve 106 sayılı B.30.2.CUM.0.01.00.00-50/197 karar no onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, 21 günlük Wistar Albino cinsi ağırlıkları 35-45 gr arasında olan toplam 72 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar, normal hayvan laboratuvarı ortamında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusuna tabi odamızda tutularak beslenme ve su alımı sınırlaması uygulanmamıştır. Sıçanlar her grupta eşit sayıda olmak üzere, rastgele altı gruba ayrılmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Deneyde kullanılan hayvan sayıları ve gruplar.

Grup	Açıklama	Analiz	n	Analiz	n
S	Sham		6		6
FK	Febril Konvulsiyon	KBB ve EEG kayıt	6	İHK ve EEG kayıt	6
MA	Manyetik Alan		6		6
FK+MA	FK sonrası MA uygulanan grup		6		6
MA+FK	FK öncesi MA uygulanan grup		6		6
MA+FK+MA	FK öncesi ve sonrası MA uygulanan grup		6		6

Kan-beyin bariyeri (KBB), Elektroensefalografi (EEG), İmmunhistokimya (İHK)

Oluşturulan deney grupları:

**S:** Sham grubu, 20 gün boyunca iki günde bir, 37 °C'ye maruz bırakıldı. Ayrıca 20 gün boyunca her gün MA düzeneği inaktif iken 6 saat/gün tutuldu.

**FK:** Febril konvulsiyon grubu, 20 gün boyunca iki günde bir, 45 °C suya maruz bırakıldı. Ayrıca 20 gün boyunca her gün MA düzeneği inaktif iken 6 saat/gün tutuldu.

**MA:** Manyetik alan grubu, 20 gün boyunca iki günde bir, 37 °C suya maruz bırakıldı. Ayrıca manyetik alan içerisine (6 saat/gün tam maruziyet ve ardışık 20 gün) alındı.

**FK+MA:** Febril konvulsiyon artı manyetik alan grubu, 20 gün boyunca iki günde bir, 45 °C de febril konvulsiyon oluşturulduktan sonra manyetik alan içerisine (6 saat/gün tam maruziyet ve ardışık 20 gün) alındı. Bu grupta MA maruziyeti her gün FK uygulaması iki günde bir yapıldı.

**MA+FK:** Manyetik alan artı febril konvulsiyon grubu, önce manyetik alan içerisine (6 saat/gün tam maruziyet ve ardışık 20 gün) alındı, MA uygulaması bittikten sonra da FK (45 °C de 20 gün boyunca iki günde bir) uygulandı. MA maruziyeti her gün FK uygulaması iki günde bir yapıldı.

**MA+FK+MA:** Manyetik alan artı febril konvulsiyon artı manyetik alan grubu, manyetik alan içerisine (6 saat/gün tam maruziyet ve ardışık 20 gün) alındı, 6 saat MA uygulaması bittikten sonra FK (45 °C de 20 gün boyunca iki günde bir) uygulandı daha sonra da tekrar 6 saat daha MA uygulandı. MA maruziyeti her gün 12 saat tam maruziyet şeklinde FK uygulaması ise iki günde bir MA uygulamasının tam ortasında (6 saat) yapıldı. Bu grupta, MA uygulama süresi iki katına çıkarılarak, daha uzun süreli uygulamanın etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. MA uygulama süreleri ayarlanabilir zaman rolesi ile yapılmıştır. 24 saatlik zaman rolesinde MA'nın aktif olduğu veya çalışmadığı zaman aralıkları belirlenebilmektedir. MA uygulaması sırasında sıçanlara yem ve su kısıtlaması yapılmamıştır.

FK oluşturulan sıçanlar (grup FK, FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA), 30 cm × 30 cm × 60 cm lik camdan yapılan 45 °C sabit sıcaklıktaki su tankı içine 20 gün boyunca iki günde bir, toplam 10 kez, 4'er dakika alınmıştır. Latans süreleri ve nöbet süreleri kaydedilerek nöbet yoğunluğu skorlanmıştır. Sham ve MA grupları ise aynı sürede, aynı ortamda 37 °C de tutularak oluşturuldu (19, 20, 103, 104). MA maruziyetine bırakılan sıçanlar (MA, FK+MA, MA+FK) MA içerisine (6 saat/gün tam maruziyet ve ardışık 20 gün, saat 08:00'de) alındı. Tüm grupların, deneye başlamadan önce ve deneyin son günü ağırlıkları kaydedildi. Deneyin son günü hayvanlar EEG kayıt sonrası, kan-beyin bariyeri ölçümü için anestezi altına alındı.

Çalışmamızda kullandığımız gruplarda hem KBB, hem EEG ölçümleri hem de immunhistokimyasal incelemeler yapıldığı için istatistiksel açıdan grup sayısı minimum 12 olarak belirlenmiştir. Her bir gruptaki 12 sıçanın, rasgele alınan altısından EEG kayıtları alınmış ve sonunda da KBB'lerine bakılmıştır, aynı uygulamaların yapıldığı diğer altı tanesinde ise (KBB ölçümü yapılan sıçanlar aynı zamanda immunhistokimya çalışması için kullanılmadığından) deneylerin sonunda sadece İHK değerlendirmeleri yapıldı.

## **3.2. Deney Protokolü**

### **3.2.1. Febril Konvulsiyon Sıçan Modeli**

Sıçanlar, 15 günlükken alınıp EEG kaydı için elektrodlar takıldıktan sonra 21 günlüğe kadar anneleriyle birlikte bekletilmişlerdir. Çalışmamız 22 günlük sıçanlarla başlatılmıştır. Sıçanlar, sınırsız yiyecek ve içecek ile beslenerek, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık odada bulundurulmuştur (105).

İnsan ve sıçan beyni arasındaki gelişimsel eşitlik tam olarak bilinmemekte ancak 30 günlük sıçanın 2 yaşındaki bir çocuğun beyin gelişimine denk geldiği düşünülmektedir. İnsandaki FK'lar daha çok 6 ay 5 yıl arasında olduğu için bizim çalışmamızda sıçanların bu dönemine denk gelmektedir (105).

Hipertermiye maruziyette 30 cm × 30 cm × 60 cm lik camdan yapılan bir kromotografi tankı kullanılmıştır. 21 günlük sıçanlar, ayakta durduğunda sadece başları dışarıda olacak şekilde gün aşırı 45 °C lik suya maruz bırakılmışlardır (104-108). 45 °C sıcaklık, bir saatten daha kısa süre uygulandığında deri hasarına neden olmamaktadır (105).

Hipertermiye ilk maruziyette sıçanlar 45 °C lik suya 4 dakika boyunca veya nöbet oluşana kadar konulmuştur. Hipertermi her 2 günde bir defa olmak üzere 10 defa uygulanmıştır (104). Sıçanlar, nöbetin ilk belirtisi görülür görülmez sudan çıkarılmış ve gözlemlenmiştir. Dışarı alınır alınmaz da hemen vücut ısıları kaydedilmiştir. Sıçanların vücut sıcaklığı rektal prob (model BAT-12, physitemp) kullanarak, hipertermi öncesinde ve hemen sonrasında rektumdan ölçülmüştür. Rektal prob rektumdan 3 cm içeri ilerletilmiştir (Şekil 5).



Nöbetin latansı; sıçanın ilk suya konulmasından ilk nöbet belirtisinin (genellikle bir myoklonik spazm) görülmesine kadar geçen süre olarak kabul edilmektedir. Nöbet süresi nöbetin ilk belirtisinin başlamasından sıçanın kendini doğrultmasına ve uyuşuk görülmesine kadar geçen süre olarak kabul edilmektedir. Uyuşukluk derecesi sıçanın, avuç içlerinin birbirine vurulması ile oluşturulan sesli uyarana verdiği cevap ile değerlendirilmiştir. Nöbet sonunda önce uyku hali gibi kısa bir sessiz ve sakin duraklamadan sonra silkinerek kendilerine gelmişlerdir. Gözlemin sonunda sıçan; bir havluyla kurutulduktan sonra derisi kuruyana kadar bir lamba altında bekletilip kafesine konulmuştur.

Başlangıçta gruplar, nöbet sayılarına göre; 45 °C lik suda hiç nöbet geçirmeyenler hipertermi grubu (nöbet sayısı = 0) olarak, nöbet sayısı altı ve üzerinde olanlar ise febril konvulsiyon grubu (nöbetler  $\geq 6$ ) olarak 2 ye ayrılması ve 1-5 nöbet geçirenler çalışmadan çıkarılması şeklinde planlanmıştır (106). Bizim çalışmamızda FK gruplarının hepsinde tüm sıçanların nöbet sayısı 6 ve üzerinde idi. Bu yüzden sıçanların hiçbiri gruptan çıkarılmamıştır. Sham ve MA grupları ise sıçanlar aynı ortamda, aynı sürede ve 37 °C de tutularak oluşturuldu (20).

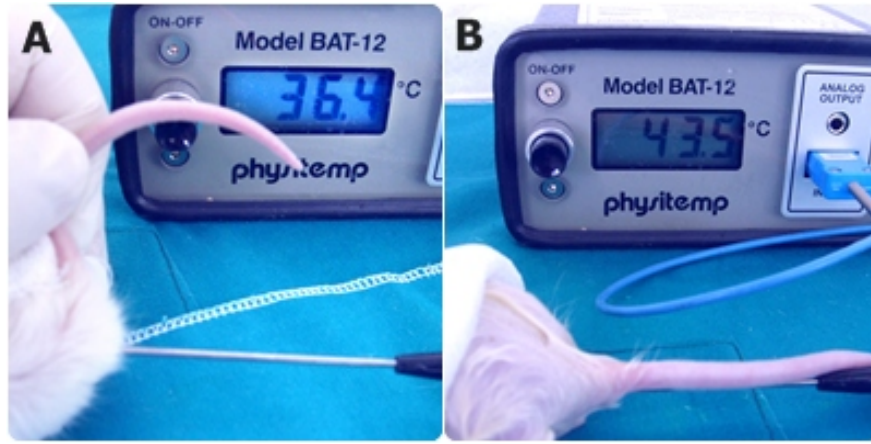
Nöbetin yoğunluğu şu skorlamaya göre yapılmıştır (105).

- 0:** Hiç konvulziv davranış yok
- 1:** Fasyal klonus
- 2:** Ön ekstremitte klonosu
- 3:** Kuyruğun üzerinde ayağa kalkmış pozisyonda, şaha kalkma hareketi (Şekil 6).
- 4:** Dengenin kaybolup bir tarafı üzerine düşmesi (Şekil 6).

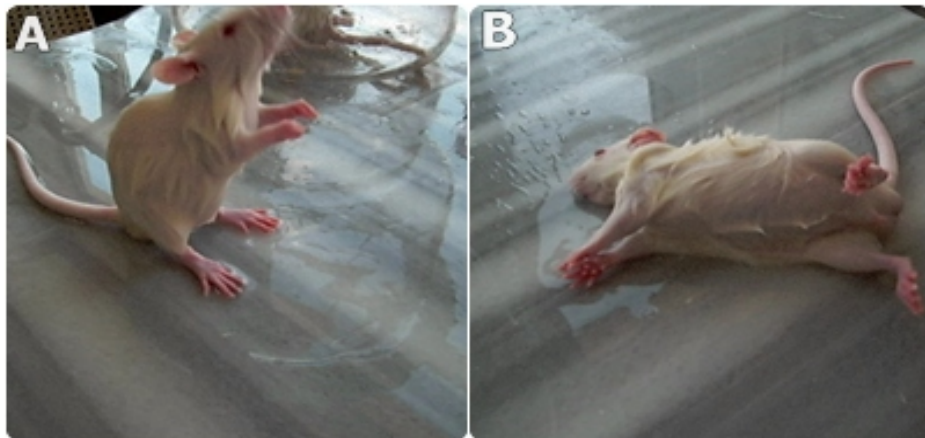
Deneysel FK sıçan modeli sırasında aşağıdaki parametreleri kaydedildi.

- 1.** Ayrı deney günlerinde kilo takibi, düzenli kilo alıp almadığı
- 2.** Maksimum nöbet skoru (FK'lu gruplarda)
- 3.** Nöbete başlangıç süresi (nöbet latansı) (FK'lu gruplarda)
- 4.** Nöbet süresi (FK'lu gruplarda)

5. Her bir uygulamada hayvanların nöbete girme oranları (FK'lu gruplarda)
6. Uygulama öncesi rektal ısıları
7. Uygulama sonrası nöbet başlangıcında rektal ısıları
8. Deneye başlamadan önceki kan basıncı değerleri
9. Deneyin son günü kan basıncı değerleri
10. Uygulamaya başlamadan önce EEG kayıtları
11. Uygulama sonrası EEG kayıtları



**Şekil 5.** A) Hipertermi uygulamadan önce, B) Hipertermi uyguladıktan sonra, nöbet öncesi rektal ısı ölçülmesi.



**Şekil 6.** A) Hayvan kuyruğunun üzerinde ayağa kalkmış pozisyonda, Evre-3 FK ve B) Tamamen düşmüş pozisyonda, Evre-4 FK.

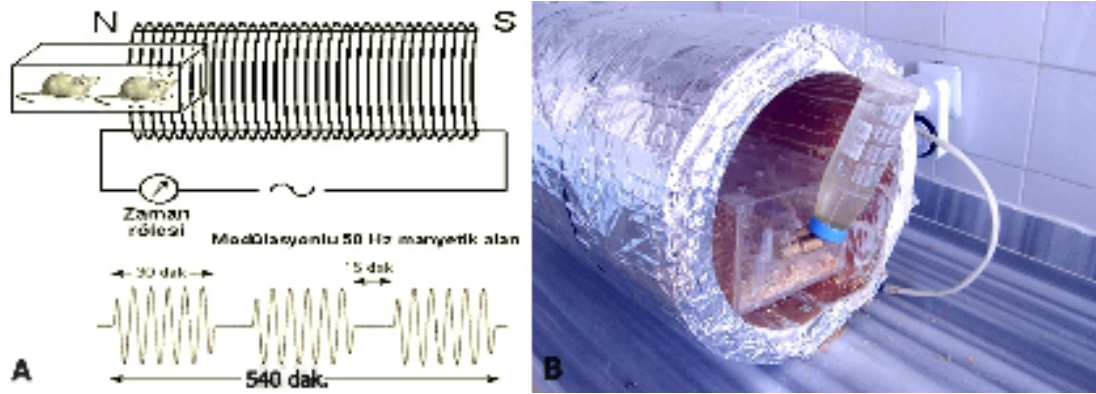
### 3.2.2. Manyetik Alan Kaynağı

Araştırmada alternatif manyetik alan oluşturmak üzere alternatif akım sağlayan güç kaynağı ve bir adet selenoid kullanıldı. Manyetik alanı oluşturan selenoid, yalıtkan bir madde olan fiber çatıdan yapılmış olup, 400 mm boyunda 210 mm çapında ve silindir şeklindedir. Bu silindir üzerine 1.4 mm kalınlığında yalıtılmış bakır telden 1400 sarım sarıldı. Bu şekilde yapılan selenoid, çıkış voltajı değiştirilebilen güç kaynağına (şehir cereyanı) bağlandı. Uygulamada, yönleri kuzey-güney doğrultusunda olan 5.0 mT şiddetinde, 50 Hz frekanslı modüasyonlu alternatif manyetik alan (MAMA) kullanılmış oldu. Selenoid, içinde sıçanların bulunduğu pleksiglas kutu ve manyetik alan uygulanmış olan protokol Şekil 7.'de şematik olarak gösterilmiştir (109).

Manyetik alan şiddeti, PHYWE marka digital teslametre ile ölçüldü. Deney hayvanları, manyetik alan uygulanmak üzere, 3 mm kalınlığında şeffaf pleksiglastan yapılmış ve her biri 6 adet sıçan barındırabilen özel kafeslere (400×170×130 mm) yerleştirildiler. MA, uygulaması sırasında ısınma olup olmadığının kontrolü için periyodik olarak farklı noktalardan ısı kontrolü yapılmıştır.

MA'lı gruplar aynı saatte (sabah 08:00), 30 dakika uygulama ve 15 dakika susma şeklinde 540 dakika (6 saat tam maruziyet, aralarda 3 saat susma) süresince modüasyonlu manyetik alana maruz bırakıldı. MA uygulaması, MA gruplarında (MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA) 20 gün boyunca yapılmıştır.

MA uygulaması sırasında, sham grubu ile o anda MA uygulanmayan gruplar aralarında 3 metre mesafe olup, birbirinden ayrılmış odada tutuldular. Sham ve FK grupları, MA uygulanmış sıçanlar gibi, her gün aynı saatlerde, aynı sürelerde, aynı özellikli pleksiglas kutuda, selenoid benzeri bir silindir içinde tutuldular. Sıçanlara uygulamalar sırasında su ve yem kısıtlaması yapılmamış ve normal beslenmelerini devam ettirmeleri sağlanmıştır.



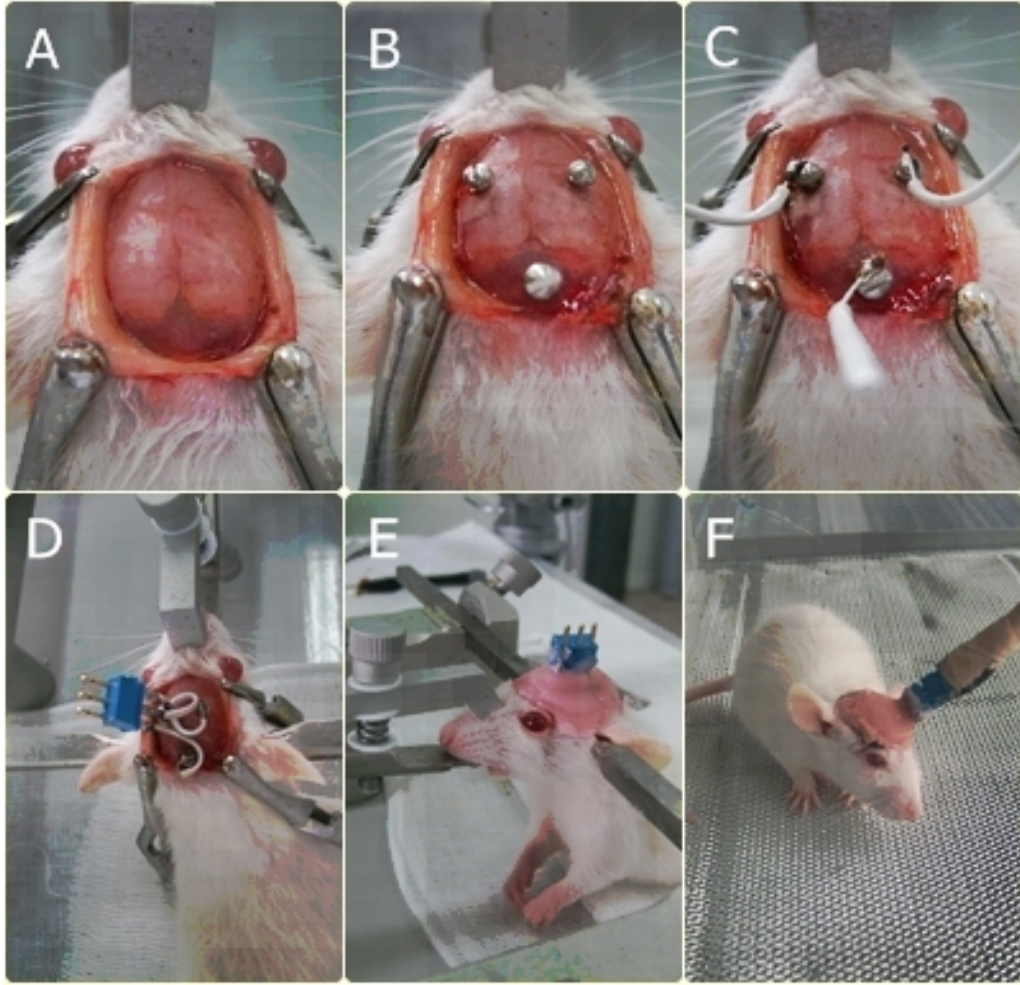
**Şekil 7.** Sıçanların modülasyonlu manyetik alana yerleştirilmeleri. **A)** Manyetik alanın biçimi şematik olarak gösterilmektedir. **B)** Sıçanlar MA'na su ve besin sınırlaması olmadan pleksiglass içerisinde görülmektedir.

### 3.2.3. Elektronsefalografi (EEG) Kaydı

FK uygulamasına başlamadan 5 gün önce sıçanlar (17 günlükken) anesteziye edildikten sonra stereotaksik sabitleyici kullanarak elektrotlar takılmıştır (Şekil 8). Sıçanlar iyileştikten sonra kontrol EEG kaydı alınarak uygulamalara başlanmıştır.

Stereotaksik uygulama öncesi ketamin 90 mg/kg i.m. + xylazine 3 mg/kg i.m. veya s.c. ile anesteziye edilen sıçanların genel durumunu kontrol için sağ femoral arter ve venleri kanüle edilerek kan basıncı takibi yapılmıştır. Kontrol kan basınçları bu sırada kaydedilmiştir. Sağ femoral ven kan basıncı çok düştüğünde sıvı uygulaması için kanüle edilerek, kan basıncı 100 mmHg'nin üstünde tutulmuştur.

Sıçanın başı stereotaksik kafa sabitleyiciye tutturularak bir tur motoru aracılığıyla kafatası üzerine 3 tane 1 mm çapında delik açılmıştır. Elektrot yerleşimi için gerekli olan stereotaksik koordinatlar sıçan beyin atlasından elde edilmiştir (Paxinos & Watson, 1982). Kafatası paryetal kemik üzerine iki adet bipolar derin EEG implant (vida) elektrot (koordinatlar: bregmadan AP +1.9; L ±1.5; derinin 1.5 mm aşağısına) serebral kortekse temas edecek şekilde, son elektrot ise occipital kemik üzerine yerleştirilmiştir (110). Elektrotlar kafatasına akrilik dişçi sementi ile tutturulmuştur (Şekil 8).



