

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇAN EPİLEPSİ MODELİNDE CEP TELEFONU RADYASYONU
MARUZİYETİNİN SCN1A GENİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. KEBİRET GÜLTOP

Ankara 2011

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇAN EPİLEPSİ MODELİNDE CEP TELEFONU RADYASYONU
MARUZİYETİNİN SCN1A GENİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Kebiret GÜLTOP

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Atilla İLHAN

Doç. Dr. Esra GÜNDÜZ

Ankara 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime değerli katkılarda bulunan ve çalıőmamın planlanması ile yürütülmesinde ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez danıőmanım ve ana bilim dalı başkanımız Prof.Dr.Atilla İLHAN hocama sonsuz saygı ve őükranlarımı sunuyorum. Hocama herőey için minnettarım.

Genetik anabilim dalı başkanımız ve tez danıőmanım Doç.Dr. Esra Gündüz hocama en başta bana genetiği sevdirdiği, beni őevklendirdiđi ve çalıőmamın her aőamasında yanımda olup, bana sonsuz yardımlarını esirgemediği için minnettarım.

Her zaman bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr.'umuz Emine Rabia Koç'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunuyor ve herőey için teşekkür ediyorum.

Nisan 2011

Dr. Kebiret GÜLTOP

ÖZET

Epilepsi serebral nöronların bir bölümünün ya da tamamının senkronize olmuş anormal elektriki davranış gösterdiği nöbetlerle seyreden bir hastalıktır. Epileptik nöbetler, santral sinir sisteminin (SSS) inhibisyonu ile eksitasyonu arasındaki koordinasyonun bozulması durumunda ortaya çıkarlar.

Epilepsinin etyolojisinde pek çok neden olmasına rağmen vakaların çoğunda kesin etyoloji açıklanamaz. Etiyolojinin açıklanamadığı bu vakalar günümüzde idyopatik başlığı altında incelenmekte olup, genetik faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir.

Genetik epilepsideki ilerlemelerin en heyecan verici alanlarından biri olmuştur. Son yıllardaki genetik keşifler idyopatik epilepsilerin patofizyolojisinde iyon kanallarının rolünü göstermiştir

Epilepsiyle ilişkili gen mutasyonları arasında voltaj kapılı sodyum kanalının alfa 1 alt tipindeki mutasyon (SCN1A) en sık karşımıza çıkmaktadır.

21.yüzyılda, yaşamakta olduğumuz yerlerde çevre ve gürültü kirliliği gibi sorunların yanına bir de “elektromanyetik kirlilik” eklenmiştir Elektromanyetik kirliliği oluşturan etmenlerden biri de, cep telefonlarıdır.Cep telefonunun etkisi uzun sürede moleküler ve kimyasal bağlara yaptığı etki olarak görülebilir.(6- 9).

Yaşamımızın vazgeçilmez unsuru haline gelmiş olan mobil telefonlar epilepsi hastaları tarafından da özellikle kullanılmaktadır ki, bu teknoloji sayesinde hasta yakınları sürekli hastalarının başında olmak zorunda kalmadıkları gibi, istedikleri zaman hastalarının sağlık durumunu kontrol edebilmekte ve acil bir durum olduğunda da kendilerine mobil telefon aracılığı ile emniyet ve sağlık ekipleri tarafından ulaşılabilir.

Epilepsi hakkında bilinenlerin çoğu hayvan modellerinden sağlanmıştır. Kindling, epilepsi ve epileptogenezisin deneysel modelini oluşturur. Çalışmamızda 32 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Ratlar;

Kontrol, Cep telefonu radyasyonu maruziyeti, Pentilentetrazol maruziyeti ve Pentilentetrazol ile epilepsi oluşturulan ratlara cep telefonu radyasyonu maruziyeti olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. 1 ay sonra ratlar sakrifiye edilerek beyin dokularından RNA izolasyonu yapılmış ve gruplar arasında SCN1A geni ve evre ortalaması incelenerek istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

SCN1A ve GAPDH oranı üzerinde grupların Bonferroni Post-hoc karşılaştırması yapıldığında Grup 1, 2 ve 3 arasında SCN1A geni mRNA ekspresyonu artışı izlenmekle birlikte, grup4ün anlamlı olarak bu 3 gruptanda farklılaştığı bulunmuştur. Diğer bir deyişle, RNA Ekspresyon miktarı ve kontrol geni üretim miktarı arasındaki oranın en yüksek olduğu grup 4. deney grubudur. Grupların total süreç evre ortalamaları üzerinde grupların Bonferroni Post-hoc karşılaştırması yapıldığında Grup 3 ve 4 , grup 1ve grup 2 den anlamlı bir şekilde farklılaşmışlardır.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda epilepsi modeli oluşturularak cep telefonuna maruz bırakılan ratlarda SCN1A geni ekspresyonunda anlamlı bir artış olduğunu gösterdik, bu çalışmamız SCN1A geninin ekspresyonu üzerine yapılacak diğer çalışmalara temel oluşturacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: cep telefonu, elektromanyetik alan, epilepsi, nöbet evresi, SCN1A, mRNA ekspresyonu

SUMMARY

Epilepsy is a disease of synchronized abnormal electrical behaviour of some or all cerebral neurons. Epileptic seizures occur in case of collapse of coordination of central nervous system inhibition and excitation.