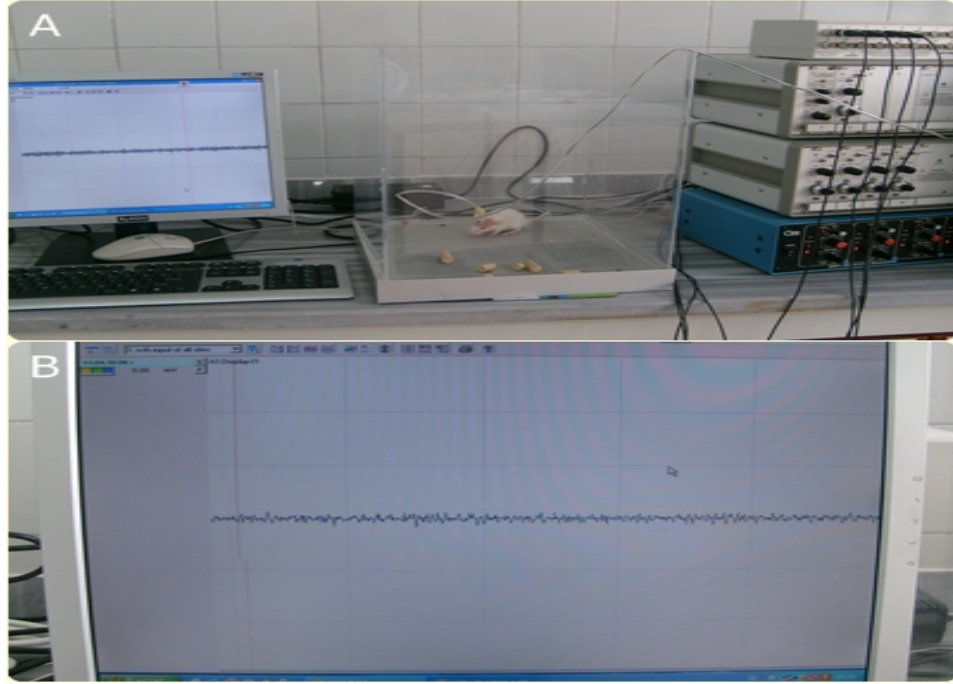
**Şekil 8.** EEG kaydı öncesi stereotaksik uygulama. **A)** Operasyon öncesi hazırlık, **B)** Üç adet vida elektrot, **C)** Vidalara kablo takılmış halde, **D)** Kablo uçları konnektöre lehimlenmiş halde, **E)** Akrilik ile sabitlenmiş, **F)** EEG kaydı için hazırlanmış sıçanın görünümü

Operasyondan sonra hayvanların her biri ayrı kafese konularak 5 gün süreyle iyileşmeleri beklenmiştir. Operasyon sonrası analjezi amacıyla 4 mg /kg dozla Rımadyl 20 cc flakon, 3 gün süreyle subkutan (s.c.) yolla verilmiştir.

EEG kayıtları sıçan iyileştikten sonra tüm gruplarda uygulamalara başlamadan önce kontrol olarak 4 saat süre ile alınmıştır. Deneylerin son günü uygulamaların hemen sonrasında, son kez 4 saat olmak üzere canlı EEG kayıtları alınmıştır (IOX software, version 2.3.2.14, EMKA Technologies, Radon, Turkey) (Şekil 9). İlk EEG ve son EEG kayıtları sonrasında beta, alfa, teta ve delta

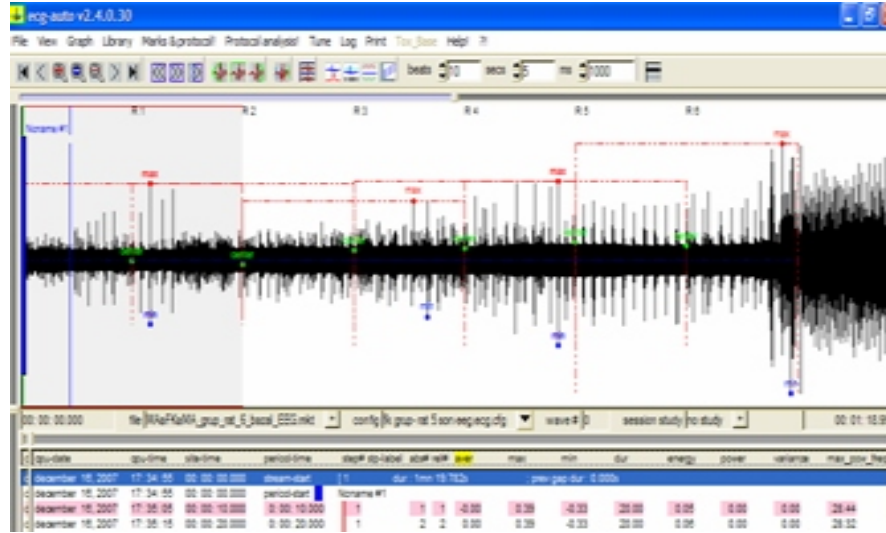
dalgalarının analizi yapılarak power (% total) oranları hesaplanmış ve bu oranlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (şekil 10, şekil 11, şekil 12, şekil 13).

EEG kayıtları, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılmıştır.

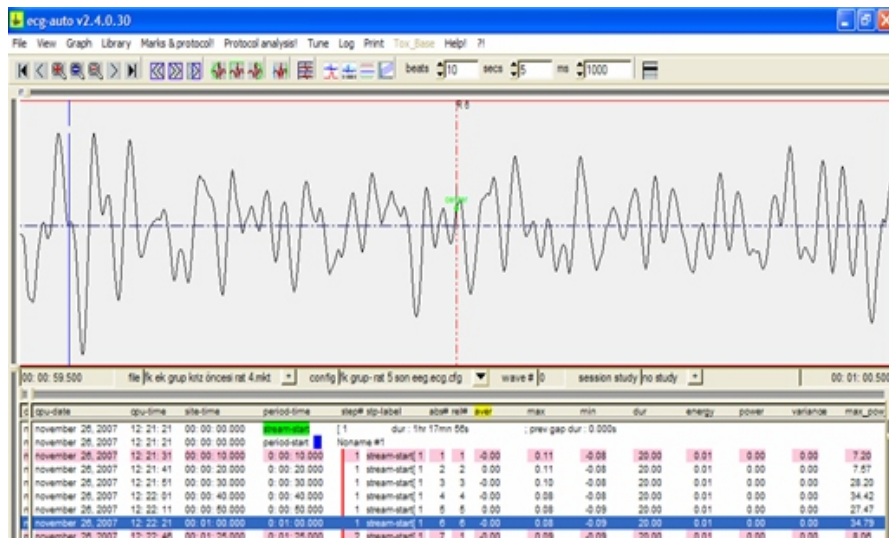


**Şekil 9.** Sıçandan canlı EEG kaydı. **A)** Şeffaf fiberglas kutu içinde serbestçe dolaşırken EEG kaydı yapılan sıçanın görünümü. **B)** EMKA kayıt sisteminde normal EEG görünümü.

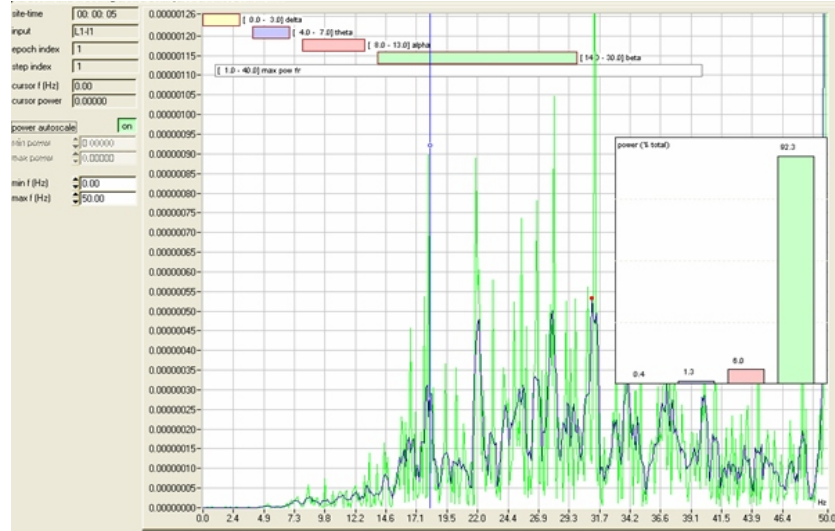
(Not: Sıçandan canlı EEG kaydı yapılırken EEG kaydının şekildeki elektronik cihazlardan etkilenmemesi için şeffaf fiberglas kutu sistemden yaklaşık üç metre uzakta tutularak kayıt alınmıştır ve kayıt odasına cep telefonu ile giriş engellenmiştir. EEG kayıt sisteminin tamamının gösterilebilmesi için şekil 9. da yan yana konulmuştur.)



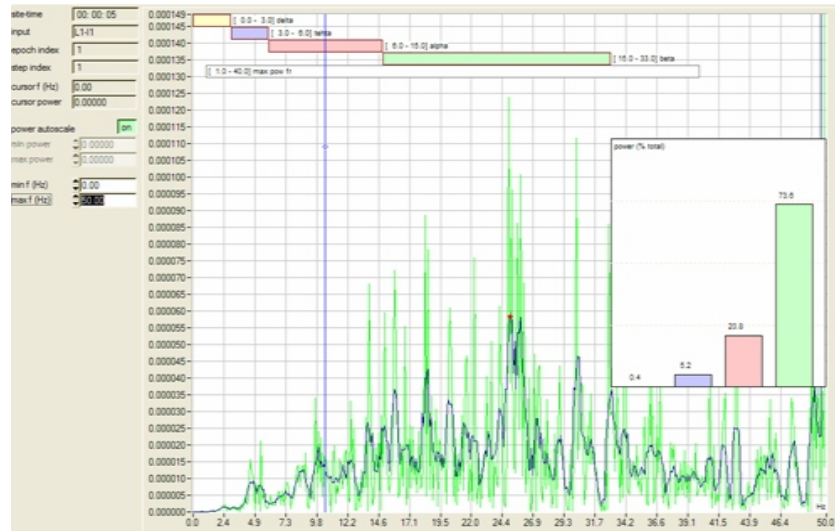
Şekil 10. FK grubuna ait kriz sonrası, örnek EEG kaydı ve power analiz görüntüsü.



Şekil 11. FK grubuna ait uygulama sonrası, ilk dakikası büyütülmüş örnek power analiz görüntüsü.



Şekil 12. Sham grubuna ait uygulama sonrası örnek EEG analizi, power (% total) dağılımı.



Şekil 13. MA+FK+MA grubuna ait uygulama sonrası örnek EEG analizi, power (% total) dağılımı.



### 3.2.4. Kan-beyin Bariyeri Ölçümü

İnfanıl sıçanlarda febril konvulsiyonun beyin damar geçirgenliğine olan etkilerini göstermek için Evans-blue boyası kullanılmıştır. FK uygulamasının son gününde (sıçanlar 41 günlükken), kombine genel anestezi (ketamin 90 mg/kg ve xylazin 3 mg/kg) altında hayvanların arteria femoralisine kan basıncını direk kaydetmek için ve vena femoralise de madde enjeksiyonu için polietilen kateter yerleştirilmiştir. Bütün gruplarda madde uygulamaları bittikten sonra, beyin damar geçirgenliğindeki değişiklikleri göstermek için Evans-blue (20 mg/kg; % 0.5 Evans-blue % 0.9 salin içerisinde) sıçan öldürülmeden 30 dk. önce femoral venden enjekte edilmiştir (75).

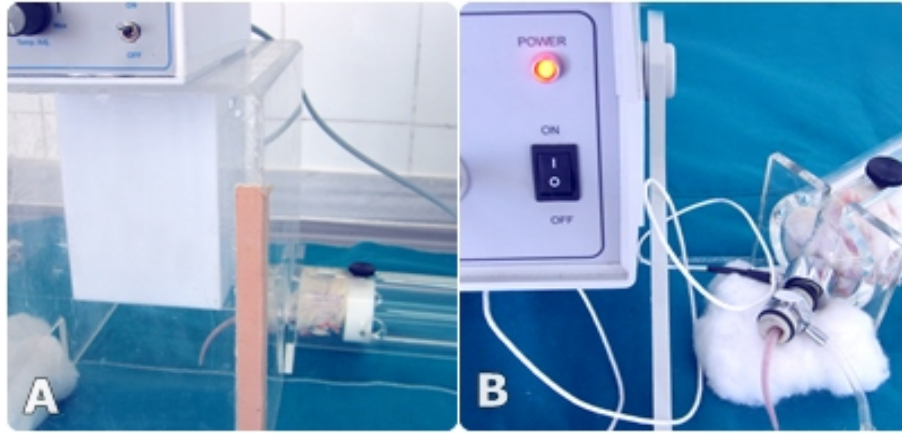
Deneylein sonunda sıçanların beyni % 0.9 serum fizyolojik ile sol ventrikülden perfüze edilmiştir. Perfüzyon sonrası her bir beyin çıkarılmış ve disseke edilerek üç bölgeye ayrılmıştır. Bu bölgeler: sol hemisfer, sağ hemisfer ve serebellumdur. Daha önceden ağırlıkları alınmış alimünyum folyolar üzerine bu beyin bölgeleri konularak yaş ağırlıkları tesbit edilmiştir. Tartılan bu doku örnekleri fosfat tamponunda homojenizatör (model: B.Braun) ile homojenize edilmiş ve takiben proteinleri çöktürmek için eşit oranda (2.5 ml) triklorasetik asit ilave edilerek vortekste (Nuvmix NVM) karıştırıldıktan sonra tüpler 4 °C de 30 dk. bekletilmiştir. Bu süre sonunda örnekler 1000 g de 30 dakika santrifüje (Model: Sanyo, Harrier 18/80 Refrigerated Precool Santrifüj) edilmiştir. Süpernatant dikkatlice ölçüm kabına aktarılmış ve fosfat tampon körüne karşı 620 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülmüştür (75).

Spektrofotometrede (Spectro UV-VIS Double Beam PC Scanning) ölçülen değerler ile Evans-blue miktarları bilgisayarda Evans-blue absorbans-miktar regresyon denklemi kullanılarak beyin dokusunun 100 gr. başına mg cinsinden (% mg) hesaplanmıştır (6).

KBB ölçümleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuarlarında yapılmıştır.

### 3.2.5. İndirek Kan Basıncı Ölçümü

Sıçanların son gün kan basınçları (sistolik, diastolik ve ortalama) kuyruk kaf tekniği ile indirekt olarak (uygulamaların 20. ve son günü, sıçanlar 41 günlükken) ölçülmüştür. İndirek kan basıncı ölçümleri May BPHR 9610 blood pressure recorder system (Commat, Ankara) cihazı ile yapılmıştır (111). İşlem öncesinde sıçanların kuyrukları 39-40 °C sabit ısısı olan kapalı ortamda ısıtıldıktan sonra kan basınçları ölçülmüştür. Ölçümler birkaç kez tekrarlanarak, 4 ölçümün ortalamasının alınması yöntemiyle kan basıncı değerleri kaydedilmiştir (Şekil 14).



**Şekil 14. A)** Tansiyon ölçümü için kuyrukların ısıtılması, **B)** Kuyruk kaf metodu ile indirek tansiyon ölçümü.

### 3.2.6. Kan Örneklerinin Biyokimyasal Analizi

Deney sonrası histolojik inceleme için beyinleri çıkartılan sıçanlardan 2 ml kan numunesi alınarak biyokimyasal analizleri (klor, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum ve demir) için steril tüplere konulmuş ve Biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

### 3.2.7. Işık Mikroskopisi ve İmmunhistokimyasal Çalışma (İHK)

Genel morfolojiyi göstermek amacıyla, çalışma gruplarına ait % 10'luk formaldehit solüsyonu ile tesbit edilen ve rutin doku takibi ile hazırlanan parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar, ışık mikroskopik olarak nekroz, kırmızı nöron, yangı yönünden değerlendirildi.

İmmunhistokimyasal inceleme için gruplara ait her olgunun histopatolojik derecesini en iyi yansıtacak şekilde hücreden zengin alanlar içeren preparatlar seçildi. Bu preparatların parafin bloklarından 3 µm kalınlıkta kesitler yapılarak polilizin-L ile kaplı lamlara alındı. Daha sonra VEGF kiti (Rabbit PAb RB-222-P<sub>1</sub> Lot:222P605 A Neomarkers), HIF-1α kiti (Alpha Antibody [H<sub>1</sub> alpha 67] GTX20001 Lot:12782 GeneTex konsantre) antikorları kullanıldı. Antikorlar 1/100 kez sulandırıldı. Avidin-biotin-peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal boyama uygulandı.

Pozitif kontrol olarak VEGF için plasenta dokusu, HIF-1α için insan plasenta ve myokard enfarktüsü dokusu kesitleri kullanıldı. Negatif kontrol yerine Phosphate Buffer Saline (PBS) kullanıldı.

İHK çalışmaları, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

#### 3.2.7.1. İmmunhistokimyasal Boyama Yöntemi

Boyama işlemi, nemlendirilmiş, ısısı 26-27 °C'ye kadar çıkarılmış, zemini ıslak bir ortamda uygulandı. Formalinle fiske edilen ve parafine gömülü bloklardan 3 µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65 °C'de bir gece etüvde bekletildikten sonra 50 °C'de 30 dakika süreyle ksilende deparafinize edildi. Bu işlemden sonra dokular sırayla 5'er dakika 80°, 90°, 96°'lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi. Dehidratasyondan sonra 5 dakika distile suda ve 10 dakika PBS solüsyonunda tutulan preparatlar endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için 10 dakika hidrojen peroksit ile inkübe edildi. PBS solüsyonunda 10 dakika tutulduktan sonra dokudaki antijenleri daha iyi ortaya çıkarabilmek için

kesitler mikrodalga fırında VEGF için, yüksek ısıda 20 dakika, orta ısıda 15 dakika, HIF-1 $\alpha$  için yüksek ısıda 40 dakika kaynatıldı. Kaynatma solüsyonu olarak VEGF için, pH 8,4 olan EDTA tamponu, HIF-1 $\alpha$  için ise pH 8,7 olan EDTA tamponu kullanıldı. Takiben 20 dakika aynı solüsyonlar içerisinde oda ısısında tutuldu. PBS solüsyonunda 10 dakika bekletilen kesitlere U-V blok ile 20 dakika inkübasyon uygulandı. PBS solüsyonundan geçirilen preparatlar kullanıma hazır solüsyonları olan VEGF, HIF-1 $\alpha$  ile 1,5 saat oda ısısında ve nemli odada inkübe edildi, takiben 10 dakika PBS'te tutuldu. Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı, takiben 10 dakika PBS'te tutuldu. Streptavidin-Peroksidaz (Label) 20 dakika oda ısısında inkübe edildi ve 10 dakika PBS'te tutuldu (112).

Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için 1 damla AEC kromojen ile 2 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile substrat karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. Zıt boyama için 30 saniye süreyle Mayer'in Hematoksilen'in kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve immün mount kullanılarak lamel ile kapatıldı (112).

### **3.2.7.2. İmmunhistokimyasal Değerlendirme**

VEGF ve HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu değerlendirilirken, sitoplazmik boyanma esas alındı. Boyanan hücrelerin yoğunluğu boyanma şiddetine göre semikantitatif olarak değerlendirildi. Boyanma olmayan olgular ve boyanma şiddetine göre dört gruba ayrıldı.

Ayrıca örnekler, nekroz, kırmızı nöron, yangı yönünden değerlendirildi. Değerlendirme işlemi Cumhuriyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında Nikon Optiphot-2 mikroskop ile yapıldı.

## 4. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmamızın verileri SPSS 14.0 programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Freidman testi uygulanmıştır.

Grup içi ilk ve son değerleri (ağırlık, MABP, rektal ısı, EEG kaydı beta, alfa, teta ve delta dalgaları power (% total) oranları) karşılaştırmak için Wilcoxon testi uygulandı. Aynı parametrelerin gruplararası ilk ve son değerlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi \* kullanıldı.

Grup içi sağ serebral hemisfer, sol serebral hemisfer ve serebellum EB Ekstrevasiyon değerlerini birbirleriyle karşılaştırmak için de Freidman \*\* testi uygulandı. Gruplararası sağ serebral hemisfer, sol serebral hemisfer ve serebellum EB ekstrevasiyon değerlerini karşılaştırmak için Kruskal-Wallis \* testi,

Grupların nöbet latans ve sürelerini değerlendirilirken grubun kendi farklı günlerdeki (grup içi) süreleri birbiri ile karşılaştırılırken Freidman testi \*\*, gruplar arası aynı gün yapılan ölçümler karşılaştırılırken ise Kruskal-Wallis \* testi uygulandı.

Grupların biyokimyasal değerleri diğer gruplarla karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi \* uygulandı.

Verilerimiz tablolarda ortalama  $\pm$  Standart Sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilmiş olup, yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Nekroz, kırmızı nöron, yangı, VEGF ve HIF-1 $\alpha$ 'nın immunhistokimyasal değerlendirmesinde, istatistiksel olarak Khi-Kare dağılımına ilişkin varsayımlar yerine getirilemediğinden tablolar % olarak ifade edilmiştir (çok gözlü düzenlerde).