Genetic factors are thought to play role in the unexplained aetiology of the epilepsy investigated under the subtitle of idiopathic. Although there are various causes of epilepsy, aetiology of many cases cannot be explained. Genetic has become one of the most exciting fields of developments in epilepsy. The sodium channel alpha subunit (SCN1A) mutations are the most encountered mutations of epilepsy. In the 21st century electromagnetic pollution has participated along with the pollution of environment and noise. The factors that cause electromagnetic pollution also includes mobile phones. The effect of mobile phones can be seen as long term effects in molecular and chemical bounds. Indispensable mobile phones are also intensively used by epileptic patients which relaxes the relatives of the patients as not staying with them all day long and as well as to be able to control them in case of urgency. Many of our knowledge of epilepsy are provided from animal models. In this study we used 32 Wistar Albino male rats. Rats are divided into four groups as, control; mobile phone exposure; pentylenetetrazol exposure; epilepsy model with pentylenetetrazol and mobile phone exposure.

Rats are sacrificed after one month for RNA isolation from the brain tissue and SCN1A gene expression and seizure stage are analyzed statistically.

When SCN1A and GAPDH rates are compared with Bonferroni Post-hoc comparison, groups 1,2,3 showed an increase of mRNA expression of SCN1A gene, where group 4 displayed a statistically significant difference. In other words the highest ratio of mRNA expression of SCN1A and house-keeping gene is the group 4. The groups 3 and 4 displayed a statistically significant

difference on the seizure stage comparison with Bonferroni Post-hoc of the groups 1 and 2.

As a result, in our study we showed the significant increase of SCN1A gene expression in the rat models of epilepsy exposed to mobile phone. This study will contribute as a base to the further studies of SCN1A gene.

KEY WORDS: Mobile phone, electromagnetic field, epilepsy, seizure stage, SCN1A, mRNA expression.

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
BZD	: Benzodiazepin
CDMA	: Kod Bölme Multiplex Erişim
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DS	: Dravet sendromu
EEG	: Elektroensefalografi
EM	: Elektromanyetik
EMA	: Elektromanyetik alan
EMC	: Elektromanyetik uyumluluk
EMD	: Elektromanyetik dalga
EMS	: Elektromanyetik spektrum
GABA	: Gama aminobütirik asit
GAPDH	: Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz
GEFS+	: İnfantlarda şiddetli idiyopatik jeneralize epilepsi
GSM	: Küresel sistem mobil iletişim
IJE	: İdiyopatik jeneralize epilepsiler
ILAE	: Uluslararası epilepsi derneği
INIRC	: Uluslararası non-iyonizan radyasyon komitesi
IRPA	: Uluslararası radyasyon koruma derneği
MA	: Manyetik alan
MES	: Maksimal Elektroşok
MS	: Multiple skleroz
mRNA	: mesajcı ribonükleik asit
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
PEMF	: Pulsatif elektromanyetik alan
PTZ	: Pentilentetrazol
RF	: Radyofrekans
SAR	: Spesifik absorpsiyon hızı
SCN1A	: Sodyum kanalı alfa 1 alt tipi
SSS	: Santral sinir sistemi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Wi-Fi	: Wireless Fidelity Cooperation in Science and Technology
UHF	: Ultra-High Frequency
UMTS	: Universal Mobile Telecommunications System
UV	: Ultraviyole

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Elektromanyetik Alan.....	4
2.1.1. GSM sistemi- Cep telefonu.....	9
GSM sisteminin tanımı	9
2.1.2. Baz istasyonu	10
2.1.3. Spesifik absorpsiyon hızı (SAR)	11
2.1.4. Elektromanyetik alanın biyolojik etkileri	13
2.2. Epilepsi	15
2.2.1.Tanımı ve epidemiyolojisi	15
2.2.2. Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması	16
2.2.3. Etiyolojisi	17
2.2.4. Epilepsinin Oluşum Mekanizması (Epileptogenez).....	20
2.2.5. İdiyopatik jeneralize epilepsi (IJE)	24
2.2.5.1. Bir Kanal Hastalığı (Kanalopati) Olarak IJE	26
2.2.6. İyon kanalları	27
2.2.6.1. Voltaj kapılı iyon kanalları.....	28

2.2.6.2. Ligand kapılı iyon kanalları	29
2.2.7. İyon kanalı mutasyonları ve IJE ilişkisi	30
2.2.7.1. Na ⁺ iyon kanalı mutasyonları	31
2.3. SCN1A Geni.....	32
2.4. Deneysel Epileptik.....	34
2.4.1. Kindling.....	34
2.4.1.1. Pentilentetrazol (PTZ).....	35
2.4.1.2. PTZ ile indüklenen kindling.....	36
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Protokolü.....	37
3.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması ve Çalışılması	39
3.3. Dokudan RNA İzolasyonu	39
3.4. cDNA SENTEZİ	40
3.5. PCR ve Jel Elektroforezi.....	41
3.5.1. Jel elektroforezi	43
3.5.1.1. Jelin hazırlanması ve örneklerin jele yüklenmesi.....	43
3.6. Bant Hacimlerinin Hesaplanması.....	43
3.7. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	52
6. KAYNAKLAR.....	67

1. GİRİŞ

Epilepsi toplumda % 0,7 oranında görülen ve serebral nöronların bir bölümünün ya da tamamının senkronize olmuş anormal elektriki davranış gösterdiği nöbetlerle seyreden bir hastalıktır. Epileptik nöbetler, santral sinir sisteminin (SSS) inhibisyonu ile eksitasyonu arasındaki koordinasyonun bozulması durumunda ortaya çıkarlar.

Epilepsinin etyolojisinde pek çok neden olmasına rağmen vakaların çoğunda kesin etyoloji açıklanamaz. Etiyolojinin açıklanamadığı bu vakalar günümüzde idyopatik başlığı altında incelenmekte olup, bütün epilepsilerin %40'ını oluşturan bu idyopatik epilepsilerde etyolojik olarak genetik faktörlerin rol oynadığı kabul edilmiştir.

Genetik son yıllarda epilepsideki ilerlemelerin en heyecan verici alanlarından biri olmuştur. Pek çok epilepsi sendromunun temelini heredite olduğundan uzun zaman şüphelenilmesine rağmen moleküler genetik defektlerin tespitindeki ilerlemeler yavaş olmuştur. Son yıllardaki genetik keşifler idyopatik epilepsilerin patofizyolojisinde iyon kanallarının rolünü göstermiştir.

Epilepsiyle ilişkili gen mutasyonları arasında voltaj kapılı sodyum kanalının alfa 1 alt tipindeki mutasyon (SCN1A) en sık karşımıza çıkmaktadır. SCN1A doğumda yapılmaya başlanıp erişkinlikte yapımı devam etmektedir. Santral sinir sisteminde serebral korteks ve hipokampusu da içeren epileptogenezde önemli olduğu bilinen beyin alanlarında yaygın olarak mevcuttur.

Yirmibirinci yüzyılda, yaşamakta olduğumuz yerlerde çevre ve gürültü kirliliği gibi sorunların yanına bir de "elektromanyetik kirlilik" eklenmiştir. Elektromanyetik kirlilik; yaşadığımız alanda elektrik akımı taşıyan kablolar, radyo frekans dalgaları yayan radyo ve televizyon vericileri, cep telefonları ve

baz istasyonları, yüksek gerilim hatları, trafolar, mikrodalga yayan ev aletleri vb. nin yarattığı elektromanyetik alan (EMA) tarafından oluşturulur.

EMA'nın iki tür etkisi vardır. Birinci kısım; Kısa zamanda hissedilen etkiler diyebileceğimiz bas ağrıları, göz yanmaları, yorgunluk, halsizlik ve bas dönmeleri gibi şikâyetlerdir (1).

Ayrıca gece uykusuzlukları, gündüz uykulu dolaşım, küskünlük ve sürekli rahatsızlık nedeniyle topluma katılmamak gibi neticeler de literatürde rapor edilmiştir (2- 5).

Diğer bir etki ise; Moleküler ve kimyasal bağlara, hücre yapısına, vücut koruma sistemine yaptığı ve uzun sürede ortaya çıkabilen etkilerdir (6- 9).

Giderek artan ölçüde geniş kitleleri ilgilendiren cep telefonu ve kablosuz telefon kullanımı beraberinde insan sağlığı üzerine etkilerinin araştırılmasını, konuyla ilgili birçok yayın ve araştırmanın yapılmasını gündeme getirmiştir.

Mobil telefon sistemleri sayesinde telefon haberleşmesinin yeri günlük hayatta ayrı bir anlam kazanmıştır. Bu sistem is ve sosyal hayatın boyutlarını değiştirmiştir. Data iletişiminin de mobil şebeke aracılığıyla temin edilmesi bu sistemi yaşamın vazgeçilmez bir unsuru haline getirmeye başlamıştır, yaşamımızın vazgeçilmez unsuru haline gelmiş olan mobil telefonlar epilepsi hastaları tarafından da özellikle kullanılmaktadır ki, bu teknoloji sayesinde hasta yakınları sürekli hastalarının başında olmak zorunda kalmadıkları gibi, istedikleri zaman hastalarının sağlık durumunu kontrol edebilmekte ve acil bir durum olduğunda da kendilerine mobil telefon aracılığı ile emniyet ve sağlık ekipleri tarafından ulaşılabilirlerdir.

Epilepsi hakkında bilinenlerin çoğu hayvan modellerinden sağlanmıştır. Kindling, elektriksel ya da kimyasal uyaranların tekrarlanan uygulanmasıyla konvülsiyon aktivitesinin oluşumu ile sonuçlanır. Epilepsi ve epileptogenezisin deneysel modelini oluşturur. Hayvan modellerinde oluşturulan epileptik

nöbetlerin insanlardakine çok benzemesi nedeniyle nöbetlerin oluşturulmasında PTZ(pentilentetrazol) en çok kullanılan kimyasal ajanlardan biridir.