\* Kruskal-Wallis testleri sonucunda önemlilik bulunduğu, farklılık yapan grup ya da grupları belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

\*\* Freidman testleri sonucunda önemli bulunan sonuçlarda, ölçümler arası farklılığı belirlemek için Wilcoxon testi kullanıldı.

## 5. BULGULAR

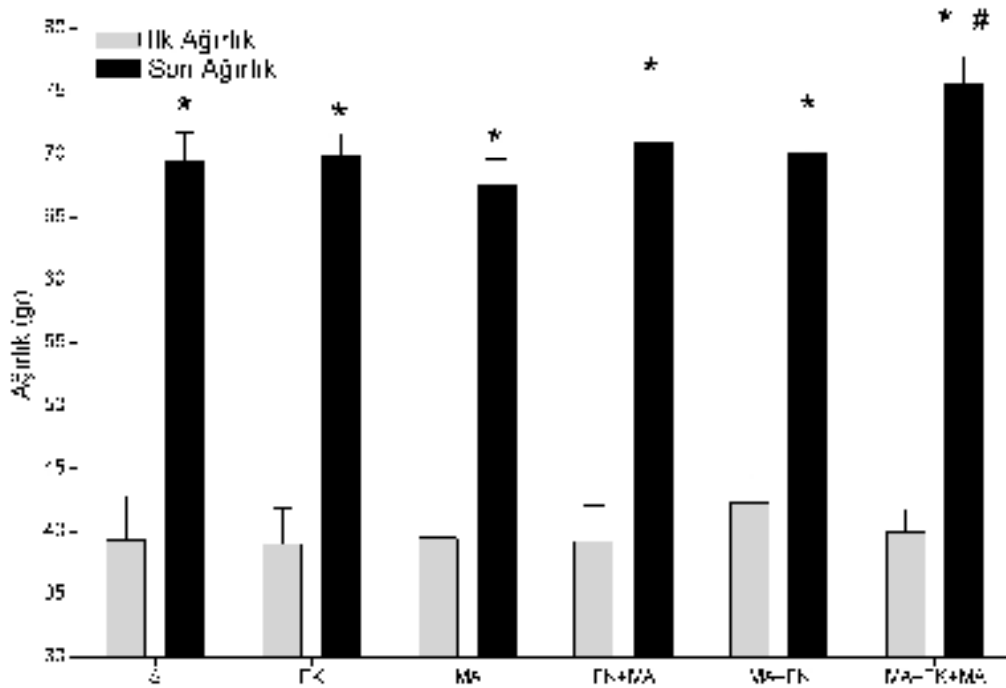
Çalışmada, 37 °C'ye maruz bırakılan sham grubu sıçanlarda beklendiği gibi nöbet izlenmemiştir. Sıçanlar 37 °C'ye gınaşırı 4 dk. maruz bırakıldıktan sonra çıkartılarak kurutulup kafeslerine konmuştur. Ancak 45 °C lik suya 4 dakika boyunca veya nöbet oluşuncaya kadar bırakılan FK'lu gruplarda (FK, FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA) bulunan tüm sıçanlar konvulsiyon geçirmiştir. Konvulsiyon geçirmeyen sıçan bulunmamaktadır ve kullanılan tüm sıçanlar Evre-3 veya Evre-4 nöbete girmiştir.

Sıçanlar suya koyar koymaz kronometreyle zaman kaydı başlatılmıştır. Sıçanlar ilk suya bırakıldıklarında yüzmeye ve suyun dibine batıp çıkmaya başlamışlar, özellikle nöbete girecekleri zaman duraklayıp burunlarını yukarı kaldırarak koklama benzeri hareketler yapmışlardır.

Çalışmanın sonunda gruplar ikiye bölünerek, immunhistokimya yapılacak sıçanlar (n=6) ayrılmış ve diğerlerinde (n=6) KBB çalışmaları yapılmıştır.

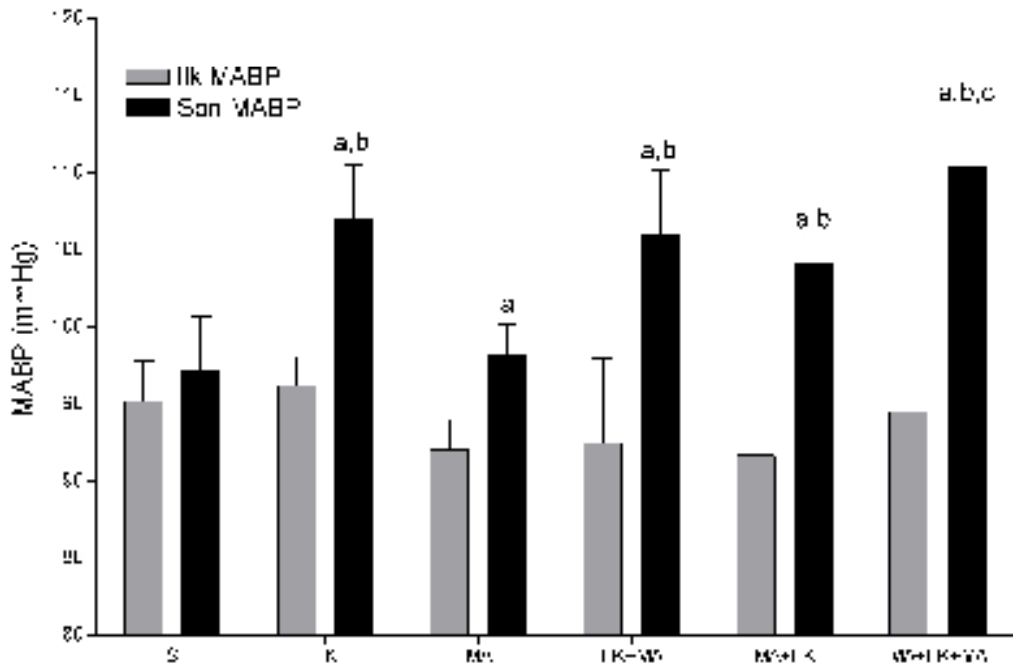
## 5.1. Ağırlıklar, Tansiyonlar ve Vücut Isısı Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmanın başlangıcında ve deneyin son günü tüm sıçanların ağırlıkları kaydedilmiştir (Şekil 15). Tüm grupların kendi ilk ağırlığı ile son ağırlıkları karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Gruplararası ilk ağırlık değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Bu sonuç, gruplardaki sıçanların homojen bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir. Gruplararası son ağırlık değerleri karşılaştırıldığında ise sadece MA+FK+MA grubunun son ağırlık değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



**Şekil 15.** Grupların ilk ve son ağırlıkları. \*  $p<0.05$  (grup içi ilk ağırlığa göre), #  $p<0.05$  (diğer grupların son ağırlıklarına göre) (S: Sham, FK: Febril konvulsiyon, MA: manyetik alan, FK+MA: Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan, MA+FK: Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon, MA+FK+MA: Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan)

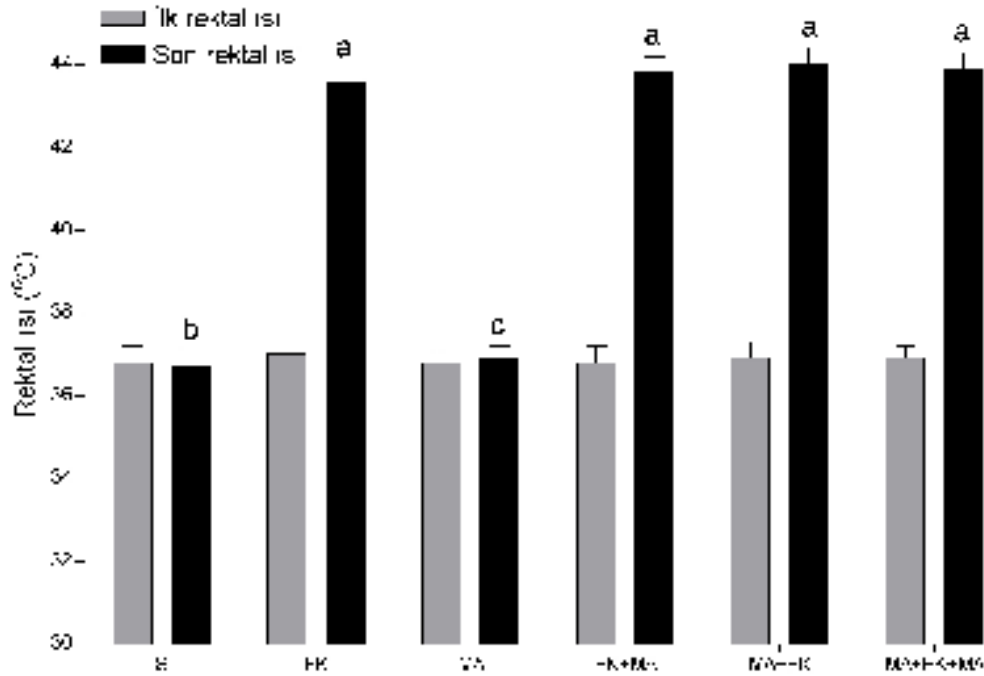
Tüm gruplarda uygulama öncesi ve deneyin son günü uygulamaların hemen sonrasında sistolik ve diastolik kan basınçları ölçülerek ortalama arteriyel kan basınç değerleri (MABP) gösterilmiştir (Şekil 16). Gruplara ait ilk MABP değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplara ait son MABP değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). FK, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının son MABP değerleri S ve MA gruplarının son değerlerine göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun son MABP değeri S, MA ve MA+FK gruplarının son değerlerine göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun son MABP değeri en yüksek olarak gözlenmiştir. MA grubu ile sham grubunun son MABP değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ( $p>0.05$ ).



**Şekil 16.** Grupların uygulama öncesi ve uygulama sonrasındaki ortalama kan basıncı değerleri. <sup>a</sup> $p<0.05$  (grup içi ilk MABP'a göre), <sup>b</sup> $p<0.05$  (sham ve MA son MABP'a göre), <sup>c</sup> $p<0.05$  (sham, MA, MA+FK grupları son MABP'a göre) farklılıklar önemli bulunurken, diğer gruplar arası farklılıklar önemsiz bulunmuştur.



Şekil 17.'de tüm grupların uygulama öncesi ve sonrası rektal ısıları gösterilmiştir. Gruplara ait ilk rektal ısı değerleri karşılaştırıldığında, farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplara ait son rektal ısı değerleri karşılaştırıldığında, farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Konvülsiyon geçirmeyen sham grubu son rektal ısı değerleri  $45^{\circ}\text{C}$ 'ye konularak konvülsiyon geçiren grupların (FK, FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA) son rektal ısı değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). Tüm gruplarda hipertermi uygulamadan önce  $36.9 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$  olan rektal ısıları, hipertermi uygulandıktan hemen sonra nöbet başlangıcında  $43.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$  olarak bulundu.



**Şekil 17.** Grupların uygulama öncesi ve uygulama sonrasındaki rektal vücut ısıları. <sup>a</sup> $p<0.05$  (grup içi ilk ısı değerine göre), <sup>b</sup> $p<0.05$  (grup FK, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA son ısıya göre), <sup>c</sup> $p<0.05$  (grup FK, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA son rektal ısıya göre) önemli fark bulunurken, diğer grupların ikişerli karşılaştırılmalarında fark önemsiz bulunmuştur. (**S:** Sham, **FK:** Febril konvülsiyon, **MA:** manyetik alan, **FK+MA:** Febril Konvülsiyon artı Manyetik alan, **MA+FK:** Manyetik alan artı Febril Konvülsiyon, **MA+FK+MA:** Manyetik alan artı Febril Konvülsiyon artı Manyetik alan)

## 5.2. Kan-Beyin Bariyeri Bulguları

Deneyin son günü KBB çalışması yapılacak sıçanlarda evans-blue (EB) ekstrasvazasyonuna bakılarak sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Şekil 18). Sham grubunda farklı bölgelerden ölçülen EB değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). FK grubunda farklı bölgelerden ölçülen EB değerleri karşılaştırıldığında serebellum sağ hemisferden anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0.05$ ). MA grubunda farklı bölgelerden ölçülen EB değerleri karşılaştırıldığında serebellum hem sağ hemisferden hem sol hemisferden anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunda farklı bölgelerden ölçülen EB değerleri karşılaştırıldığında serebellum hem sağ hemisferden hem sol hemisferden anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0.05$ ). MA+FK grubunda farklı bölgelerden ölçülen EB değerleri karşılaştırıldığında serebellum hem sağ hemisferden hem sol hemisferden anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunda farklı bölgelerden ölçülen EB değerleri karşılaştırıldığında serebellum hem sağ hemisferden hem sol hemisferden anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0.05$ ).

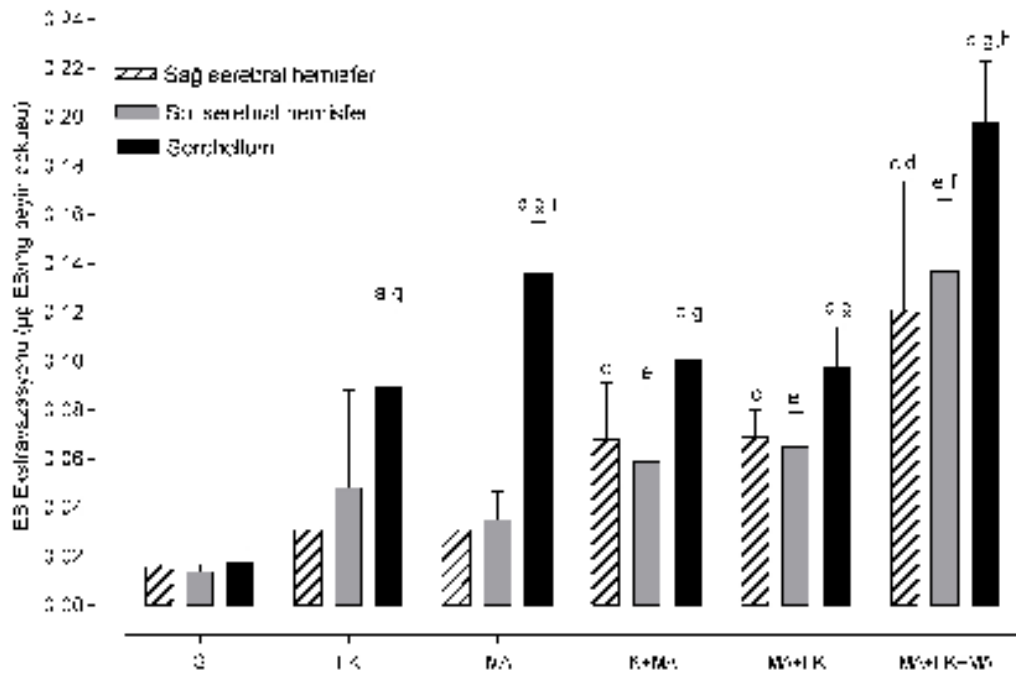
Tüm gruplarda grup içi sağ hemisfer EB ile sol hemisfer EB arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Grup MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA da farklı bölgelerden ölçülen EB değerleri karşılaştırıldığında serebellum hem sağ hemisfer hem sol hemisferden anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun tüm beyin bölgerinin EB ekstrasvazasyon değerleri en yüksek olarak gözlenmiştir.

Gruplara ait sağ hemisfer EB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının sağ hemisfer EB değerleri sham grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun sağ hemisfer EB değeri S, FK, MA, FK+MA ve MA+FK gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Gruplara ait sol hemisfer EB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının sol hemisfer EB değerleri sham grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu

( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun sol hemisfer EB değeri S, FK, MA, FK+MA ve MA+FK gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

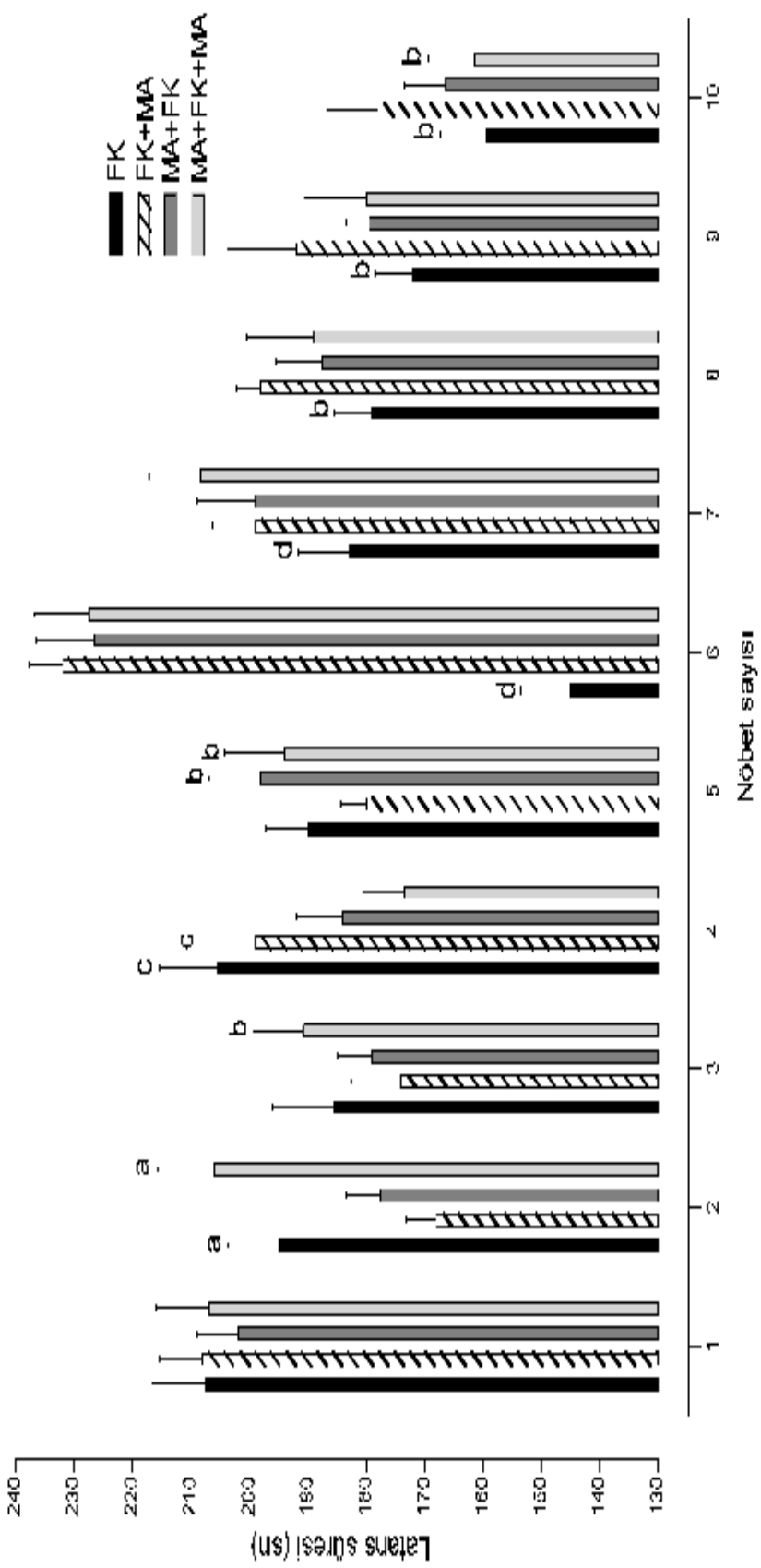
Gruplara ait serebellum EB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). FK, MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının serebellum EB değerleri sham grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun serebellum EB değeri S, FK, MA, FK+MA ve MA+FK gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). MA grubunun serebellum EB değeri MA+FK ve FK gruplarından daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).



**Şekil 18.** Grupların sağ ve sol hemisfer ile serebellum EB değerleri. <sup>a</sup> $p<0.05$  (grup içi sağ EB değerine göre), <sup>b</sup> $p<0.05$  (grup içi sağ EB ve sol EB değerine göre), <sup>c</sup> $p<0.05$  (S sağ EB değerine göre), <sup>d</sup> $p<0.05$  (S, FK, MA, FK+MA, MA+FK grupları sağ EB değerine göre), <sup>e</sup> $p<0.05$  (S grubu sol EB değerine göre), <sup>f</sup> $p<0.05$  (S, FK, MA, FK+MA ve MA+FK grupları sol EB değerine göre), <sup>g</sup> $p<0.05$  (S grubu serebellum EB değerine göre), <sup>h</sup> $p<0.05$  (S, FK, MA, FK+MA ve MA+FK grupları serebellum EB değerine göre), <sup>i</sup> $p<0.05$  (FK ve MA+FK grupları serebellum EB değerine göre).

### 5.3. Nöbet Latansları

Tüm gruplara ait nöbet latansları şekil 19.'da gösterilmiştir. Gruplara ait ilk nöbet latansları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ( $p>0.05$ ). Gruplara ait ikinci nöbet latansları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). FK+MA ve MA+FK gruplarının ikinci nöbet latansları FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunun üçüncü nöbet latansı MA+FK+MA grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK ve FK+MA gruplarının dördüncü nöbet latansları MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunun beşinci nöbet latansı MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun altıncı nöbet latansı FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun yedinci nöbet latansı FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun sekizinci nöbet latansı FK+MA grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun dokuzuncu nöbet latansı FK+MA grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunun onuncu nöbet latansı FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ).



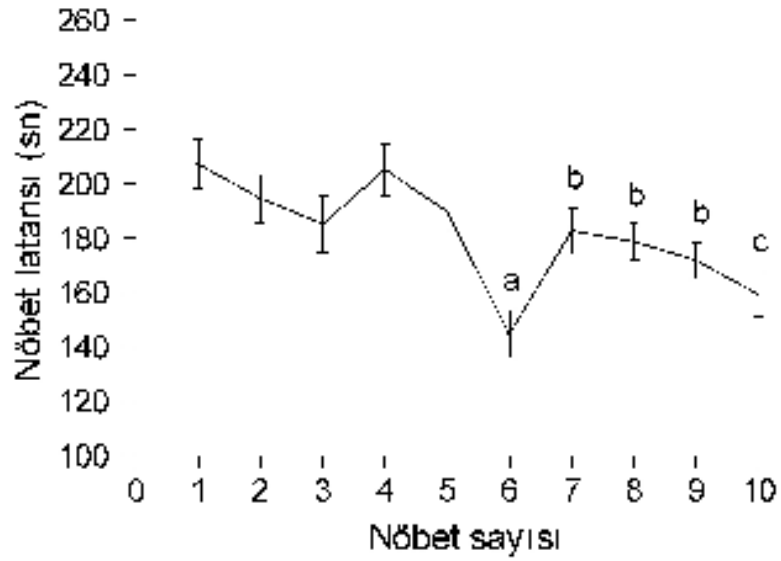
**Şekil 19.** Tüm grupların aynı gün nöbet latanslarının karşılaştırılması. <sup>a</sup>p<0.05 (FK+MA ve MA+FK gruplarına göre), <sup>b</sup>p<0.05 (FK+MA grubuna göre), <sup>c</sup>p<0.05 (MA+FK ve MA+FK+MA gruplarına göre), <sup>d</sup>p<0.05 (FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA grubuna göre). **FK:** Febril konvulsiyon, **FK+MA:** Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan, **MA+FK:** Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon, **MA+FK+MA:** Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan

FK grubuna ait nöbet latansları şekil 20.'de gösterilmiştir. FK grubuna ait latansların grup içi karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Altıncı nöbet latansı 1., 2., 3., 4., 5., 7. ve 8. ölçümlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Yedinci, sekizinci ve dokuzuncu nöbet latansları 1. latansdan anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). Onuncu nöbet latansı 1., 2., 4., 5., 7. ve 8. ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

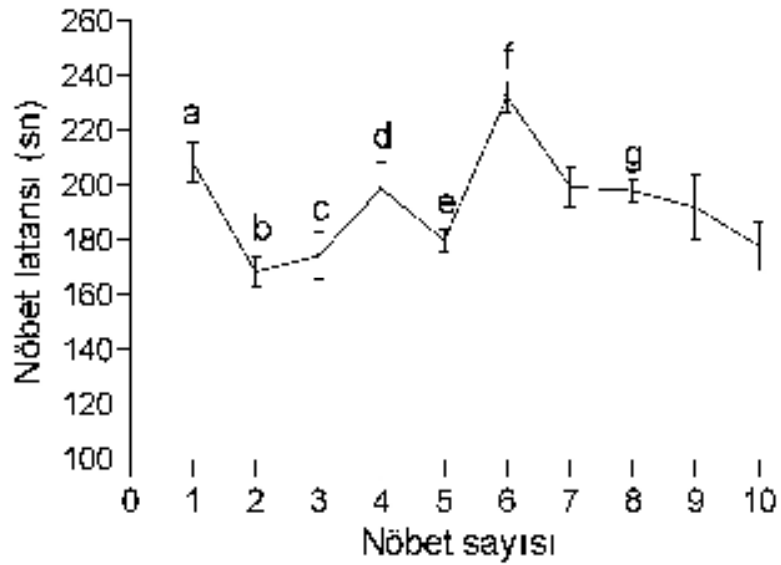
FK+MA grubuna ait nöbet latansları şekil 21.'de gösterilmiştir. FK+MA grubuna ait latanslar grup içi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Birinci nöbet latansı 2., 3., 5., 9., ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak yüksek iken 6. ölçümden düşüktü ( $p<0.05$ ). İkinci nöbet latansı 4., 5., 6., 7. ve 8. ölçümlere göre düşüktü ( $p<0.05$ ). Üçüncü nöbet latansı 4., 6. ve 7. ölçümlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Dördüncü nöbet latansı 5. latansdan yüksek ama 6. latansdan düşüktü ( $p<0.05$ ). Beşinci nöbet latansı 6. latansdan düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Altıncı nöbet latansı 7. ve 8. ölçümlere göre daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Sekizinci nöbet latansı 10. latasdan anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ).

MA+FK grubuna ait nöbet latansları şekil 22.'de gösterilmiştir. MA+FK grubuna ait latansların grup içi karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Altıncı nöbet latansı 2., 3., 4., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Onuncu nöbet latansı 1., 5. ve 6. ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ).

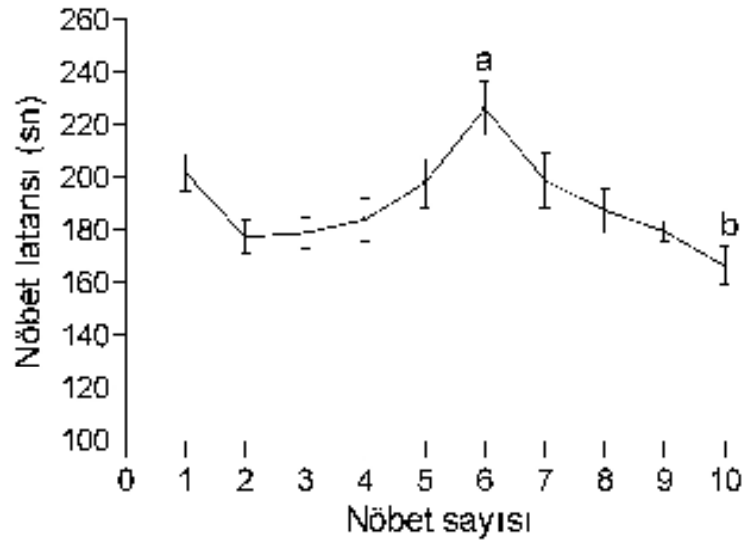
MA+FK+MA grubuna ait nöbet latansları şekil 23.'de gösterilmiştir. MA+FK+MA grubuna ait latansların grup içi karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Birinci nöbet latansı 4. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). İkinci nöbet latansı 4., 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Üçüncü nöbet latansı 6. ölçümden düşük fakat 10. ölçümden yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Dördüncü nöbet latansı 6. ve 7. latanslardan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Beşinci nöbet latansı 6. latansa göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Altıncı nöbet latansı 8., 9. ve 10. latasdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Yedinci nöbet latansı 5. ve 9. lataslardan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ).



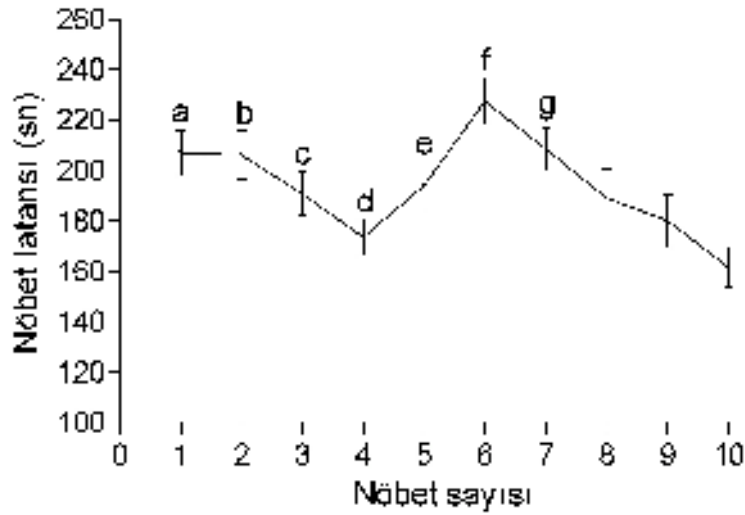
**Şekil 20.** FK (febril konvulsiyon) grubu nöbet latans grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (1., 2., 3., 4., 5., 7. ve 8. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (1. ölçüme göre), <sup>c</sup>p<0.05 (1., 2., 4., 5., 7. ve 8. ölçümlere göre).



**Şekil 21.** FK+MA (febril konvulsiyon artı manyetik alan) grubu nöbet latans grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (2., 3., 5., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (4., 5., 6., 7. ve 8. ölçümlere göre), <sup>c</sup>p<0.05 (4., 6. ve 7. ölçümlere göre), <sup>d</sup>p<0.05 (5. ve 6. ölçümlere göre), <sup>e</sup>p<0.05 (6. ölçüme göre), <sup>f</sup>p<0.05 (7. ve 8. ölçümlere göre), <sup>g</sup>p<0.05 (10. ölçüme göre).



**Şekil 22.** MA+FK (manyetik alan artı febril konvulsiyon) grubu nöbet latans grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (2., 3., 4., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (1., 5. ve 6. ölçümlere göre).



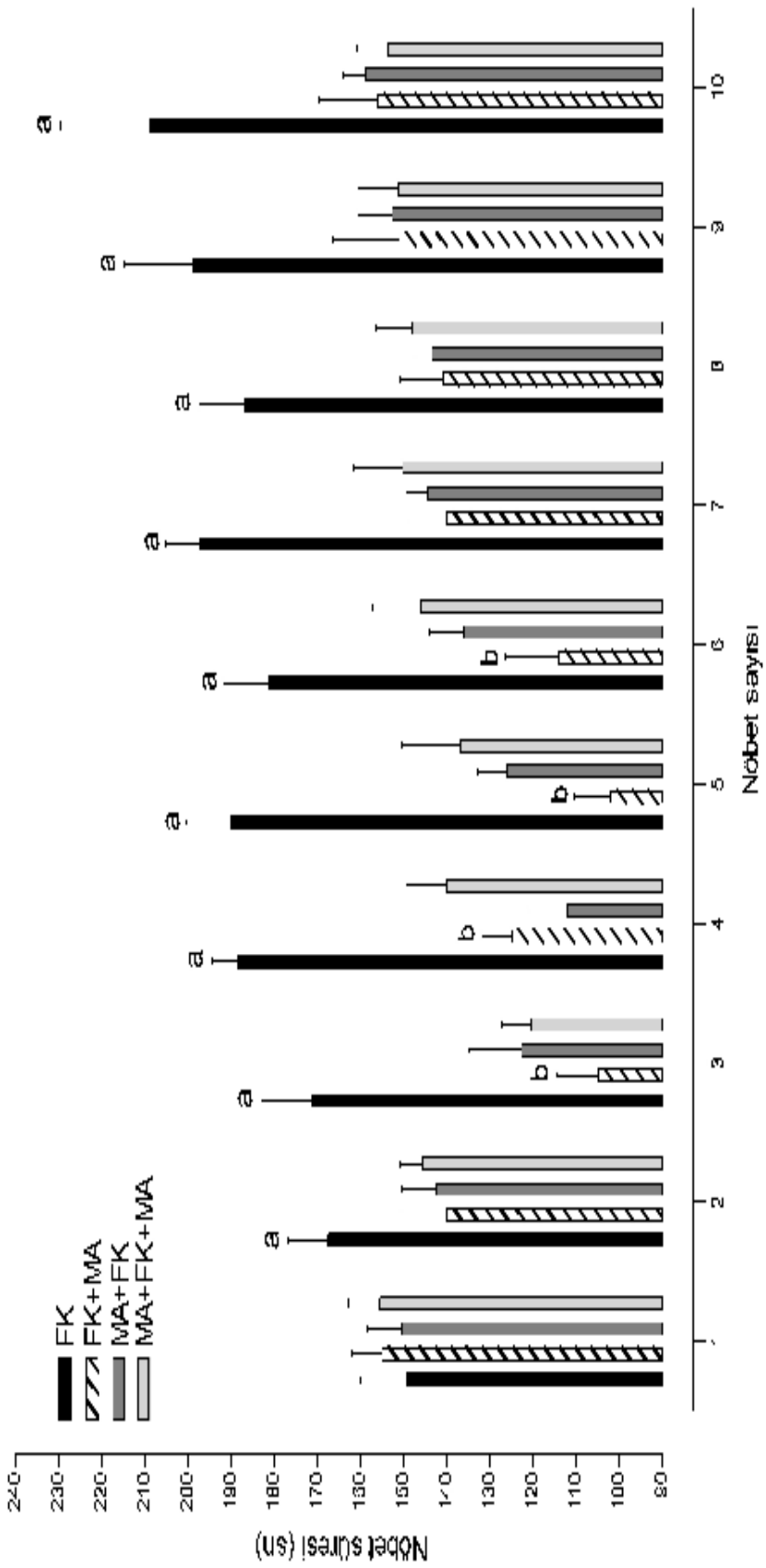
**Şekil 23.** MA+FK+MA (manyetik alan artı febril konvulsiyon artı manyetik alan) grubu nöbet latans grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (4. ve 10. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (4., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>c</sup>p<0.05 (6. ve 10. ölçümlere göre), <sup>d</sup>p<0.05 (6. ve 7. ölçümlere göre), <sup>e</sup>p<0.05 (6. ölçüme göre), <sup>f</sup>p<0.05 (8., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>g</sup>p<0.05 (9. ve 10. ölçümlere göre).



#### 5.4. Nöbet Süreleri

Tüm gruplara ait nöbet süreleri şekil 24.'te gösterilmiştir. Çalışma gruplarında nöbet süreleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). Gruplara ait ilk nöbet süreleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ( $p>0.05$ ).

Gruplara ait ikinci nöbet süreleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). FK grubunun ikinci nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK grubunun üçüncü nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunun üçüncü nöbet süresi MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun dördüncü nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunun dördüncü nöbet süresi MA+FK grubunun nöbet süresinden yüksek iken MA+FK+MA grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun beşinci nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunun beşinci nöbet süresi MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun altıncı nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK+MA grubunun altıncı nöbet süresi MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). FK grubunun yedinci nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK grubunun sekizinci nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK grubunun dokuzuncu nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). FK grubunun onuncu nöbet süresi FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).



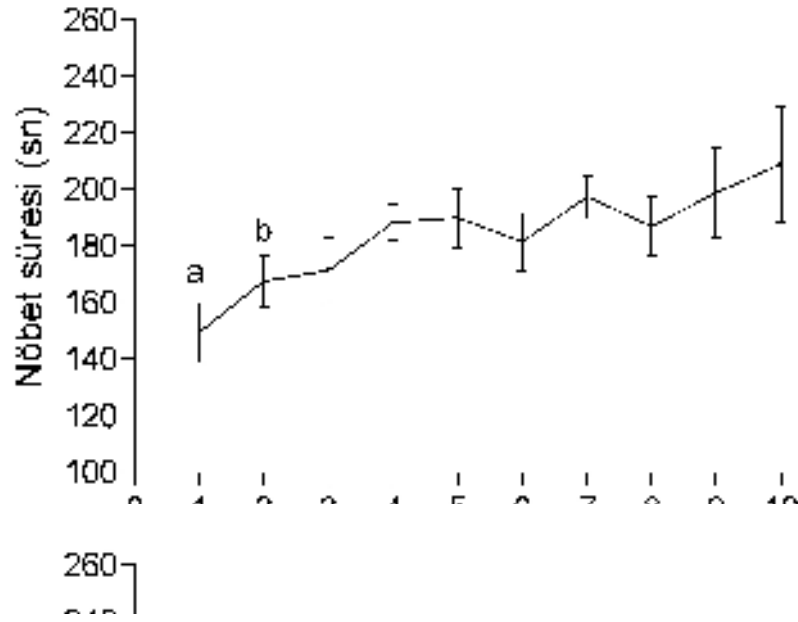
**Şekil 24.** Tüm grupların aynı gün nöbet sürelerinin karşılaştırılması. <sup>a</sup> $p < 0.05$  (FK+MA, MA+FK ve MA+FKaFK grupları nöbet sürelerine göre), <sup>b</sup> $p < 0.05$  (MA+FK ve MA+FK+MA grupları nöbet sürelerine göre). **FK:** Febril konvulsiyon, **FK+MA:** Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan, **MA+FK:** Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon, **MA+FK+MA:** Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan)

FK grubuna ait nöbet süreleri şekil 25.'de gösterilmiştir. FK grubuna ait sürelerin grup içi karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Birinci nöbet süresi 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). İkinci nöbet süresi 4., 5., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

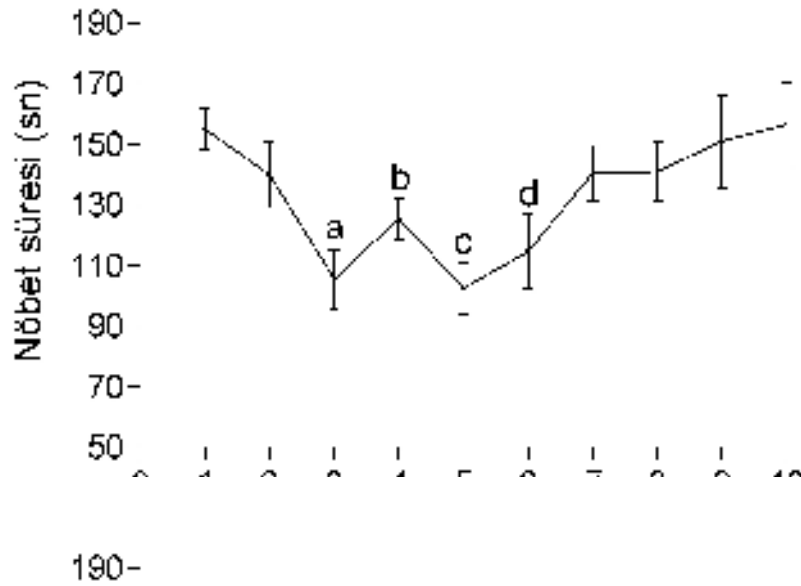
FK+MA grubuna ait nöbet süreleri şekil 26.'de gösterilmiştir. FK+MA grubuna ait latanslar grup içi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Üçüncü nöbet süresi 1. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Dördüncü nöbet süresi 1. ölçüme göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). Beşinci nöbet süresi 1., 2., 7., 8., 9. ve 10. ölçümden düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Altıncı nöbet latansı 8., 9. ve 10. latansdan anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

MA+FK grubuna ait nöbet süreleri şekil 27.'de gösterilmiştir. MA+FK grubuna ait sürelerin grup içi karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Üçüncü nöbet süresi 7., 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Dördüncü nöbet süresi 2., 6., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Beşinci nöbet süresi 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Altıncı nöbet süresi 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Sekizinci nöbet süresi 10. ölçüme göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ).

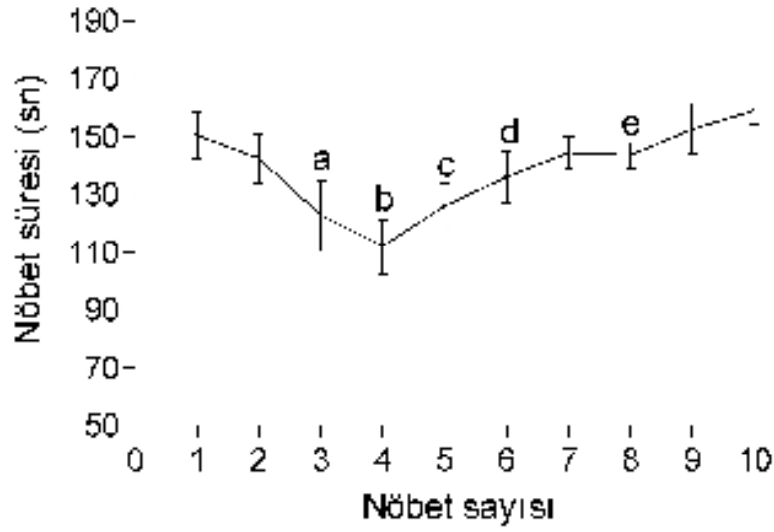
MA+FK+MA grubuna ait nöbet süreleri şekil 28.'de gösterilmiştir. MA+FK+MA grubuna ait sürelerin grup içi karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Birinci nöbet latansı 2. ve 3. ölçümlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). İkinci nöbet latansı 3. ölçüme göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).



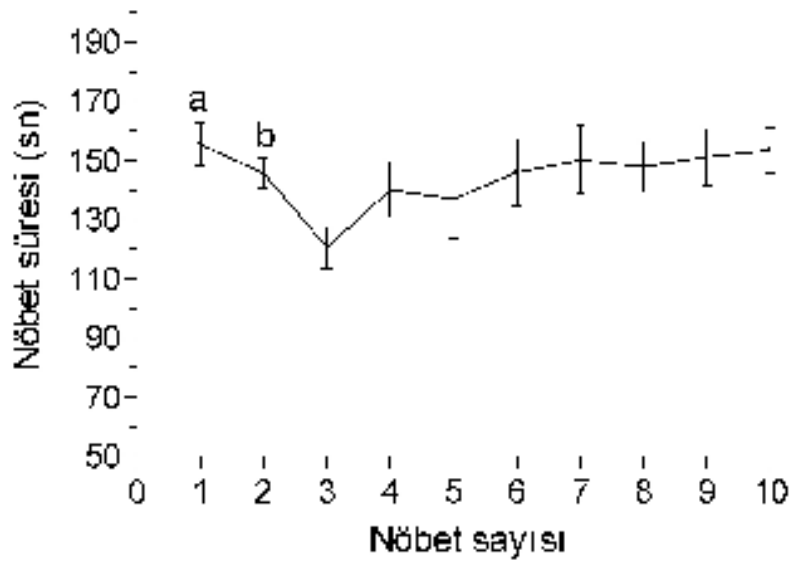
**Şekil 25.** FK (febril konvulsiyon) grubu nöbet süreleri grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (4., 5., 7., 8., 9. ve 10. ölçüme göre).



**Şekil 26** FK+MA (febril konvulsiyon artı manyetik alan) grubu nöbet süreleri grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (1. ve 10. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (1. ölçüme göre), <sup>c</sup>p<0.05 (1., 2., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>d</sup>p<0.05 (8., 9. ve 10. ölçümlere göre).