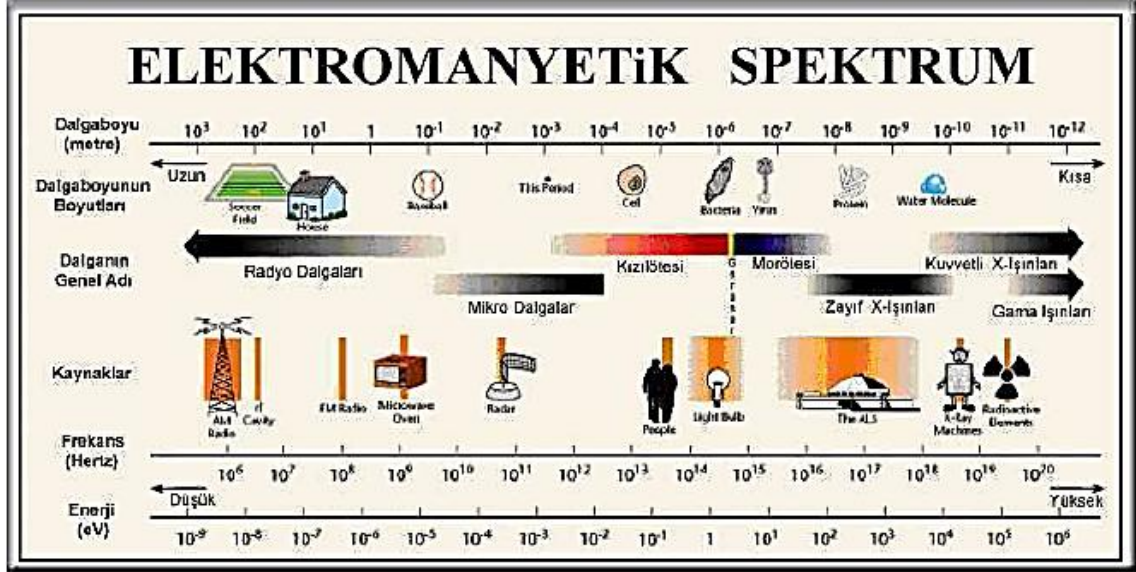
Bu çalışmanın amacı, mobil telefon kullanımına bağlı oluşan elektromanyetik alanın epilepsi hastalarında, epilepsi patolojisinde etkin olduğu düşünülen beyindeki SCN1A geninde herhangi bir değişiklik yapıp yapmadığını ortaya koymaktır ki, hakkında bilinenlerin çoğu hayvan modelleri tarafından bulunmuş olan epilepsi hastalığı: bu çalışmamızda ratlara pentilentetrazol ile kindling yapılarak oluşturulmuştur ve epileptik hale gelen ratlar günlük 2 saat cep telefonu radyasyonuna maruz bırakılmıştır, çalışmada toplam 4 grup oluşturulup bu grupların kindling evreleri 30 gün süre ile izlenmiştir, gruplar arasındaki genetik ve kindling evreleri yönünden farklılık olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Elektromanyetik Alan

Uzayda bir noktadan diğerine enerji aktarımına radyasyon (ısınım) denir (10). Bu radyasyonun oluşturduğu iki alan vardır. Bunlardan birincisi elektrik, diğeri ise manyetik alandır. Bir elektrik alanı gerilim (voltaj) tarafından üretilir ya da elektrigin bir iletkeninden geçmesi nedeniyle oluşur. Bu, her metreye düşen gerilimi ölçen bir ölçüm birimine (V/m) sahiptir. Manyetik alan ise; elektrigin bir iletkeninden geçtiği sürece elektrik akımının yoğunluğu tarafından üretilir. Bu alan, Tesla birimleriyle (T) ya da bir Tesla'dan bir milyon kez küçük olan mikrottesla (μT) gibi T bölümleriyle ölçülür. Bir manyetik alanın yoğunluğu, onu üreten gerilime göre artar ve akım arttıkça manyetik alan büyür (11).

Radyasyonun oluşturduğu EMA ise; belli bir frekansta salınan ve bir birleri arasında belli bir mesafe olan bir dizi dalga şeklinde tanımlanabilir. EMA'ların çok geniş bir frekans aralığı mevcut olup, birkaç yüz metre dalga boyuna sahip alçak frekanslı elektrik ikmal hatlarından radyo ve görülebilir ısıık frekanslarına, boyu bir metrenin trilyonda biri ile ifade edilecek kadar kısa dalga boyuna sahip çok yüksek frekanslı tıbbi X ısıınlarına kadar degismektedir. Bu aralık şekil 1'deki EMS'da resmedilmistir (11).



Şekil 1: Elektromanyetik Spektrum(12)

EMS ise, elektromanyetik radyasyonun bir formudur. Elektrik dalgalarının bulunduğu alan EMA olarak adlandırılır. Elektromanyetik dalga (EMD) ışık hızında hareket eder. Her bir EMD dalga boyu ile frekansının çarpımı ışık hızına eşittir. EMD'nin bir saniyedeki periyodu 1 Hertz (Hz)'dir (13). 1 Hz saniyedeki (sn) dalgaya eşittir ($1\text{Hz}=1/\text{sn}$). 1 kilohertz (KHz) bir saniyede 1000 dalgaya, 1 megahertz (MHz) bir saniyede 1 milyon dalgaya ve 1 gigahertz (GHz) bir saniyede 1 milyar dalgaya eşittir (14).

EMA doğada her yerde oluşur ve genelde elektrigin kullanıldığı herhangi bir yerde üretilenlerle, dünyanın elektrik ve manyetik alanlarının bir kısmını içerir. Günümüzde EMA oluşturan kaynaklar arasında radarlar, mobil telefonlar, radyo ve televizyon vericileri, tıbbi ve endüstriyel uygulamalarda kullanılan çeşitli aletler, yüksek gerilim hatları, mikrodalga fırınlar ve elektrikli ev aletleri bulunmaktadır (tablo 1) (15).