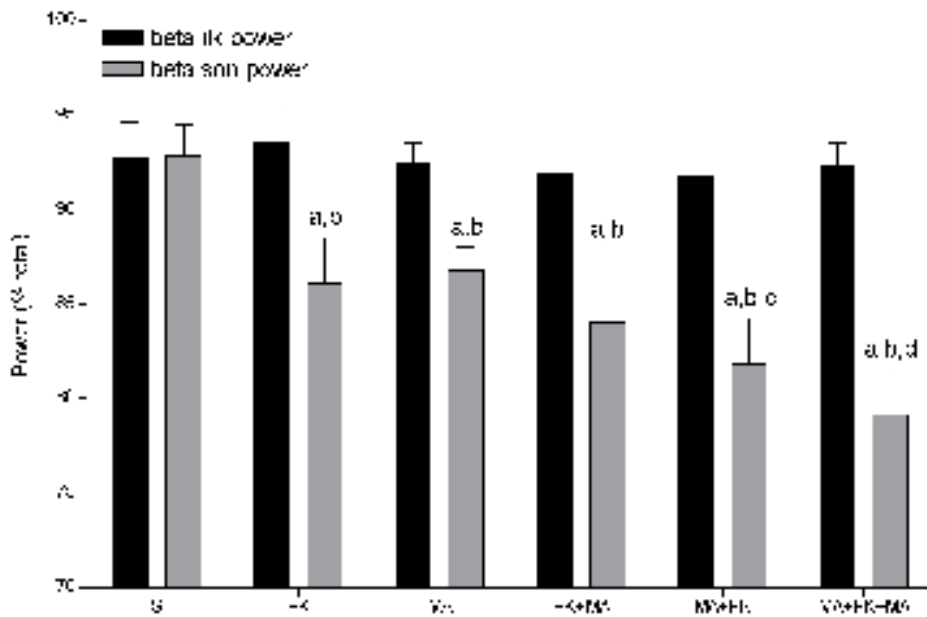
**Şekil 27.** MA+FK (manyetik alan artı febril konvulsiyon) grubu nöbet süreleri grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (7., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (2., 6., 7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>c</sup>p<0.05 (9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>d</sup>p<0.05 (7., 8., 9. ve 10. ölçümlere göre), <sup>e</sup>p<0.05 (10. ölçüme göre).



**Şekil 28.** MA+FK+MA (manyetik alan artı febril konvulsiyon artı manyetik alan) grubu nöbet süreleri grafiği. <sup>a</sup>p<0.05 (2. ve 3. ölçümlere göre), <sup>b</sup>p<0.05 (3. ölçüme göre).

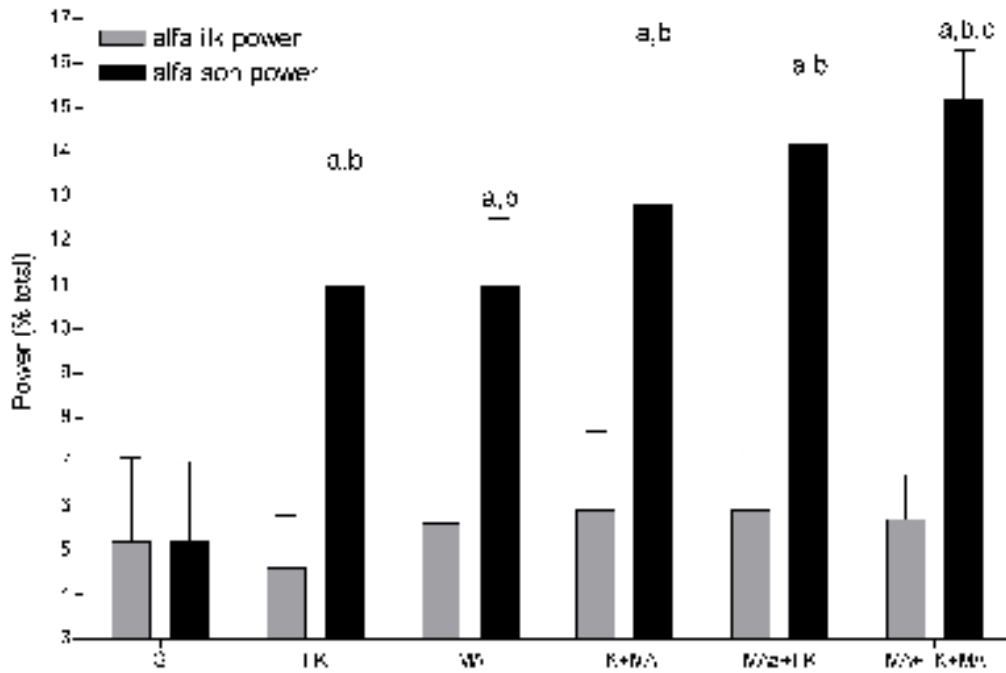
## 5.5. Elektroensefalografi Bulgularının Değerlendirmesi

Uygulama öncesi ve sonrası EEG kayıtlarında beta dalgası power oranları Şekil 29'da gösterilmiştir. Gruplara ait ilk EEG kayıtlarında, beta dalgalarının ilk power değerleri arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Gruplara ait beta son power değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup içi değerlendirmede FK, MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının beta son power değerleri ilk değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Sham grubunun beta ilk power değeri ile son değeri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplararası karşılaştırmada ise FK, MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının beta son power değerleri sham grubunun son değerine göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). MA+FK grubunun beta son power değeri MA grubunun son değerine göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun beta son power değeri S, FK, MA ve FK+MA gruplarının son değerine göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ).



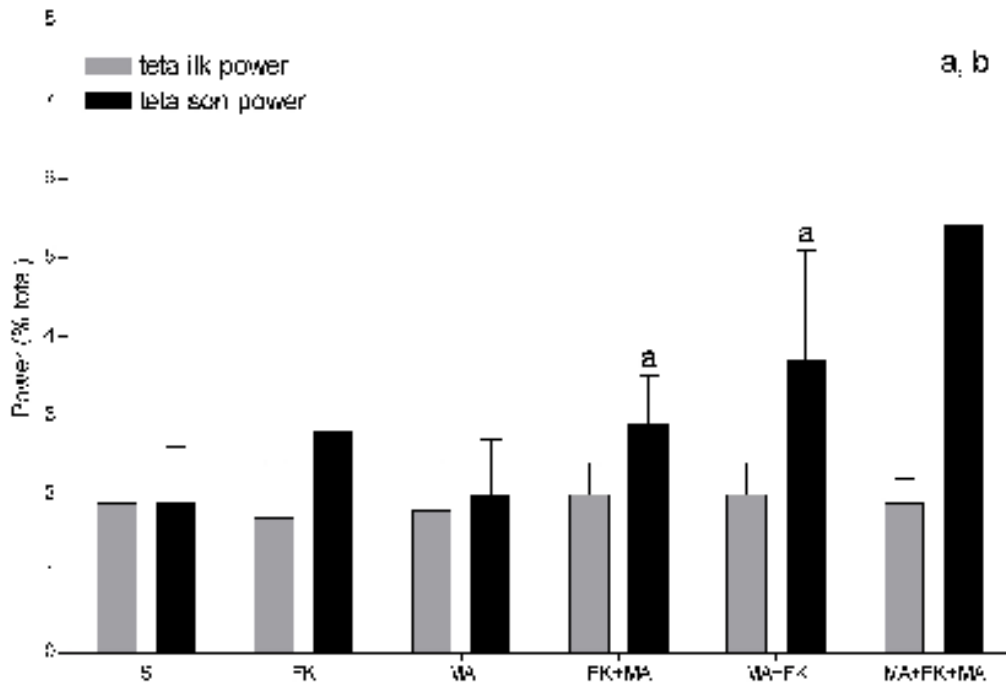
**Şekil 29.** Grupların EEG kayıtlarında beta dalgalarının power oranlarının değerlendirilmesi. <sup>a</sup> $p<0.05$  (grup içi bazal power değerine göre), <sup>b</sup> $p<0.05$  (sham grubu son power değerine göre), <sup>c</sup> $p<0.05$  (grup MA son power değerine göre), <sup>d</sup> $p<0.05$  (grup S, FK, MA ve FK+MA son power değerine göre)

Tüm grupların uygulama öncesi ve sonrası EEG kayıtlarında alfa dalgası power değerleri (% total) gösterilmiştir (Şekil 30). Gruplara ait ilk EEG kayıtlarında, alfa ilk power değerleri arasında farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplara ait alfa son power değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup içi değerlendirmede FK, MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının alfa son power değerleri ilk değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Sham grubunun alfa ilk power değeri ile son değeri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplararası karşılaştırmada ise FK, MA, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının alfa son power değerleri sham grubunun son power değerine göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun alfa son power değerleri S, FK ve MA gruplarının son power değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).



**Şekil 30.** Grupların EEG kayıtlarında alfa dalgalarının power oranlarının değerlendirilmesi. <sup>a</sup> $p<0.05$  (grup içi bazal power değerine göre), <sup>b</sup> $p<0.05$  (sham grubu son power değerine göre), <sup>c</sup> $p<0.05$  (grup S, FK ve MA son power değerine göre)

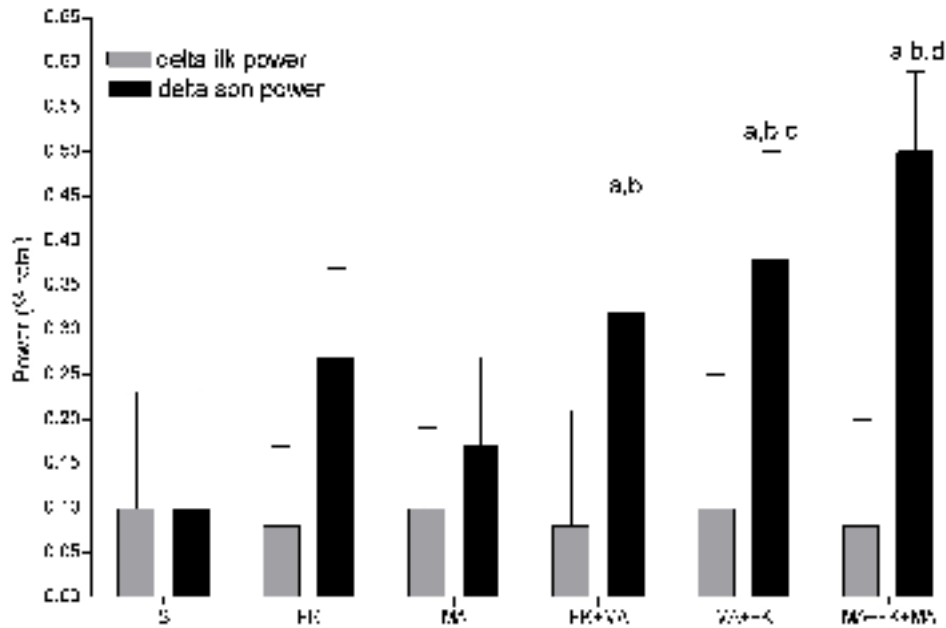
Şekil 31.'de tüm grupların uygulama öncesi ve sonrası EEG kayıtlarında teta dalgası power oranları gösterilmiştir. Gruplara ait ilk EEG kayıtlarında, teta dalgalarının ilk power değerleri arasında farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplara ait teta son power değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup içi değerlendirmede FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının teta son power değerleri ilk değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Sham, FK ve MA gruplarının teta ilk power değeri ile son değeri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplararası karşılaştırmada ise MA+FK+MA grubunun teta son power değerleri S, FK, MA, FK+MA ve MA+FK gruplarının son değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).



**Şekil 31.** Grupların EEG kayıtlarında teta dalgalarının power oranlarının değerlendirilmesi. <sup>a</sup> $p<0.05$  (grup içi bazal power değerine göre), <sup>b</sup> $p<0.05$  (diğer grupların son power değerine göre), **S:** Sham, **FK:** Febril konvulsiyon, **MA:** Manyetik alan, **FK+MA:** Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan, **MA+FK:** Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon, **MA+FK+MA:** Manyetik alan artı Febril Konvulsiyon artı Manyetik alan



Tüm grupların uygulama öncesi ve sonrası EEG kayıtlarında delta dalgası power oranları gösterilmiştir (Şekil 32). Gruplara ait ilk EEG kayıtlarında, delta ilk power değerleri arasında farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Grupların delta son power değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup içi değerlendirmede FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının delta son power değerleri ilk değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Sham, FK ve MA gruplarının delta ilk power değeri ile son değeri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplararası karşılaştırmada ise FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA gruplarının delta son power değerleri, sham grubu delta son power değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). MA+FK grubunun delta son power değerleri MA grubunun son değerine göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). MA+FK+MA grubunun delta dalgalarının son power değerleri S, FK ve MA gruplarının son power değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).



**Şekil 32.** Grupların EEG kayıtlarında delta dalgalarının power oranlarının değerlendirmesi. <sup>a</sup> $p<0.05$  (grup içi bazal power değerine göre), <sup>b</sup> $p<0.05$  (sham grubu son power değerine göre), <sup>c</sup> $p<0.05$  (grup MA son power değerine göre), <sup>d</sup> $p<0.05$  (grup S, FK, MA son power değerine göre)

Çalışmamızda tüm gruplarda bazal EEG kayıtlarında genel olarak beta dalgası (% 92.5 ± 1.6) hakimiyeti bulunmaktadır. Beta dalgasından sonra alfa dalgası (% 5.5 ± 1.4) daha sonra da çok düşük oranlarda teta (% 1.9 ± 0.5) ve delta (% 0.1 ± 0.1) dalgaları gözlenmiştir. sham grubuna göre diğer tüm gruplarda beta dalgasının oranında azalma görülürken alfa, teta ve delta dalgalarında ise artma izlenmiştir. Bu değişiklik FK ve MA uygulamalarının birlikte yapıldığı gruplarda daha belirgin olduğu görülmüştür.

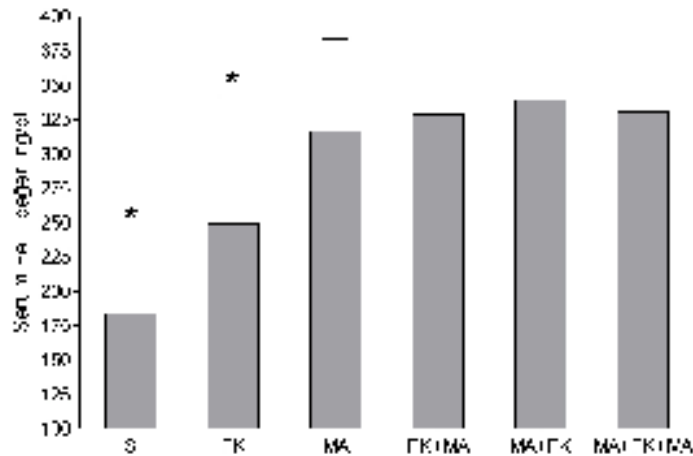
## 5.6. Biyokimyasal Bulguların Değerlendirmesi

IHK çalışması yapılacak sıçanlardan deneyin son günü ikişer ml. kan numunesi alınarak biyokimyasal analizleri (klor, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum ve demir) için çalışılmış ve sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplara ait  $Cl^-$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $P^-$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  değerleri karşılaştırıldığında, farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Gruplara ait  $Fe^{++}$  değerleri karşılaştırıldığında, farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Gruplara ait serum  $Fe^{++}$  değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında MA, FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA gruplarının  $Fe^{++}$  değerleri sham ve FK grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 33).

**Tablo 3.** Biyokimyasal değerler.

	S	FK	MA	FK+MA	MA+FK	MA+FK+MA	
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	
$Cl^-$	103.0±1.5	105.2±2.6	105.5±3.0	105.3±2.7	105.5±2.7	107.7±2.3	p=0.14
$Na^+$	139.3±3.3	136±2.6	140.3±2.2	139.7±2.8	139.3±2.8	137.2±3.7	p=0.15
$K^+$	8.3±1.0	10.6±2.1	8.8±0.9	11.4±3.3	9.2±0.6	9.1±0.4	p=0.25
$P^-$	13.4±1.0	13.1±1.4	12.0±2.4	11.9±2.9	11.9±0.8	12.9±1.1	p=0.24
$Ca^{++}$	10.5±0.5	10.2±1.1	9.9±0.4	10.4±0.5	10.7±0.7	10.5±0.5	p=0.22
$Mg^{++}$	2.9±0.2	3.1±0.5	3.1±0.2	3.5±0.3	2.9±0.2	3.1±0.4	p=0.06
$Fe^{++}$	183.3±58.8*	249.2±93.3*	316.7±66.8	328.2±62.5	338.8±53.9	330.5±48.7	p=0.01

\* $p<0.05$  MA, FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA gruplarının  $Fe^{++}$  değerlerine göre.



**Şekil 33.** Grupların serum Fe<sup>++</sup> değerleri. \*p<0.05 (MA, FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA gruplarına göre.),

## 5.7. Işık Mikroskobu ve İmmunhistokimyasal değerlendirme

Çalışmadaki olgulara ait beyin, beyincik örneklerine, frontalden oksipitale doğru dört ardışık bloklama uygulandı. Histopatolojik veriler açısından örnekler değerlendirildi. Serebellar ve hipokampal bölgedeki değişiklikler karşılaştırıldı. Hipokampal bölgedeki değişiklikler belirgin olması nedeniyle histopatolojik değişiklikler bu alanda skor olarak belirtildi.

### 5.7.1. Işık Mikroskobu değerlendirilmesi

Öncelikle hematoksilin-eozin (H&E) boyanması ile FK ve MA uygulamasının hipokampal bölgede yangı, nekroz ve kırmızı nöron üzerine etkilerini değerlendirildi.

Yangı yönünden değerlendirme ise hipereminin olup (1) olmamasına (0) göre yapıldı (Tablo 4). Yangı değerlendirilmesinde; S, FK ve MA gruplarında yangıya rastlanmadı. FK+MA ve MA+FK+MA gruplarında % 33.3 oranında, MA+FK gruplarında ise % 50.0 oranında yangı izlendi (Tablo 5).

**Tablo 4.** Yangı değerlendirilmesi.

Hiperemi	S		FK		MA		FK+MA		MA+FK		MA+FK+MA	
	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
Yok (0)	100.0	6	100.0	6	100.0	6	66.7	4	50.0	3	66.7	4
Var (1)	0.0	0	0.0	0	0.0	0	33.3	2	50.0	3	33.3	2
TOPLAM	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6

Nekroz yönünden değerlendirilirken nekroz olup (1), olmadığı (0) gözönüne alındı (Tablo 5). Nekroz değerlendirilmesinde; S, FK ve MA gruplarında nekroz tesbit edilemedi, fakat MA ve FK birlikte uygulanan gruplarda (FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA) ise nekroz saptandı. FK+MA ve MA+FK gruplarında % 66.7 oranında MA+FK+MA grubunda ise % 50.0 oranında nekroz görüldü (Tablo 6) (Şekil 34, şekil 35).

**Tablo 5.** Nekroz değerlendirilmesi.

Nekroz	S		FK		MA		FK+MA		MA+FK		MA+FK+MA	
	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
Yok (0)	100.0	6	100.0	6	100.0	6	33.3	2	33.3	2	50.0	3
Var (1)	0.0	0	0.0	0	0.0	0	66.7	4	66.7	4	50.0	3
TOPLAM	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6

Kırmızı nöron değerlendirmesi (x40'lık büyütme alanında) Tablo 6.'de görülmektedir (113). Kırmızı nöron değerlendirmesinde sham grubunda 5 tanesinde (% 83.3) negatif skor, 1 tanesinde (% 17.7) ise 1 pozitif (+) skor, FK grubunda 5 tanesinde (% 83.3) 1 pozitif (+) skor, 1 tanesinde (% 17.7) ise 2 pozitif (++) skor, MA grubunda 4 tanesinde (% 66.7) 1 pozitif (+) skor, 2 tanesinde (% 33.3) ise 2 pozitif (++) skor, FK+MA grubunda 1 tanesinde (% 17.7) ise 1 pozitif (+) skor, 3 tanesinde (% 50.0) 2 pozitif (++) skor, 2 tanesinde (% 33.3) ise 3 pozitif (+++) skor, MA+FK grubunda 1 tanesinde (% 17.7) ise 1 pozitif (+) skor, 2 tanesinde (% 33.3)

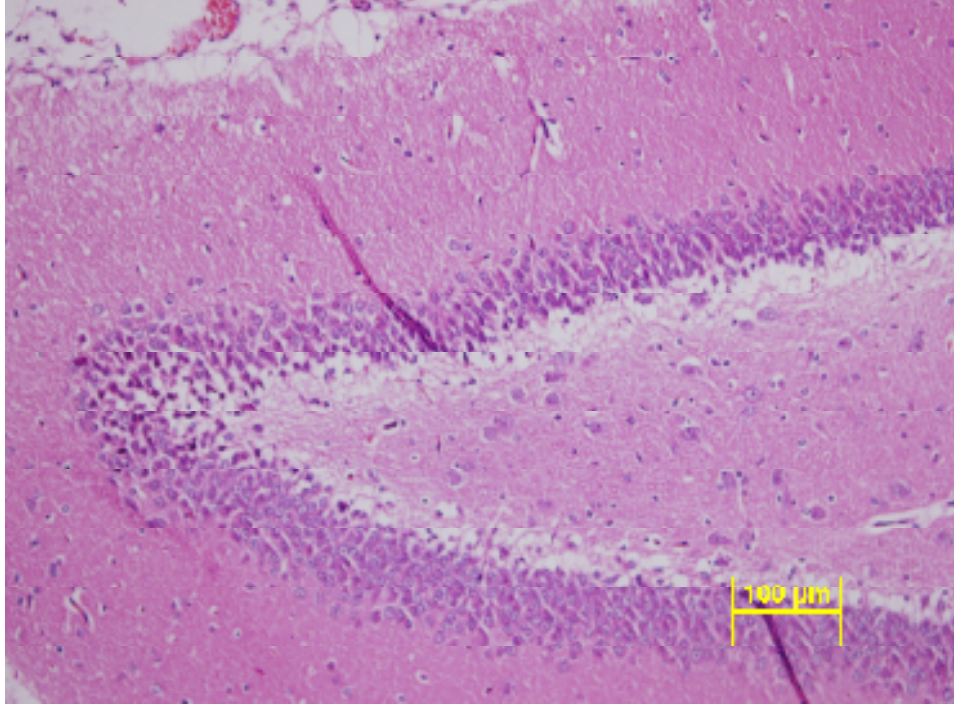
ise 2 pozitif (++) skor, 3 tanesinde (% 50.0) ise 3 pozitif (+++) skor, MA+FK+MA grubunda ise 1 tanesinde (% 17.7) 2 pozitif (++) skor, 5 tanesinde (% 83.3) ise 3 pozitif (+++) skor gözlenmiştir (Tablo 6) (şekil 34, şekil 35).

Bu değerlendirmelere göre FK ve MA uygulaması yalnız başına kırmızı nöron açısından sham grubuna göre ağırlıklı olarak hafif oranda (1 pozitif) etkilerken FK ve MA uygulamasının birlikte yapıldığı gruplarda (FK+MA ve MA+FK) ise orta şiddette (2 pozitif) etkilenme, MA+FK+MA grubunda ise ağırlıklı olarak şiddetli bir etkilenme (3 pozitif) gözlenmiştir (şekil 34, şekil 35).

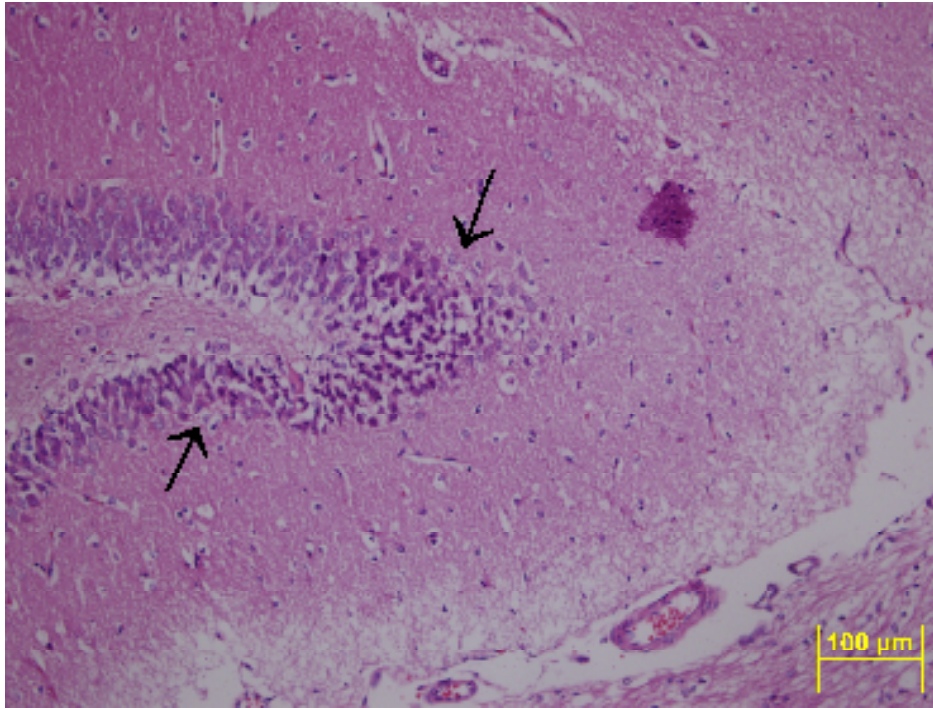
**Tablo 6.** Kırmızı Nöron değerlendirilmesi.

Kırmızı nöron	S		FK		MA		FK+MA		MA+FK		MA+FK+MA	
	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
<b>Negatif</b>	83.3	5	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
+	17.7	1	83.3	5	66.7	4	16.7	1	16.7	1	0.0	0
++	0.0	0	17.7	1	33.3	2	50.0	3	33.3	2	17.7	1
+++	0.0	0	0.0	0	0.0	0	33.3	2	50.0	3	83.3	5
<b>TOPLAM</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>

0-10 adet kırmızı nöron bulunması 1 pozitif (+), 10-20 adet kırmızı nöron bulunması bulunması 2 pozitif (++) , 20 nin üzerinde kırmızı nöron bulunması 3 pozitif (+++) olarak değerlendirildi.



**Şekil 34.** Nekroz ve yangının olmadığı, orta şiddette kırmızı nöron (H&E, X20).



**Şekil 35.** Nekroz var ve kırmızı nöron 3 pozitif (+++) boyanma (→) (H&E, X20).

### 5.7.2. İmmunhistokimya değerlendirilmesi

Çalışmanın sonunda FK ve/veya MA uygulaması ile, beyin dokularında özellikle de hipokampal nöronlarda zedelenme bulunup bulunmadığını incelemek için VEGF ve HIF-1 $\alpha$  antikoru kullanarak immunhistokimyasal değerlendirme yapıldı.

Boyanma yoğunluğu, hipokampal nöronların küçük büyütmedeki (x40) sitoplazmik boyanma yoğunluğuna göre: boyama küçük büyütmede görünmüyorsa, zayıf=1 pozitif (+); küçük büyütmede görülebilen fakat stoplazma membranını tamamen içermeyen şekilde ise, orta=2 pozitif (++); stoplazma membranını tamamen içeriyor ise kuvvetli=3 pozitif (+++) kabul edildi.

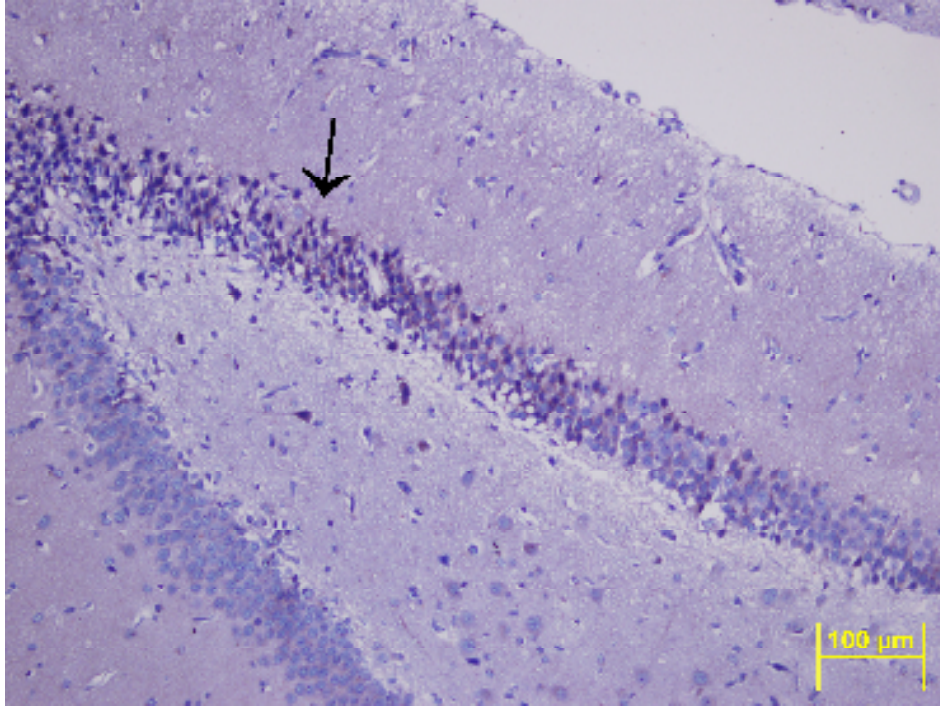
Boyanan hücrelerin oranı ise sitoplazmik boyanmanın kuvvetli pozitif olduğu alandan başlayarak x40 büyütme ile en az 3-5 komşu alandaki 100 hücrenin değerlendirilmesinde pozitif boyanan hücrelerin toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı. Boyanma % 0 ise skor 0, % 0-25 arası ise 1 pozitif (+), % 25-50 arası ise 2 pozitif (++) , %>50 ise 3 pozitif (+++) kabul edildi (Tablo 7) (113, 114).

**Tablo 7.** VEGF ve HIF-1 $\alpha$  ekspresyon skorlarının değerlendirilmesi (113)

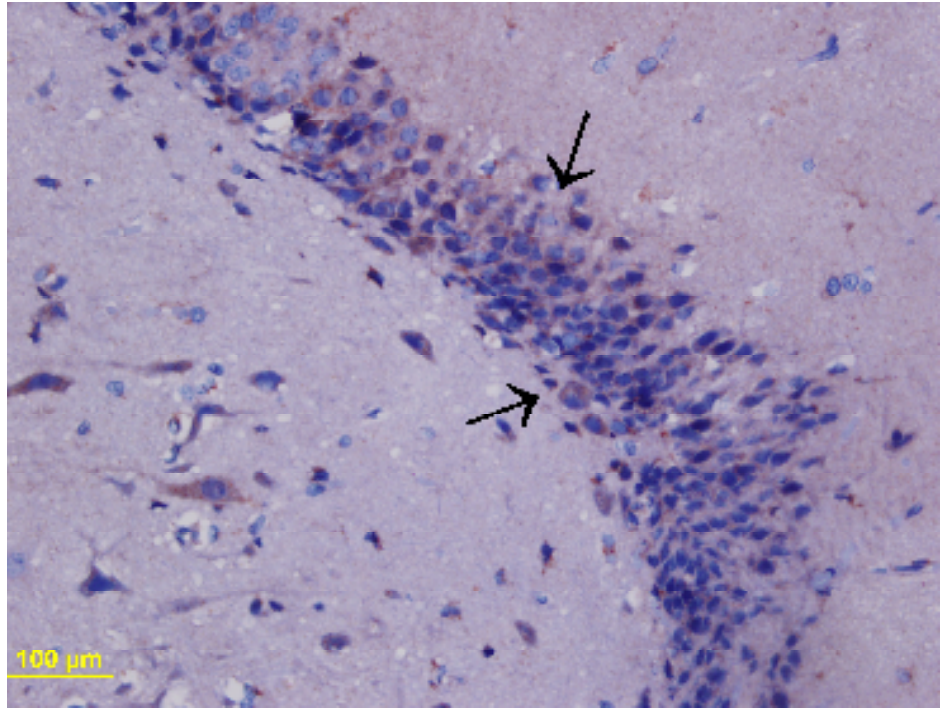
	<b>Parametre</b>	<b>Skor</b>
<b>Boyanma şiddeti (a)</b>	Negatif	0
	Zayıf	1
	Orta	2
	Kuvvetli	3
<b>Pozitif boyanan hücrelerin oranı (b)</b>	% 0	0
	% 1-25	1
	% 25-50	2
	% >50	3
<b>Toplam skor (a+b)</b>	Negatif	0
	Zayıf pozitif veya 1	1–2 (Şekil 36)
	Orta şiddette pozitif veya 2	3–4
	Kuvvetli pozitif veya 3	5–6 (Şekil 37)







Şekil 36. Zayıf pozitif veya 1 boyanma (→) (VEGF, X20).



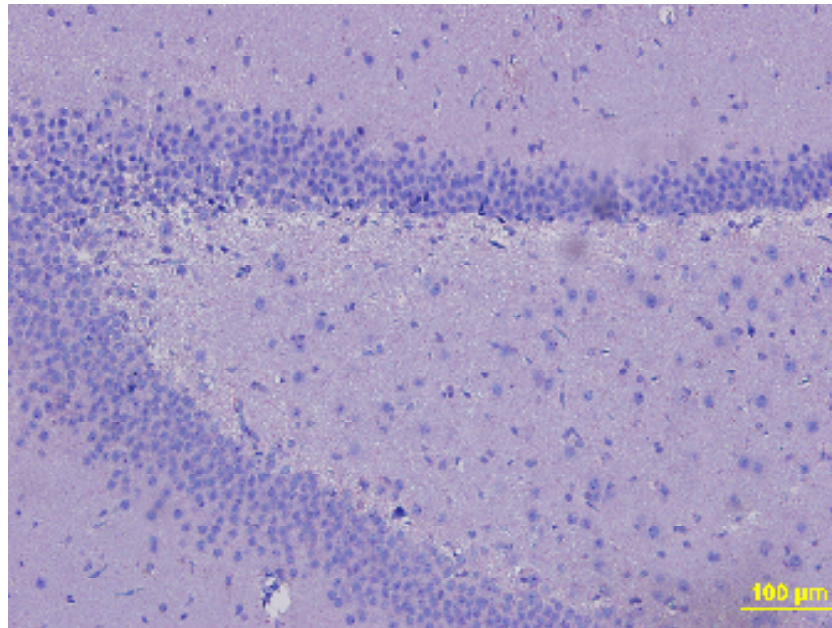
Şekil 37. Kuvvetli pozitif veya 3 boyanma (→) (VEGF, X40).

### 5.7.2.2. HIF-1 $\alpha$ Ekspresyonu

Hipokampus hücrelerinde nükleer boyanma esas alındı. Buna göre; HIF-1 $\alpha$  antikoru ile sham, FK ve MA gruplarında 5 tanesinde (% 83.3) negatif boyanma 1 tanesinde ise (% 17.7) zayıf pozitif boyanma elde edildi. FK+MA grubunun 3 tanesinde (% 50.0) negatif, 2 tanesinde (% 33.3) zayıf pozitif boyanma, 1 tanesinde ise (% 16.7) orta şiddette pozitif boyanma elde edildi. MA+FK grubunun ise 4 tanesinde (% 66.6) negatif boyanma izlenirken, 2 tanesinde (% 33.3) zayıf pozitif boyanma elde edildi. MA+FK+MA grubunun 5 tanesinde (% 83.3) negatif boyanma 1 tanesinde ise (% 17.7) zayıf pozitif boyanma elde edildi. (Tablo 9) (Şekil 38).

**Tablo 9.** HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunun hipokampal lezyonlarla ilişkisi

HIF-1 $\alpha$ Toplam skor	S		FK		MA		FK+MA		MA+FK		MA+FK+MA	
	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
0	83.3	5	83.3	5	83.3	5	50.0	3	66.7	4	83.3	5
1	17.7	1	17.7	1	17.7	1	33.3	2	33.3	2	17.7	1
2	0	0	0	0	0	0	16.7	1	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOPLAM</b>	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6



**Şekil 38.** Zayıf pozitif veya 1 boyanma (HIF-1 $\alpha$ , X20).

## 6. TARTIŞMA

Elde edilen bulgular, literatür eşliğinde daha düzenli olarak değerlendirilebilmesi için, aşağıda gruplanarak tartışılmıştır.

### *Ağırlıklar*

Sıçanlar henüz 21 günlükken başlanan uygulamalar 41. güne gelindiğinde sonlandırılmıştır. Gruplara ait deney sonu ağırlıklarında artış gözlenmesiyle birlikte MA+FK+MA grubundaki son ağırlıklar en yüksekti. Palmer ve ark. (115) çalışmamızla benzer metodu kullanarak yürüttükleri araştırmada 21 günlük sıçanların ilk ağırlıklarını ortalama olarak benzer kaydetmişlerdir ve deney sonunda da yine yaptığımız çalışmanın son ağırlık değerleri ile benzer ölçüm bildirmişlerdir. Bu bulguların değerlendirilmesi sonucunda aynı ortamda beslenen ve bulundurulan sıçanların deney öncesi ağırlıklarının benzer olması beklenen sonuçtur. Sandrey ve ark. (116) sıçanlara 60 Hz. frekansında ve 0.1 mT şiddetinde günde 4 saat ve 21 gün süresince sinüzoidal MA uygulamışlardır. Çalışmalarında 4-6 aylık ve 12 aylık sıçanlar kullanmışlardır. MA uygulamasının ilk günlerinde rutin uygulamaların değişmesine bağlı olarak gelişen stresin etkisiyle başlangıçta kilo kaybının gözlendiğini, fakat çalışmanın sonuna doğru kilo alımının görüldüğünü bildirmişlerdir. MA'nın kilo alımı üzerindeki etkilerinin uygulanma süresi ve şiddetine bağlı olduğu, ayrıca sıçanların yaşına ve cinsiyetine göre farklı sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir (116). Al-Akhras ve ark. (117) da uzun süreli 18 hafta boyunca 50 Hz. manyetik alan uyguladıkları çalışmalarında sıçanlarda kilo artışı görülmesine rağmen bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak MA uygulamasının kilo artışı üzerine farklı etkileri olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da MA+FK+MA grubu dışında diğer grupların son ağırlıkları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. MA+FK+MA grubunda daha fazla kilo artışı olması MA maruziyetinin diğer gruplara göre daha uzun süreli olmasından kaynaklanabilir.

### ***Rektal Isı***

Ateşin şiddeti febril konvulsiyonda tartışmalıdır. Hastaların % 75'inde konvulsiyon sırasında rektal ateş 39 °C üzerinde iken % 25'inde 40.2 °C'den daha yüksek saptanmıştır (27). Nöbeti tetikleyen faktörün, ateşin yükselme hızından daha çok, vücut ısısının eriştiği en yüksek düzey olduğu gösterilmiştir (25).

Çalışmamızda konvulsiyon geçirmeyen gruplarda (S ve MA) vücut sıcaklıklarında değişiklik gözlenmedi. Konvulsiyon geçiren gruplarda (FK, FK+MA, MA+FK ve MA+FK+MA) hipertermi uygulama sonrası vücut sıcaklıklarında artış tespit edildi. Konvulsiyonlu gruplarda uygulama öncesi ortalama vücut sıcaklığı  $36.9 \pm 0.3$  °C iken uygulama sonrası  $43.8 \pm 0.4$  °C olarak bulundu. Güleç ve Noyan (103) FK'da, rektal ısı değerini hipertermi uygulamadan önce  $37.4 \pm 0.1$  °C, nöbet başlangıcında ise  $42.6 \pm 0.2$  °C olarak bulmuşlardır. Ateş ve ark. (104) da yine hipertermi maruziyeti öncesinde  $37.4 \pm 0.2$  °C, deneysel febril nöbet başlangıcında ise  $42.9 \pm 0.6$  °C olarak tespit etmişlerdir. Bulgularımız önceki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Nöbet başlangıcında sıçanlar sıcak sudan çıkartılıp rektal ısıları ölçülürken sıcaklıkta hızlı bir düşüş gözlenmektedir. Bu yüzden uygulamanın hızla yapılması önemlidir. Dolayısıyla ateşin, nöbetin ortaya çıkmasında çok önemli etkiye sahip olduğu gözlenmektedir. FK geçirenlerin beyin omurilik sıvısında prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) düzeyinin arttığı bildirilerek ateş ile FK arasında PGE<sub>2</sub>'nin rolü olabileceği öne sürülmektedir (29). Ayrıca hiperterminin, oldukça eksitator etkili olan glutamatın ekstrasellüler miktarının artışına ve böylece nöbet başlangıcına etkili olduğu da bildirilmiştir (118).

### ***Febril Konvulsiyon, Manyetik Alan ve Kan Basıncının KBB Üzerine Etkisi***

Febril Konvulsiyonların KBB üzerine etkisi ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Araştırmalar febril konvulsiyonların KBB permeabilitesini bozduğu yönündedir. Febril Konvulsiyonların bariyeri bozucu etkisinin bir sonucu olarak, normalde beyine geçemeyen maddelerin beyine geçebildiği tespit edilmiştir (6). Konvulsiyon sırasında akut kan basıncı yükselişinin ve yüksek seviyelerde kalış

süresinin etkili olduğu bildirilmiştir (80). Konvulsiyonda serbest radikallerin ve litik enzimlerin artışı gösterilmiştir (80). Hipertermi, intrakranial hipertansiyon, serebral iskemi gibi patolojik koşullar, nöronal hasara ve KBB permeabilitesinde artışa neden olurlar. Bu etkilerini, artan hücre içi  $Ca^{++}$  un litik enzimleri aktive etmesine bağlı olarak serbest radikallerin oluşmasıyla gerçekleştirdiğini ileri süren çok sayıda araştırma vardır (119). Siemes ve ark. (120) nöbet süresi 20-30 dk. olan FK'lu çocuklarda, kan-BOS bariyer permeabilitesinde artış olduğunu göstermişlerdir.

Manyetik alan ve KBB arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalarda bir ilişki bulunamazken (86) bazılarında ise MA'nın KBB'ni bozucu etkisi olduğu tespit edilmiştir (11, 12). Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda cep telefonu kullanımı ile KBB'nin bozulması arasında ilişki olabileceği söylenmektedir (11, 86). Masanori ve ark. (86) 4 ve 10 haftalık sıçanlarda 1439 MHz'lik manyetik alanın KBB geçirgenliğini etkilemediğini tespit etmişlerdir. Öztaş ve ark. (12) 5.0 mT şiddetinde, 50 Hz frekanslı manyetik alan uygulamasını ardışık 21 gün boyunca 8 saat süresince her gün uyguladıkları çalışmalarında KBB'ne bakmışlardır. MA'nın normal sıçanlarda KBB permeabilitesinde etkisiz olduğunu ama diabetik sıçanlarda permeabiliteyi artırdığını bildirmişlerdir (12). 1970'lerin başında Sutton ve ark. (121) MA maruziyetinin sıçanların KBB'ni değiştirebileceğini bildirmişlerdir. Bu değişimin sebebi, 2.45 GHz lik sinyallerin ürettiği hipertermi olarak belirlenmiştir. D'Andrea ve ark. (122) da KBB çalışmalarının bir serisinde, MA'nın ağırlıklı olarak KBB geçirgenliğini artırma yönünde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kan basıncının artmasının etkisiyle, KBB endotel hücrelerinin spesifik bir belirleyicisi olan glut-1 ile ilişkili değişikliklerin ve tight-junctiondaki yapısal değişikliklerin KBB geçirgenliğini artırdığı gösterilmiştir (123).