Frekans bandı	Çeşitli tiplerde yayınlar
10 KHz – 10 MHz	Farklı özellikte toplanan frekans bantları “Uzun Dalga”(O.km), “Kısa Dalga” (O.hm) ve diğer tip radio veya televizyon gibi
10 MHz – 30 MHz	Farklı frekans bantlarının yapımı (çağrı cihazları, radio veya televizyon yayınları)
30 MHz – 87.5 MHz	PMR (private mobile radio), Band I TV, amatör radio operatörleri, vb.
87.5 MHz – 108 MHz	FM-band radio
108 MHz – 136 MHz	Sivil havacılık
136 MHz – 400 MHz	PMR, Band III TV (174-223 MHz)
400 MHz – 470 MHz	Şahsi radio dalgaları
470 MHz – 862 MHz	TV (IV veV bantlar)
960 MHz – 1375 MHz	Radar, vb.
1375 MHz – 1710 MHz	Mikrodalga radyo sistemleri, hava istasyonları
1710 MHz – 1900 MHz	DECT : 1880-1900 MHz
1900 MHz – 2700 MHz	Bluetooth (2400 – 2483.5 MHz), radyo kamera, Wi-Fi
2700 MHz – 3400 MHz	Radar
3400 MHz – 3600 MHz	Kablosuz cihazlar / WI-Max
> 3600 MHz	Uydu merkezleri, radar gibi...

Tablo 1: Günlük yaşamda sık karşılaştığımız bazı EMA oluşturan cihazlar

Radyasyonlar, madde içine nüfuz edip cismi oluşturan atom ya da moleküllerden elektron koparabilme yeteneklerine göre iyonize ve iyonize olmayan radyasyon şeklinde sınıflandırılmıştır (16). İyonize radyasyon morötesi ışınları, X ışınlarını ve gamma ışınlarını içerir. Bunlara “iyonize” denmesinin sebebi münferit dalgaların atomlar arasındaki kimyasal bağları çözerek iyon üretebilmeleridir (11). Elektronlarda bulunan iyonlaşma yöntemi birçok yerde de lokalizasyon gösterir. Yani Deoksirobu NükleikAsit (DNA) ve genetik materyal içeren biyolojik dokuları iyonlaştırabilir. İyonlaşma X ve gama ışınları gibi elektromanyetik dalgaların yüksek düzeylerinde meydana gelir. Radyasyon terimi de sıklıkla iyonize radyasyon tartışmalarında kullanılır (14). İyonize olmayan radyasyon ise kimyasal bağları çözemez ve yeterli enerjiye sahip olması halinde madde üzerine ısı etkisi yaratabilir (11).

Son zamanlarda iyonize olan radyasyon uygulamaları tıpta, haberleşmede, endüstride ve günlük yaşamda yaygın olarak kullanılmaktadır. Böylelikle birçok canlı bazı iyonize olan elektromanyetik dalgalara maruz kalmaktadırlar. Günümüzde sanayinin ilerlemesiyle ortaya çıkan birçok cihazın EMA yayması sonucu görülen, canlı organizmaların biyolojik etkileri üzerine çalışmalar yapılmaktadır (17).

Günlük yaşamımızdaki örnekler arasında 50 Hz frekansında olan ve saniyede 50 salınım yapan evimizdeki prizdeki elektrik ile saniyede 2000 milyon salınım yapan 2000 MHz frekansını kullanan cep telefonları sayılabilir. Elektrik alanları metre başına volt (V/m) cinsinden ölçülür. Elektrik alanının gücü kaynaktan uzaklastıkça azalmakta ve duvar, bina ve diğer malzemeler tarafından bloke edilebilmektedir (11).

EMA'ların insan sağlığı üzerindeki muhtemel etkileri göz önüne alındığında ise radyo dalgaları ve mikrodalgalar özellikle dikkate değerdir. Tablo 2'de EMS 100 KHz ile 10 GHz aralığındaki bu kısım ile ilgili daha fazla detaya yer verilmiştir. Spektrumda görüldüğü üzere bu aralık; televizyon sinyalleri, AM ve FM radyo yayınları, polis ve ambulans telsiz iletişimi gibi iletişim maksadıyla kullanılan frekanslar ile mobil telefonlarda kullanılan 800 MHz ve 1800 MHz frekans bandlarını kapsamaktadır (11) (tablo 2).

Teknolojinin gelişimi ile elektromanyetik enerjinin kullanımının giderek yaygınlaşması nedeniyle sürekli olarak değişik siddet, süre ve doğrultularda elektrik ve manyetik alanlara daha çok maruz kalınmaktadır. Dünyamızın manyetik alanı ile görülebilir, kızılötesi ve morötesi frekanslarını barındıran güneş ışığı gibi doğal kaynaklar da bulunmaktadır (11).

Frekans (Hz)							
<i>Statik alan</i>	<i>Cep Telefonu</i>	<i>AM radyo</i>	<i>FM radyo TV</i>	<i>Mikrodalga fırın</i>	<i>Ist lambası</i>	<i>Solaryum lambası</i>	<i>Tıbbi X-ışınları</i>
İyonize Olmayan Radyasyon				İyonize Radyasyon			

Tablo 2: İyonize ve iyonize olmayan cihazlar

Her elektrik akımının akmasında meydana gelen birçok iyonize olmayan EMA bulunmaktadır. EMA'lar, evlerimizdeki mikrodalga fırın, saç kurutma makinesi, evdeki elektrik tesisatımız ve uzaktan kumanda cihazları gibi birçok kaynaktan oluşabilmektedir. İş yerlerimizde bilgisayar ekranları, elektrikli sanayi fırınları, elektrik motorları ve hırsız alarmları EMA kaynakları arasında sayılabilir. Sokakta ise elektrikli tren ve tramvay kabloları, güç hatları, acil yardım servislerinin radyo antenlerinden yayılan zayıf EMA'ların yanı sıra günümüzde kablosuz şebekelerin yaygınlaşmasıyla Wireless Fidelity Cooperation in Science and Technology (Wi-Fi), Universal Mobile Telecommunications System (UMTS), Code Division Multiplex Access (CDMA) ve "Bluetooth" tipi teknolojilerden yayılan EMA'ların yağmuruna da maruz kalmaktayız (11).