Çalışmamızdaki KBB bulgularına göre; gerek MA gerekse FK uygulamasının, KBB ekstrasvazasyonunu artırıcı yönde etkilediği gözlenmiştir. MA ve FK birlikte uygulandığında ise KBB ekstrasvazasyonu en yüksek değere ulaşmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, konvulsiyonların (6, 19, 80) ve MA uygulamasının (11, 12, 86) KBB'ni artırdığını bildiren birçok çalışmanın sonucu ile uyumluluk göstermektedir. Joanna ve ark. (19) uyguladığımız FK metodunu kullanarak KBB'nin yapısal komponentlerini elektron mikroskopik yöntemle incelemişler ve

önemli değişiklikler tespit etmişlerdir.

Ayrıca çalışmamızda MA uygulamasının FK öncesinde veya sonrasında olmasının KBB yönünden bir farklılığa neden olmadığı gözlenmiştir. Fakat sıçanlar üzerine hem kriz öncesi hem kriz sonrası MA uygulandığında KBB aşırı şekilde yıkılmıştır. Bu etkinin MA uygulama süresinin daha uzun olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde benzeri bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Serebellumun geçirgenlik bakımından diğer bölgelerden daha hassas olduğu belirtilmiştir. Vasović ve ark. (124) aspirin konsantrasyonunun serebellumda, sağ ve sol serebral hemisferlerden daha fazla bulunduğunu bildirmiştir. Yine bakır alımı hipokampusu göre serebellumda daha fazla oranda tespit edilmiştir (125). Bu tür araştırmalar, serebellum KBB'inin yapısal ve fonksiyonel olarak farklı olduğunu düşündürmektedir. Manyetik alan uygulayarak yaptığımız çalışmamızda da KBB açısından en fazla etkilenen beyin bölgesinin serebellum olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda gerek MA gerekse FK uygulamasının, ortalama arteriyel kan basıncını (MABP) artırıcı yönde etkilediği görülmüştür. MA ve FK birlikte uygulandığında ise MABP en yüksek değere ulaşmıştır. Dolayısıyla KBB ekstrasayonu ile MABP değerleri arasında büyük bir benzerlik bulunmaktadır. Bu sonuçlar kan basıncının direk olarak KBB'ni etkilediğini gösteren çalışmaları doğrulamaktadır. İlbay ve ark. (126) da sıcak su modeli ile vücut ısısını ve ortalama arter basıncını yükselttikleri çalışmalarında nöbet geçiren ve geçirmeyen grupları karşılaştırmışlar, sonuç olarak yüksek kan basıncı ile hiperterminin KBB geçirgenliğini artırdığını bildirmişlerdir. Konvulsiyonlar sırasında kan basıncının arttığı ve bunun da bariyer geçirgenliğinin bozulmasının sebebi olduğu belirtilmiştir (6). Araştırmamızın bulguları bahsedilen araştırmaların sonucu ile uyumludur.

### ***Nöbet Latans ve Süreleri***

Çalışmamızda, febril konvulsiyon geçiren sıçanların ilk nöbet latans değerleri son nöbete doğru azalmakta ve sıçanlar nöbete daha kolay girmektedir. Dolayısıyla

tekrarlayan hipertermik uygulamalar sıçanların nöbete girişini kolaylaştırmaktadır. FK ile MA beraber uygulandığında yine son nöbet latansları ilk latanslardan daha düşüktü. Yani 20 günlük MA maruziyeti nöbet latansları üzerine ek bir etki oluşturmamıştır. Fakat MA uygulaması 12. gün (6. nöbet) latanslarında bariz bir artışa neden olurken sadece FK geçiren sıçanların 12. gün latansları bariz olarak azalmıştır. MA uygulanan üç grupta da 12. gün görülen nöbet latans uzamaları, MA'nın etkisinin bu günde maksimum değere ulaşmasına bağlanmıştır. Ayrıca MA'nın KBB üzerine bozucu etkisi çalışmamızda da gösterilmiştir. Bu bozucu etkinin özellikle 12. günden sonra olduğunu düşünmekteyiz. Bunu ispat edebilmek için günlere göre KBB çalışmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

FK grubunda genel olarak nöbet süresinin 10. nöbete doğru arttığı ve en uzun nöbet süresi 10. günde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sıçanlar deney sonuna doğru daha şiddetli (grade 5) nöbet geçirmişlerdir. Sonuç olarak tekrarlayan hipertermik nöbet uygulamaları, FK geçiren (MA uygulamaksızın) sıçanların nöbet sürelerini uzatmaktadır. MA uygulaması sıçanların febril konvulsiyon sürelerini bariz olarak azaltıcı yönde etki göstermiştir. MA'nın nöbet süresine etkisi latans üzerine olan etkisinden daha barizdir. MA uygulaması genellikle 10. güne (5. nöbet) kadar nöbet sürelerini giderek azaltmıştır. Beşinci nöbetten sonra nöbet süresi tekrar uzama eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Fakat MA uygulanan gruplarda ilk ve son nöbet süreleri benzerdir.

Hipertermik nöbet sürelerinin nöbet sayısı arttıkça uzadığını (105) veya değişmediğini (103) bildiren araştırmalar mevcuttur. Çalışmamızda FK grubunda elde ettiğimiz etki nöbet sayısı arttıkça nöbet süresinin uzadığını gösteren çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Palmer ve ark. (115) yaptığımız çalışmayla benzer yöntemi uygulamışlar ve FK geçiren grupta latansların azaldığını ve nöbet süresinin arttığını kaydetmişlerdir. Bu bulgular çalışmamız ile paralellik göstermektedir.

Ossencop ve Cain (127) sıçanlarda PTZ enjeksiyonu ile yaptıkları epilepsi modelinde 60 Hz MA'nın nöbet süresini azalttığını bildirmişlerdir. Keskil ve ark. (13) da benzer çalışmada 50 Hz manyetik alanın PTZ ile indüklenen epilepside etkisini fareler üzerinde yaptıkları çalışma ile incelemişlerdir. Çalışmalarında MA

uygulamasının latans ve nöbet sürelerini etkilemediğini bildirmişlerdir. Klauenberg ve ark. (128) nöbete giriş süresinin ksalmasını ve sonraki nöbetlere daha kolay girmelerini sıçanlarda sıcak su modelinin kindling benzeri etki oluşturduğunu ve kindling çalışmalarında kullanışlı ve non invaziv bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Manyetik alanın epilepside nöbet aktivitesini azaltıcı etkisi, endojen opioid sistemin inhibisyonu veya kalsiyum iyonlarının akışını bozarak biyolojik membranların geçirici özelliğini ve stabilitesini değiştirmesinden kaynaklanabilir (13). MA uygulamasının parsiyel epilepside de tedavi edici etkisinin olduğu bildirilmiştir (14).

Yaptığımız çalışmada MA uygulamasının ilk 10-12. güne kadar nöbet latansı ve süresi üzerine olumlu etkisi daha sonraki nöbetlerde kaybolmuştur. Bu durum, MA'nın özellikle bu günlerden sonra KBB ve beyin dokuları üzerine yıkıcı etkisinin ortaya çıkmasından kaynaklanabilir.

### ***Elektroensefalografi Bulgularının Değerlendirilmesi;***

Sıçanlarda febril konvulsiyon sırasında oluşan EEG bulgularının insanlarda elde edilen bulgulara benzer olduğu bildirilmiştir (129). Çocuklardan ve yavru sıçanlardan alınan EEG kayıtlarında konvulsiyon öncesinde yüksek voltajlı yavaş dalga, minör semptomlar ile birlikte geniş diken ve yavaş dalga, konvulsiyonlarla birlikte de hızlı ritmik patlamalar ortaya çıkmaktadır (129).

Carpentier ve ark. (130) nöbetle ilgili serebral lezyonların ve nöronal kayıpların güvenilir bir belirleyici olarak delta bandında artma olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada son gün nöbet sonrası kaydedilen EEG'de özellikle FK ve MA'nın birlikte uygulandığı gruplarda delta dalgası yüzde oranının artmış olması Carpentier ve ark.'nın (130) yürüttüğü çalışma ile uyumludur. Bu sonuçlar da bize bu gruplarda serebral hasarlanmanın olabileceğini düşündürmektedir. Sandra ve ark. (131) da kindling modeli ile oluşturdukları epilepsi



modelinde TNF- $\alpha$ 'nın EEG dalgaları üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmanın en önemli sonucu olarak tüm beyin bölgelerinde  $\alpha$  dalgası aktivitesinin artmış olduğunu, ayrıca hipokampus hariç diğer beyin bölgelerinde de teta dalga aktivitesinin yine artmış olduğunu bildirmişlerdir. Sandra ve ark. (131) kindling ile oluşturulan epilepsi modelinde,  $\alpha$  aktivitesinde artmanın nedeni olarak kortikal yapılarda epileptik deşarjların, talamus kaynaklı fasilitasyonları kolaylaştırması ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada Sandra ve ark. (131) ile benzer olarak alfa ve teta dalgalarının yüzde oranlarında artma tespit edildi.

Bazı araştırmacılar da nöbetlerde KBB bozulması ile EEG aktivitesinde yavaşlamanın ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (7). Morimoto ve ark. (129) sıçanlarda vücut ısısının hafif artışında genellikle pariyetal ve oksipital bölgelerden başlayan ve diğer bölgelere yayılan 4-5 Hz yüksek voltajlı teta dalgaları gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Morimoto ve ark. (129) ayrıca sıçanlarda oluşturulan hipertermik nöbetlerde, nöbet sonrası EEG'de bastırılmış ve yavaşlamış aktiviteler gözlemlenmiştir (129). Fukuda ve ark. da (2) sıçanlarda hipertermik nöbete girmeden önce düzensiz 5-8 Hz frekanslı teta dalgaları gözlemlenmiştir.

Yaptığımız çalışmada özellikle FK ve MA'nın beraber uygulandığı gruplarda alfa, delta ve teta oranlarında artış olması, bu gruplarda hem KBB'nin daha fazla bozulması hem de hipokampal zedelenme ile de uyumlu olduğunu göstermektedir.

### ***Elektrolitler***

Serum elektrolit bozuklukları da nöbet benzeri tablolar oluşturabildiği ve EEG kayıtlarında değişikliklere neden olabildiği için, epileptik nöbet bulgularıyla başvuran kişilerde serum elektrolitlerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin hiponatremide periyodik lateralize epileptiform deşarjlar görülebilir fakat yaygın nöbet aktiviteleri çok nadirdir (132). Yine hipokalsemi de delta aktiviteleri, keskin dalgalar ve dikenler, hiperkalsemi de paroksizmal teta, delta dalgaları ve yavaşlamaları görülebilir (132). Yeni doğanlarda ve erişkinlerde hipomagnezemi de özellikle tonik-klonik nöbetlere neden olabilir (132). Hipokalsemi de jeneralize

tonik-klonik, fokal motor, atipik absans ya da akinetik nöbetlere neden olabilir (132). Hiperkalsemi, hipokalsemiden daha yaygın görülen bir durum olmasına rağmen hipokalsemiye göre daha az oranda nöbetlere neden olur (132). Thoman ve ark. (133) basit ve tekrarlayan FK vakalarında sham grubuna göre daha düşük seviyede  $Na^{++}$  düzeyi bildirmişlerdir. Hiponatremi nöbetlere neden olabilirken hipernatremi ise daha fazla ihtimalle nöbet aktiviteleriyle sonuçlanır (132). Serum sodyum seviyesinin düşüklüğü FK için bir başka risk faktörü olarak bildirilmiştir (133). Seyhan ve ark. (58) 50 Hz frekanslı manyetik alan uygulayarak yaptıkları çalışmalarında plazma elektrolitleri, immun sistem ve epilepsi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Sham ve MA gruplarında bizimle uyumlu olarak  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Mg^{++}$  konsantrasyonlarında fark göstermemişler ancak  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Serum demir düzeylerinin düşüklüğünün konvulsiyon eşiğini azalttığı, ayrıca ateşin bu etkiyi daha da arttırarak nöbetin ortaya çıkmasına yol açtığı yönünde çalışmalar mevcuttur (34). Bu çalışmalarda  $Fe^{++}$  eksikliği konvulsiyon öncesi predispozan bir faktör olarak belirtilmiştir. Ateşle beraber  $Fe^{++}$  eksikliğinin nöbeti tetiklediği bildirilmiştir.

Çalışmamızda gruplara ait  $Cl^{-}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $P^{-}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  değerleri benzerlik gösterirken  $Fe^{++}$  değerleri yüksek olarak gözlenmiştir. Literatürde MA ve FK birlikte uygulamalarında serum  $Fe^{++}$  değerinin incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. FK'da manyetik alan uygulaması ile serum  $Fe^{++}$  değerinin yüksek olması, FK'a karşı koruyucu (kompanzasyon) bir mekanizma olarak düşünülmüştür.

### ***Işık Mikroskobu ve İmmunhistokimya (İHK) Bulgularının Değerlendirilmesi;***

Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde, FK'lı sıçanlara MA uygulandığında (grup FK+MA, MA+FK, MA+FK+MA) hipokampal nöronların hasarlanmış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca manyetik alan, FK öncesinde ve sonrasında uygulandığında beyin dokusundaki harabiyet en yüksek olmaktadır. Bu durumun, MA uygulanma süresinin daha uzun olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca çalışmada İHK ile hipokampal nöronlarda etkilenmenin yanında kan-beyin bariyeri etkilenmesinin VEGF ve HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu ile ilişkisini değerlendirildi. FK veya MA uygulaması VEGF ekspresyonunu artırmış, birlikte uygulandığında ise ekspresyonun daha da arttığı gözlenmiştir. FK ve/veya MA uygulamalarının VEGF ekspresyonu üzerindeki etkisi HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunda gözlenememiştir.

Uzamış febril konvulsiyonların hipokampusta nöronal hasara neden olduğu (15) farklı febril konvulsiyon modelleri kullanılarak gösterilmiştir. Sendrowski ve ark. (15) çalışmamızla benzer metot kullanarak febril konvulsiyon oluşturmuşlar ve yavru sıçanlarda hipokampal nöronlarda istenmeyen nörodejeneratif değişiklikler tespit etmişlerdir. Jiang ve ark. (105) da sıcak su ile oluşturulan uzamış febril konvulsiyonda hipokampal nöronal hasarlanma tesbit etmişlerdir. Ayrıca Salford ve ark. (11) da sıçanlarda yaptıkları çalışmada mobil telefonlardan kaynaklanan mikrodalgaların kan-beyin bariyerini etkilediğini ve beyinde de özellikle korteks, hipokampus ve bazal ganglionlarda önemli derecede hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. FK ve MA uygulanan gruplarda kırmızı nöranların belirgin alması nedeniyle, daha önce hipokampal hasarlanma ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumludur.

Beyin hasarlanması (travma ya da infarktüs) sırasında VEGF ekspresyonunun artmış olduğu belirlenmiştir (17). VEGF'nin, aynı zamanda epilepsi üzerine faydalı etkilerinin olduğu, VEGF'nin sıçan hipokampusunda (CA1 ve CA2 bölgeleri) nöronal hücre hasarına karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir (134). Sun ve ark. (135) da yaptıkları çalışmada fokal serebral iskemide, VEGF'nin, intraserebroventriküler olarak uygulanması nörojenezi ve anjiogenezi uyararak infarkt bölgesini küçültmüştür.

Lafuente ve ark. (17) da çalışmamızla benzer olarak tüm beyinden parafin bloklardan kesitler yaparak H&E boyama ve İHK çalışmaları yapmışlar ve bunun için de avidin-biotin yöntemi kullanarak VEGF antikorunda inkübe etmişler. Yaptıkları çalışmalarında VEGF ekspresyonunun uyarılması ile serebral mikronekroz ve KBB yıkılması arasında paralellik göstermişlerdir (17). Nordal ve ark. (16)

sıçanlarda immunhistokimya çalışması ile VEGF ve HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Özellikle radyasyon uygulamasıyla 16-20. haftalarda VEGF ve HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunun gözlemlenmişler. VEGF ve HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu ile birlikte aynı zamanda kan-beyin bariyerinde de yıkılma gözlemlenmiştir (16). Sebastian ve ark. (136) da göğüs kanseri örneklerinde yaptıkları çalışmada HIF-1 $\alpha$  ve VEGF-C arasında önemli korelasyon bulmuşlardır ve HIF-1 $\alpha$  ile yaptıkları immunhistokimya (İHK) incelemelerinde yüksek HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu ve nükleer boyanma göstermişlerdir. Aynı zamanda HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunun göğüs kanseriyle ilişkili lenfanjiogeneziste bir regülatör olarak muhtemel rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (136).

Çalışmada, FK ve MA birlikte uygulandığında hem KBB hem de İHK çalışmasında görülen patolojik bulgular artmaktadır. Dolayısıyla bu durumlarda nöronal hücre hasarlanmasının daha fazla olduğunu düşündürmektedir. VEGF ekspresyonunun kırmızı nöron ve nekroz alanlarının belirgin olarak saptanması nedeniyle, zedelenen alanlarda koruyucu yanıt olarak geliştiğini düşündürmektedir.

## 7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmanın başlıca sonuçları;

1. Sadece MA uygulaması, sıçanlar üzerinde KBB'ni bozucu yönde etki göstermiştir. FK uygulaması yalnız başına yapıldığında da yine KBB'ni bozucu yönde etkilemiştir. Ayrıca febril konvulsiyonlu sıçanlara manyetik alan uygulandığında kan-beyin bariyeri daha da bozulmuştur.
2. Febril konvulsiyonda, MA uygulaması sonucu KBB açısından serebellumun etkilenmesinin sağ ve sol serebral hemisferden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, yeni bir bulgu olup serebellumun KBB yönünden MA uygulamasına daha hassas olduğunu düşündürmektedir.
3. MA uygulamasının FK öncesinde veya sonrasında olmasının, KBB yönünden bir farklılığa neden olmadığını göstermiştir. Fakat febril konvulsiyonlu sıçanlar üzerine, hem nöbet öncesi hem de nöbet sonrası MA uygulandığında KBB daha fazla bozulmuştur. Manyetik alana daha uzun süreli maruziyetin febril konvulsiyonda KBB'ni daha fazla etkilediği görülmüştür.
4. Sadece MA uygulaması sıçanlar üzerinde ortalama arteriyel kan basıncını (MABP) artırıcı yönde etkilemiştir. FK uygulaması da yalnız başına yapıldığında MABP'ni artırmıştır. Ayrıca febril konvulsiyonlu sıçanlarda MA uygulaması MABP'ni daha da artırmıştır. Dolayısıyla KBB etkilenmesi ile MABP değerleri arasında paralellik bulunmaktadır.
5. Febril konvulsiyonlu sıçanlarda MA uygulamasının KBB'ni bozucu etkisinde, kan basıncının yükselmesinin etkili olduğu düşünülmektedir.
6. Tekrarlayan hipertermi uygulamaları, FK'lu sıçanların (MA uygulamaksızın) nöbet latanslarını son nöbete doğru azaltırken, nöbet sürelerini uzatmaktadır. Böylece sıçanlar daha kolay nöbete girmekte, fakat nöbetleri daha uzun süre devam etmektedir.
7. Febril konvulsiyonlu sıçanlarda, MA 10-12 gün uygulandığında nöbet latansını

artırmış ve daha sonra bu etki kaybolmuştur. İlk ve son gün latansları benzer olarak bulunmuştur. Literatürde bu etkiyi açıklayabilecek bir çalışmaya rastlanamamıştır. MA'nın kısa süreli ve farklı şiddetlerde uygulanmasıyla nöbet latansları üzerine etkilerinin incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

8. Manyetik alan uygulaması, sıçanların febril konvulsiyon sürelerini bariz olarak azaltıcı yönde etki göstermiştir. Literatürde bu etkiyi açıklayabilecek bir çalışmaya rastlanamamıştır.
9. MA'nın nöbet süresine etkisi, latans üzerine olan etkisinden daha belirgindir.
10. Febril konvulsiyonlu sıçanlarda, MA uygulaması normalde patolojik olarak gözlenen teta ve delta dalgalarının oranını artırmış ve normal uyanık halde yoğun olarak gözlenen beta dalgalarının oranını ise azaltmıştır. MA uygulamasının FK sıçanların beyin dalgalarını olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Bu etki, MA uzun süreli uygulandığında belirginleşmiştir.
11. MA uygulaması, hipokampal nöronlarda hasarlanmaya neden olmuştur. MA'nın uzun süreli uygulanmasında en fazla hasarlanma olduğu görülmüştür.
12. Hipokampal nöronlarda hasarlanmanın nedeni, KBB bozulması olabilir.