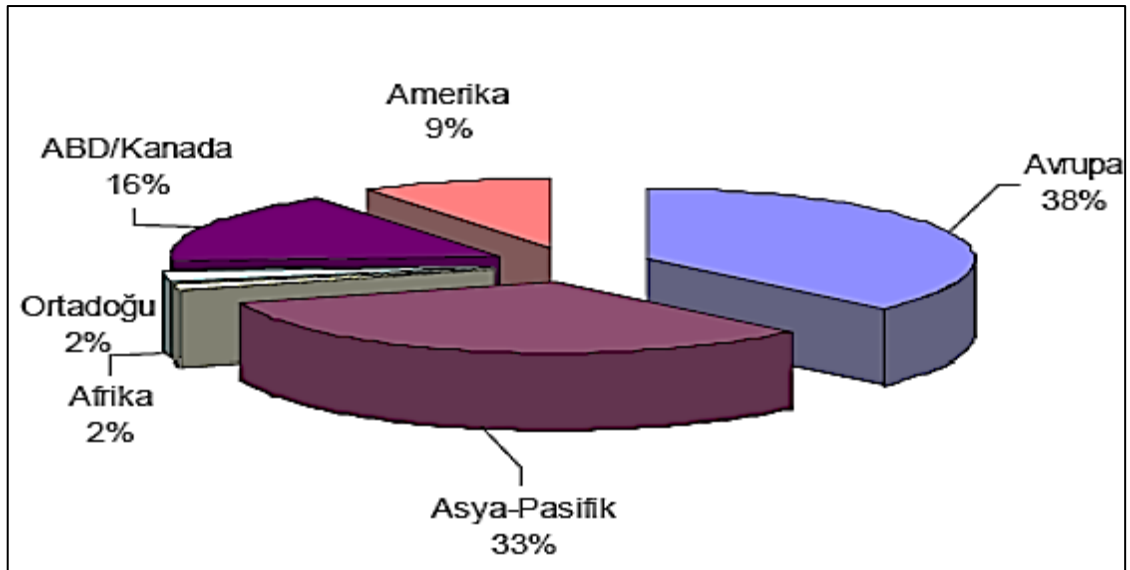
Hayatımıza kattığı birçok fayda nedeniyle oldukça hızlı bir şekilde yaygınlaşan mobil telefonlar da (cep telefonu) EMA kaynaklarından biridir. Cep telefonu teknolojileri iki şekilde EMA üretmektedir: ilki; şehir, kasaba ve otoyollarımız etrafına yerleştirilen baz istasyonlarından (antenlerden), ikincisi ise görüşmelerimizi antenlere ileten telefonun kendisindedir (11)

2.1.1. GSM sistemi- Cep telefonu

GSM sisteminin tanımı: Global System for Mobile Communications veya kısaca GSM bir mobil iletişim sistemidir. GSM, dünya genelinde ilk olarak Finlandiya'da kullanılmaya başlanmıştır. Finlandiya, gerek coğrafi yapısı, gerekse hava şartları ve yerleşiminin oldukça dağınık olması sebebiyle, insanları kablolu iletişime alternatif bir sistem olan mobil sistem üzerinde çalışmalar yapmaya teşvik etmiş ve ilk olarak 1982 yılında sistem üzerinde deneyler yapılmaya başlanmıştır (18).

Önceleri Avrupa Telekomünikasyon Standartlar Komitesi'nin Groupe Spéciale Mobile (Türkçe: Mobil İletişim Özel Grubu) isimli alt kuruluşunun ismini taşıyan GSM, daha sonraları sistemin küresel bir çapa ulaşmasıyla yeni adıyla anılmaya başlanmıştır. En yaygın mobil iletişim standardı olarak 212 ülkede 2 milyardan fazla insan tarafından kullanılmaktadır. 2000 yılı başında dünyada 750 milyon olan cep telefonu abonesi sayısı 2004 yılında 1,5 milyara yükselmiştir. 2006 yılında ise 2 milyar barajına dayanmıştır. Türkiye'de de benzer şekilde; 2000 yılında 14 milyon 970 bin olan cep telefonu abone sayısı 2004 yılında 30 milyon 843 bine ulaşmıştır (19).

2009 yılı için ise Türkiye'deki mobil abone sayısının Telekomünikasyon Kurumu verilerine göre 65 milyon civarında olduğu belirtilmektedir (20) (şekil 2).



Şekil 2: Dünya çapında Hücresel Abone Dağılımı (18).