Sonuç olarak, febril konvulsiyonlu sıçanlarda MA uygulaması, süreyle orantılı olarak KBB'ni bozmuştur ve bu etki en fazla serebellumda gözlenmiştir. MA uygulaması FK'lu sıçanların beyin dalgalarını olumsuz yönde etkilemiştir. MA uygulaması, KBB'ni bozarak hipokampal nöronlarda hasarlanmaya neden olmasına rağmen febril konvulsiyon nöbet süresini kısaltmıştır. Manyetik alanın nöbet sürelerindeki düzeltici etkiyi KBB üzerinden mi yaptığı ileriki çalışmalarla aydınlatılmalıdır. MA'nın nöbet süresine ve KBB'ne etkilerini değişik doz ve sürelerde uygulayarak tekrar incelemeyi düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

1. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. *Aust Fam Physician*. 2005;34(12):1021-5.
2. Fukuda M, Suzuki Y, Ishizaki Y, Kira R, Kikuchi C, Watanabe S, Hino H, Morimoto T, Hara T, Ishii E. Interleukin-1b enhances susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Seizure* 2008;10:1-4.
3. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007;334(7588):307-11.
4. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BGR, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003;126:2551-7.
5. Dube C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006;129:911-22.
6. Oztaş B, Kaya M. The effect of acute hypertension on blood-brain barrier permeability to albumin during experimentally induced epileptic seizures. *Pharmacol Res*. 1991;23(1):41-6.
7. Pavlovsky L, Seiffert E, Heinemann U et al. Persistent BBB disruption may underlie alpha interferon-induced seizures. *J Neurol* 2005;252:42-46.
8. Oby E and Janigro D. The Blood–Brain Barrier and Epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(11):1761-1774.
9. Hossmann KA, Hermann DM. Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system. *Bioelectromagnetics* 2003;24:49-62.
10. Huber R. et al. Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG. *J. Sleep Res*. 2002;11: 289-295.
11. Salford LG, Brun AE, Eberhardt JL, Malmgren L, Persson BR. Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environ Health Perspect* 2003;111:881-883.

12. Öztaş B, Kalkan T and Tuncel H. Influence of 50 Hz Frequency Sinusoidal Magnetic Field on the Blood-Brain Barrier Permeability of Diabetic Rats. *Bioelektromagnetics*, 2004;25:400-402.
13. Keskil IS. et al. No effect of 50 Hz magnetic field observed in a pilot study on pentylenetetrazol-induced seizures and mortality in mice: *Epilepsy Research* 2001;44:27-32.
14. Anninos PA, Tsagas N, Sandyk R, Derpapas K. Magnetic stimulation in the treatment of partial seizures. *Int J Neurosci* 1991;60:141-171.
15. Sendrowski K, Sobaniec W, Sobaniec-Łotowska ME, Artemowicz B. Topiramate as a neuroprotectant in the experimental model of febrile seizures. *Advances in Medical Sciences*. 2007;52:161-165.
16. Nordal AR, Nagy A, Pintilie M, and Wong CS. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 Target Genes in Central Nervous System Radiation Injury: A Role for Vascular Endothelial Growth Factor. *Clinical Cancer Research* 2004;10:3342-3353.
17. Lafuente JV, Bulnes S, Mitre B, and Reise HH. Role of VEGF in an experimental model of cortical micronecrosis. *Amino Acids* 2002;23:241-245.
18. McCaughran JA Jr., and Schechter N. Experimental Febrile Convulsions: Long-Term Effects of Hyperthermia-Induced Convulsions in the Developing Rat. *Epilepsia*. 1982;23:173-183.
19. Joanna M. Łotowska, Maria E. Sobaniec-Łotowska et al. Ultrastructure of the blood-brain barrier of the gyrus hippocampal cortex in an experimental model of febrile seizures and with the use of a new generation antiepileptic drug – topiramate. *Folia Neuropathol* 2008;46(1):57-68.
20. Chen J. et al. Nitric oxide-mediated neuronal apoptosis in rats with recurrent febrile seizures through endoplasmic reticulum stress pathway. *Neuroscience* 2008;443:134-139.
21. Kafadar İ, Hahn A, Neubaer AB. Febril Konvulsiyona Güncel Bakış. *Türk Aile Hek Derg* 2004;8(1):34-40.



22. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y et al. Prevalance of Febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in Istanbul. *Istanbul Med Bull.* 2002;35:79-84.
23. Gökyağıt A, Çalışkan A. Prävalenz der fiberKrämpfe in İstanbuler grundschulen. *International Pädiatrie.* 1998;19:69-73.
24. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Ped Neurol* 1997;17:34-6.
25. Hirtz D. Febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997;18:5-9.
26. Depiero AD, Teach SJ. Febrile Seizures. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:384-7.
27. Tanabe T, Suzuki S, Hara K et al. Cerebrospinal fluid and serum neuronspecific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001;42(4):504-7.
28. Armon K, Stephenson T. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J* 2003;20:13-20.
29. Löscher W. Increased concentration of prostoglandin E2 in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsion. *Epilepsia* 1988;29:307-310.
30. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED. Risk factors for a first febrile seizure. A matched case- control study *Epilepsia* 1995;36:334-41.
31. Tsuboi T, Endo S. Genetic Studies of febrile convulsions. Analysis of twin and family data, in *Genetic Strategies in epilepsy research (Epilepsy Research Supplement 4)* (eds V.E. Anderson WA, Hauser IE, Leppih JL, Noebels SS, Rich) Elsevier Amsterdam 1991;119-28.
32. Audenaert D, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Hum Mutat* 2006;27:391-401.
33. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth I. Prevalence and recurrence in the first five years of age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1307-10.
34. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43(7):740-3.

35. Ebbesen F. GABA concentration in lumbar CSF from patients febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1092-1098.
36. Çaksen H, Öner AF, Kan MC, et al. Immunoglobulin subgroup in children with febrile convulsion. *Pediatr Int* 2001;43:58-60.
37. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma level of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile convulsion. *Epilepsia* 2002;43:920-923.
38. Deda G, Karagöl U, Gürer Y. Febril konvülsiyonlu olguların serum IgG ve IgA ve IgM düzeyleri. *Nöroloji* 1992;12:69-73.
39. Nagaki S, Nagaki S, Minatogawa Y, Sadamatsu M, Kato N, Osawa M, and Fukuyama Y. The role of vasopressin, somatostatin and GABA in febrile convulsion in rat pups. *Life Sci.* 1996;58(24):2233-42.
40. Nagaki S, Fukuyama Y. Immunoreactive arginin-vasopressin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Brain Dev* 1990;12:544-546.
41. Freeman JM, Vining EP. Decision making and the child with febrile seizures. *Pediatrics in Review* 1992;13(8):298-304.
42. Duffner PK, Baumann RJ. A synopsis of the American Academy of Pediatrics' practice parameters on the evaluation and treatment of children with febrile seizures. *Pediatrics in Review* 1999;20(8):285-7.
43. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective study of the circumstances surrounding the initial febrile seizure. *N Engl J Med* 1992;327:1112-27.
44. Klebanoff MA. Invited commentary: The epidemiology of febrile seizures, or epidemiology of study participation. *American Journal of Epidemiology* 1990;132:474-477.
45. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562-8.

46. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinleino, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurol* 1998;50:909-17.
47. Tarkka R, Paakko E, Phytinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003;60:215-18.
48. Repacholi M.H. and Greenebaum B. Interaction of static and extremely low frequency electric and magnetic fields with living systems: health effects and research needs. *Bioelectromagnetic* 1999;20:133-160.
49. İlhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M, Akyol O, Ozen S. Ginkgo biloba prevents mobile phone-induced oxidative stress in rat brain. *Clin Chim Acta* 2004; 340:153-162.
50. Hocking B, Westerman R. Neurological effects of radiofrequency radiation. *Occup Med* 2003; 53:123-127.
51. Westerman R, Hocking B. Diseases of modern living: neurological changes associated with mobile phones and radiofrequency radiation in humans. *Neuroscience Letters* 2004; 361:13-16.
52. Özaktaş HM. Günlük hayatta karşılaşılan elektromanyetik alanlar ve insan sağlığı. Seyhan Atalay N, Karakaş Ü, (Editörler). *Bilişim Toplumuna Giderken Elektromanyetik Kirlilik Etkileri Sempozyumu 1999*, THK Basımevi, Ankara, 1999:7-14.
53. Ufuktepe Y, Bozdemir S. Elektromanyetik teori. Mart 1997; Ç.Ü. Basımevi.
54. Hogan MV, Wieraszko A. An increase in cAMP concentration in mouse hippocampal slices exposed to low-frequency and pulsed magnetic fields. *Neurosci Lett* 2004;366:43-47.
55. Jauchem JR. Exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields and radiofrequency radiation: cardiovascular effects in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:9-21.

56. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A; ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect* 2004;112:1741-1754.
57. Seyhan N, Canseven AG. In vivo effects of ELF MFs on collagen synthesis, free radical processes, natural antioxidant system, respiratory burst system, immune system activities, and electrolytes in the skin, plasma, spleen, lung, kidney and brain tissues. *Electromagnetic Biology and Medicine* 2006;25:291-305.
58. Seyhan N, Canseven AG, Güler G. Animal Studies on the Effect of SMF and ELF EMF. In: Ayrapetyan S., Markov M. editors. *Bioelectromagnetics: Current Concepts*. Netherlands: Springer Press; 2006. pp 195-212.
59. Tenforde TS, Kaune WT. Interaction of extremely low frequency electric and magnetic fields with humans. *Health Physics*.1987;53:585-606.
60. Banks WA, Freed EO, Wolf KM, Robinson SM, Franko M, Kumar VB. Transport of human immunodeficiency virus type 1 pseudoviruses across the blood-brain barrier: role of envelope proteins and adsorptive endocytosis. *J. Virol.*, 2001;75:4681-4691.
61. Engelhardt B. Development of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res*. 2003; 314:119-129.
62. Stonestreet BS, Sadowska GB, McKnight AJ, Patlak C, Petersson KH. Exogenous and endogenous corticosteroids modulate blood-brain barrier development in the ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279:468- 477.
63. Stonestreet BS, McKnight AJ, Sadowska G, Petersson KH, Oen JM, and Patlak CS. Effects of duration of positive-pressure ventilation on blood-brain barrier function in premature lambs. *J Appl Physiol* 2000;88:1672-1677.
64. Stonestreet BS, Petersson KH, Sadowska GB, Pettigrew KD, Patlak CS. Antenatal steroids decrease blood-brain barrier permeability in the ovine fetus. *Am J Physiol*. 1999;276:283-289.

65. Gültürk S, İmir G, Tuncer E. Kan-Beyin Bariyeri. Derlemeler. Erciyes Tıp Dergisi. Erciyes Medical Journal. 2007;29(2):147-154.
66. Haskins J, Gu L, Wittchen ES, Hibbard J, Stevenson BR. ZO- 3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. J Cell Biol. 1998;141:199-208.
67. Joh T, Yamamoto K, Kagami Y, et al. Chimeric MLL products with a Ras binding cytoplasmic protein AF6 involved in t(6;11) (q27;q23) leukemia localize in the nucleus. Oncogene. 1997;15:1681-1687.
68. Davson H and Segal MB (eds). The blood brain-barrier. In: Physiology of the CSF and of the Blood-Brain Barrier. New York CRC, 1995. p.49-91.
69. Oldendorf WH, Brown WJ. Greater number of capillary endothelial cell mitochondria in brain than in muscle. Proc Soc Exp Biol Med. 1975;149:736-738.
70. Coomber BL, Stewart PA. Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. Microvasc Res. 1985;30:99-115.
71. Betz AL, Firth JA, Goldstein GW. Polarity of the blood- brain barrier: distribution of enzymes between the luminal and antiluminal membranes of brain capillary endothelial cells. Brain Res. 1980;192:17-28.
72. Schulz M, Engelhardt B. The circumventricular organs participate in the immunopathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. Cerebrospinal Fluid Res. 2005;30:2-8.
73. Huber JD, Egleton RD, Davis TP. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. Trends Neurosci. 2001;24:719-725.
74. Fenstermacher JD, Rapaport ST. Blood brain barrier. In Handbook of Physiology -The Cardiovascular System. 4 th ed. New York: American Physiological Society; 1984. p. 969-1000.
75. Kaya M, Gulturk S, Elmas I, et al. The effects of magnesium sulfate on blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. Life Sci. 2004;76:201-212.

76. Oztaş B, Erkin E, Dural E, Isbir T. Influence of antioxidants on blood-brain barrier permeability during adrenaline-induced hypertension. *Int J Neurosci.* Nov 2000;105(1-4):27-35.
77. Oztaş B, Kiliç S, Dural E, Ispir T. Influence of antioxidants on the blood-brain barrier permeability during epileptic seizures. *J. Neurosci. Res.* 2001 Nov 15;66(4):674-8.
78. Öztaş B. Blood-brain barrier and factors responsible for its alterations. *T.J. Res. Med. Sci.* 1984;2:135-140.
79. Johansson BB. Hypertension the blood-brain barrier. In: *Implications of the blood-brain barrier its manipulation.* 2:289-406, Ed: Neuwelt, E.A. Plenum Publishing Corporation. New York and London 1989.
80. Dislane FW. Status epilepticus. In: *The Comprehensive Evaluation and Treatment of Epilepsy.* 1997;8:149-171.
81. Özdemir G. Reaktif oksijen partikülleri. *Roche Bil. Es. Ser.* (1993).
82. Sharma HS, Drieu K, Alm P, Westman J. Upregulation of nitric oxide synthase, edema and cell injury following heat stress are reduced by pretreatment with EGB-761 in the rat. *J. Ther. Biol.* 1999;24:439-445.
83. Redford J, Bishai I, Coceani F. Pyrogen-prostaglandin coupling in the pathogenesis of fever: Evidence against a role for nitric oxide. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995;73:1466-1474.
84. Klyueva YA, Bashkatova VG, Vitskova GY, Narkevich VB, Mikoyan VD, Vanin AF, Chepurnov SA, Chepurnova NE. Role of nitric oxide and lipid peroxidation in mechanisms of febrile convulsions in wistar rat pups. *Bull Exp. Biol. Med.* 2001;131:47-49.
85. Persson BR, Salford LG, Brun A, Eberhardt JL, Malmgren L. Increased permeability of the blood-brain barrier induced by magnetic and electromagnetic fields. *Ann NY Acad Sci* 1992;649:356-358.
86. Masanori K, Jianqing W, Osamu F, Yuko D, Kyoko N, Seiko T, Tadashi O, Makoto A, and Tomoyuki S. Lack of Effects of 1439 MHz Electromagnetic

Near Field Exposure on the Blood-Brain Barrier in Immature and Young Rats. *Bioelectromagnetics* 2005;26:578-588.

87. Tsurita G, Nagawa H, Ueno S, Watanabe S, Taki M. Biological and morphological effects on the brain after exposure of rats to a 1439 MHz TDMA field. *Bioelectromagnetics* 2000;21:364-71.
88. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele, *Nature* 1996;380:435-43.
89. Brown LF, Yeo KT, Berse B, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* 1992;176:1359-1375.
90. Mould AW, Tonks ID, Cahil MM, et al. Vegfb gene knockout mice display reduced pathology and synovial angiogenesis in both antigen induced and collagen-induced models of arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2660-2669.
91. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368-4380.
92. Thomas KA. Fibroblast growth factors, *FASEB J.* 1987;434-440.
93. Witzenbichler B, Asahara T, Murohara T, et al. VEGF-C/VEGF-2 promotes angiogenesis in the setting of tissue ischemia. *Am J Pathol* 1998;153:381-394.
94. Staker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001;7:186-191.
95. Kiba A, Sagara H, Hara T, Shibuya M. VEGFR-2-specific ligand VEGF-E induces non-edematous hypervascularization in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:371-377.
96. Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via Nitric Oxide and Prostacyclin. *Circulation*, 1998;97(1):99-107.

97. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004;68:1017-1021.
98. Zhang, Z.G., et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood brain barrier leakage in the ischemic brain. *J. Clin. Invest* 2000;106:829-838.
99. Sondell M, Lundborg G, and Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J. Neurosci* 1999;19:5731-5740.
100. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Intracellular Vesicular Traffic. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editors. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. London: Garland Science; 2002. p.711-66.
101. Kimura H, Weisz A, Kurashima Y, Hashimoto K. et al. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide. *Blood* 2000;95:189-197.
102. Longo R, Sarmiento R, Fanelli M et al. Anti-angiogenic therapy: Rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2002;5:237-256.
103. Gulec G, Noyan B. Do recurrent febrile convulsions decrease the threshold for pilocarpine-induced seizures? Effects of nitric oxide. *Developmental Brain Research* 2001;126:223-228.
104. Ateş N. et al. The effects of the immature rat model of febrile seizures on the occurrence of later generalized tonic-clonic and absence epilepsy. *Developmental Brain Research* 2005;154:137-140.
105. Jiang W, Duong TM, and N. C. de Lanerolle. The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat. *Epilepsia*. 1999;40(1):5-19.
106. Yang ZX, Jiong Q, Jun-bao DU, Ding-fang BU, Xing-zhi C. and Ying H. Febrile seizure, but not hyperthermia alone, induces the expression of heme oxygenase-1 in rat cortex. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(3):191-6.



107. Han Y, Qin J, Chang X, Yang Z, Tang X, Du J. Hydrogen sulfide may improve the hippocampal damage induced by recurrent febrile seizures in rats, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;327:431-436.
108. Yang ZX, Qin J. Interaction between endogenous nitric oxide and carbon monoxide in the pathogenesis of recurrent febrile seizures, *Biochemical and Biophysical Resarch Communications* 2004;315:349-355.
109. Erdal N, Gurgul S, Celik A. Cytogenetic effects of extremely low frequency magnetic field on Wistar rat bone marrow. *Mutat Res.* 2007;630(1-2):69-77.
110. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, De Simoni MG, Sperk G, Andell-Jonsson S, Lundkvist J, Iverfeldt K. & Bartfai T. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2000;97;11534-11539.
111. Bunag RD, Butterfield J. Tail-cuff blood pressure measurement without external preheating in awake rats. *Hypertension* 1982;4:898-903.
112. Kıvanç F. Astrositik Tümörlerde CD-44, Membran Tip 1- Matriks Metalloproteinaz (MT1-MMP), Ki-67 Ekspresyonu. *Patoloji Uzmanlık Tezi. C.U.T.F Patoloji Ana Bilim Dalı.* 2006;37-40.
113. Visca P, Nonno FD, Botti C et al. Role and Prognostic Significance of CD44s Expression of Colorectal Cancer. *Anticancer Resea* 2002;22:2671-2676.
114. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briasoulis et al. Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1. *BMC Cancer.* 2005;5:25.
115. Palmer GC et al. Acute heat stress model of seizures in weanling rats: Influence of prototypic anti-seizure compounds *Epilepsy Research* 1998;30:203-217.
116. Sandrey et al. Effect of short duration electromagnetic field exposures on rat mass. *Bioelectromagnetics* 2002;23:2-6.
117. Al-Akhras et al. Influence of 50 Hz magnetic field on sex hormones and other fertility parameters of adult male rats. *Bioelectromagnetics* 2006;27:127-131.

118. Morimoto T, Nagao H, Yoshimatsu M, Yoshida K, Matsuda H. Pathogenic role of glutamate in hyperthermia-induced seizures. *Epilepsia*. 1993;34(3):447-52.
119. Askew EW. Work at high altitude and oxidative stress: Antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2002;180:107-119.
120. Siemes H, Siebert M, Hanefeld F. Febrile convulsions and blood-cerebrospinal barrier. *Epilepsia*. 1978;19:57-66.
121. Sutton CH, Nunnally RL, Carroll FB. Protection of the microwave-irradiated brain with body-core hypothermia. *Cryobiology* 1973;10:513.
122. D'Andrea JA, Chou CK, Johnston SA, Adair ER. Microwave effects on the nervous system. *Bioelectromagnetics* 2003;6:107-47.
123. Lippoldt A, Kniesel U, Liebner S, Kalbacher H, Kirsch T, Wolburg H, Haller H. Structural alterations of tight junctions are associated with loss of polarity in stroke-prone spontaneously hypertensive rat blood-brain barrier endothelial cells. *Brain Res*. 2000;885(2):251-261.
124. Vasović V, Banić B, Jakovljević V, Tomic Z, Milic-Djordjevic V. Effect of aminophylline on aspirin penetration into the central nervous system in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;33(1):23-30.
125. Choi BS, Zheng W. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. *Brain Res*. 2009;1248:14-21.
126. Ilbay G, Sahin D, Ates N. Changes in blood-brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci* 2003;24:232-235.
127. 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;44:211-216.
128. Klauenberg B J, Sparber SB. A Kindling-like Effect Induced by Repeated Exposure to Heated Water in Rats. *Epilepsia*, 1984;25(3):292-301.
129. Morimoto T, Nagao H, Sano N, Takahashi M, Matsuda H. Electroencephalographic study of rat hyperthermic seizures. *Epilepsia*. 1991;32:289-293.

130. Carpentier P, Foquin A, Dorandeu F, Lallement G. Delta Activity as an Early Indicator for Soman-Induced Brain Damage: A Review. *NeuroToxicology* 2001;22:299-315.
131. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Oleinik AA, Konovalenko VL, Rapoport EN, Korobka NN. The role of TNF- $\alpha$  in amygdala kindled rats. *Neuroscience Research* 2002;42:147-153.
132. Castilla-Guerra L. et al. Electrolytes Disturbances and Seizures. *Epilepsia*, 2006;47(12):1990-1998.
133. Thoman et al. Do Serum Sodium Levels Predict Febrile Seizure Recurrence Within 24 Hours? *Pediatr Neurol* 2004;31:342-344.
134. Croll SD, Goodman JH, and Scharfman HE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in seizures: a Double-edged Sword. In *Recent advances in epilepsy research*. DK Binder and HE Scharfman, editors. Kluwer Academic/Plenum Publishers. *Adv Exp Med Biol*. 2004;548:57-68.
135. Sun Y, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1843-1851.
136. Sebastian FS, Alexandra F, Monika S, et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  correlates with VEGF-C expression and lymphangiogenesis in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006;99:135-141.