Cep telefonu kullanımı 1980'lerden itibaren yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanılan ve kullanıcı sayıları her yıl katlanarak artan bir teknoloji harikasıdır. Başlangıçta cep telefonlarında analog iletişim kullanılmaktaydı ve bu sistem cep telefonunun ilk nesli olarak bilinirdi. 1990'larda ikinci nesil (2G) cep telefonları kullanılmaya başlandı. İkinci nesil telefonların sistemleri hızlı ve gelişmiş ağ sinyalleri ile donatılarak dijital evreye geçilmiş oldu. İkinci nesil ağların daha basında üçüncü nesil (3G) cep telefonu projeleri geliştirilmeye başlandı. Yirmibirinci yüzyıl başında üçüncü nesil cep telefonu sistemleri halka sunuldu (14).

Cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nin radyofrekans aralığı analog telefonlarda (ilk nesil) 450-900 MHz arasında, dijital telefonlar (2G) 900-1800 MHz arasında kullanılırken üçüncü nesil telefonlarda (3G) ise 2000 MHz kullanılmaktadır (14).

2.1.2. Baz istasyonu

Baz istasyonu, iki yönlü bir mobil ağ sisteminde yayın yapan birimdir. Radyo sistemindeki bir antenden farklı olarak, baz istasyonu hem sinyal alır hem de sinyal gönderir. Yani iki antenden oluşur. Günümüzde baz istasyonları değişik yönlerde doğru değişik güçlerde yayın yapma kabiliyetine sahip olan antenler kullanılır. Baz istasyonları değişik boy ve şekillerde olabilir. Baz istasyonları, General System Mobile (GSM) iletişimin kapsama alanını genişletmek için birçok alana kurulmaya çalışılan genellikle beyaz renkli ve kutu şeklinde, 4 metre boyunda, iki çubuk antenle bir çanak antenden oluşan ve mikrodalga yayan cihazlardır. Mikrodalga, dalga boyu 0.1-100 santimetre (cm), frekansı 0.3-300 GHz olan elektromanyetik dalgalardır. Çubuk antenler mikrodalgaları toplayıp çanak antenlere verir ve bu dalgalar çanak anten aracılığıyla birçok farklı frekanstan ve Ultra-High Frequency (UHF) üzerinden yayınlanır (21).

2.1.3. Spesifik absorpsiyon hızı (SAR)

SAR (Specific Absorption Rate) yani özgül soğurma hızı, EM dalgalarının vücut tarafından soğrulma hızıdır. Birimi W/kg'dır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar insan vücudunun 1oC sıcaklık artısını düzenleyemediğini ve bazı sorunlar yarattığını göstermiştir. İnsan vücudunda 1oC sıcaklık artışı için bir kilogram doku başına 4 W güç soğrulması gerekmektedir. İnsanların genel yaşam alanlarında bu değerın 50'de biri olan 0.08 W/kg sınır değeri olarak kabul edilmektedir (22- 24).

Özgül soğrulma hızının doğrudan ölçülmesi hemen hemen imkânsızdır. Bu yüzden sınır değeri belirlenmesinde kolay ölçülebilen ve/veya gözlemlenebilen parametreler kullanılır. Bu parametreler elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç yoğunluğudur. Bir noktadaki EM enerji miktarı, kaynağından olan uzaklığa, kaynağın çıkış gücüne ve yayılım ortamına bağlıdır (25- 27).

Dokularda soğrulmaya neden olan parametre dokunun iletkenliğidir ve σ [S/m] sembolü ile gösterilir. Elektrik alan şiddeti E [V/m] olan bir ortamda iletkenliği σ , yoğunluğu ρ [kg/m³] olan ve V hacmine sahip dokuda yutulan SAR değeri aşağıdaki gibi hesaplanır (şekil 3) (28, 29).

$$SAR = \iiint_V \frac{\sigma E^2}{\rho} dV \quad [W/kg]$$

Şekil 3: SAR Değerinin Hesaplanması

Görüldüğü gibi, SAR değerinin bulunması için dokunun içindeki elektrik alan şiddetinin ölçülmesi gerekir. Oysa canlılarda bu ancak tıbbi deneklerle yapılmaktadır. Bu nedenle SAR ölçülmesi ya insanın EM özelliklerine yakın tuzlu su ya da değişik kimyasal jellerden yapılmış robotlar üzerinde yapılır, ya da bu amaçla güçlü sayısal teknikler kullanılarak bilgisayar simülasyonlarından yararlanılır.

Gündelik yaşantımızda sık karşılaştığımız düşen bir yıldırımın elektronik cihazlarını çalışamaz duruma getirebilmesi, evdeki ya da ofisteki bilgisayarın FM dalga radyo yayınlarını bozması, elektrik süpürgesinin TV'lerde karlanmaya neden olması, floresan lambalar yandığında bilgisayar ekranının kırışması, havaalanı radarlarının dizüstü bilgisayardan etkilenmesi, cep telefonları ya da bilgisayarların araçların ABS fren sistemini kilitlemesi, benzeri olaylar elektromanyetik (EM) etkileşim ve girişim olaylarından sadece birkaçıdır. İlgili disiplin Elektromanyetik Uyumluluk (EMC) (Electromagnetic Compatibility) olarak adlandırılır. Bir EMC probleminde üç unsur EM girişim kaynağı, girişimden etkilenen madde ve kaynak ile madde arasındaki girişim yoludur. Özel durumda madde canlı ise EM etkileşim kaynak ile canlı doku arasında gerçekleşir (10, 30- 34).

İnsan sağlığı ile ilgili EM ait limitleri belirleyen uluslararası kuruluşlardan önemli ikisi International Non-Ionising Radiation Committee(INIRC) ve International Radiation Protection Association (IRPA)'dır. Bu kuruluşların belirlediği iki tip limit vardır. Temel limitler ve türetilmiş limitler (30, 31). Temel limit olarak "ortalama insanda vücut sıcaklığını 1 derece arttıracak EM enerji soğurulmasının zararlı olduğu" düşüncesinden yola çıkmıştır (35- 37). Bunun sonucu ortalama kan doluşımında 4 W/kg değeri bulunmuştur. Yani, kilogram başına dokuların yutabileceği en yüksek güç 4 W'dır. İş yerleri için 10 kat, genel ve meskûn yerler için 50 kat güvenlik payları alınarak temel limitler olarak belirlenmişlerdir. Bunun için SAR kavramı kullanılmaktadır. Yani bu limitler sadece dokularda tutulan ve ısıya dönüşen güç ile ilgilidir. Fizyolojik, kimyasal, biyolojik hatta psikolojik etkileri göz önüne almamaktadır. Temel limitlerden yola çıkarak türetilen limitler ise frekansa göre ortamdaki en yüksek alan siddetini belirlemektedir (35, 36). Ortalama 2 W çıkış gücüne sahip 900 MHz'de çalışan bir cep telefonundan 2,2 cm uzaklıkta 400 V/m siddetinde elektrik alan siddeti ölçülmüştür. Bu değer 1800 MHz'e 1 W çıkış gücü ile 200 V/m'dir. Kontrollü ve kontrolsüz etkilenme için sınır değerler belirlenirken mesleği gereği elektromanyetik enerjinin etkisinde kalanların konu ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve gerekli önlemleri almış olabilecekleri varsayımı yapılmış ve genel yaşam alanlarında insanların kendi bilgi ve kontrolleri dışındaki etkilenmeleri

düşünülerek kontrolsüz alanlar için sınır değerlere ek olarak 5 kat koruma faktörü eklenmiştir. GSM 900 ve DCS1800 sistemleri için sınır değerler tablo 3'te verilmiştir (6, 7, 33).

Frekans	900 MHz		1800 MHz	
	Tek bir cihaz için sınır değer	Ortamın toplam sınır Değeri	Tek bir cihaz için sınır değer	Ortamın toplamı sınır değeri
Elektrik Alan Şiddeti	10, 23 V/m	41, 25 V/m	14, 47 V/m	58, 34 V/m
Manyetik Alan Şiddeti	0, 027 A/m	0, 111 A/m	0, 038 A/m	0, 157 A/m
Güç Yoğunluğu	0, 28 W/m ²	4, 5 W/m ²	0, 56 W/m ²	9, 0 W/m ²

Tablo 3: Türkiye'de kontrolsüz etkilenme için sınır değerler.

2.1.4. Elektromanyetik alanın biyolojik etkileri

Biyolojik etki ile yan etki arasındaki farkı anlamak önemlidir. Biyolojik etki, sistemde EMD'ye maruziyet sonucunda ölçülebilir ya da dikkate değer fiziksel değişiklikler olduğunda ortaya çıkar. Yan etki ise biyolojik etkinin vücudun tolere etme sınırlarının dışına çıktığında oluşur ve sonuçta zararlı etkilere yol açar. EMA'nın iki tür etkisi vardır. Birinci kısım; Kısa zamanda hissedilen etkiler diyebileceğimiz bas ağrıları, göz yanmaları, yorgunluk, halsizlik ve bas dönmeleri gibi şikâyetlerdir (1). Ayrıca gece uykusuzlukları, gündüz uykulu dolaşım, küskünlük ve sürekli rahatsızlık nedeniyle topluma katılmamak gibi neticeler deliteratürde rapor edilmiştir (2- 5). Diğer bir etki ise; Moleküler ve kimyasal bağlara, hücre yapısına, vücut koruma sistemine yaptığı ve uzun sürede ortaya çıkabilen etkilerdir (6- 9).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan yorumlar yapılmaktadır. Kanseri arttırıcı etkisi mevcuttur (38- 43). Etkilerinin oluşması EMA'nın frekansına, siddetine, vücut ölçülerine, vücudun elektriksel özelliklerine, MA'nın mesafesine ve en önemlisi etki süresine bağlıdır. Zayıf manyetik alanın insan sağlığına zararlı olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Bu zayıf alanların hemen gözle görülebilecek bir zararları yoktur. Fakat hayvan hücresi üzerinde yapılan

deneylerde zayıf manyetik alanın hormon ve enzim seviyesini değistirmek, dokulardaki kimyasalların hareketini engelleme gibi biyolojik etkenlere sebep olduğu kararına varılmıştır (10, 30- 33).

RF(radyofrekans) dalgalarının oluşturduğu biyolojik etkilerin canlı organizma üstünde güvenilir bir sınırdaki kalması için, insan hücre ve dokularını temsil eden matematiksel modeller ile çalışmalar yapılmaktadır. RF dalgalarının bilinen potansiyel biyolojik etkileri su baslıklarda toplanabilir (10, 30- 33).

- Tek bir hücre veya hücre sistemlerine etkiler;
- Moleküler etkiler;
- Hücre içi sistemler üzerine etkiler;
- Genetik düzen ve gelişme üzerine etkiler;
- Genetik ve mutajenik etkiler;
- Teratolojik etkiler;
- Büyüme ve gelişme etkileri;
- Gelişmiş organ, doku veya hücre sistemleri üzerine etkiler;
- Testisler üzerine etkiler;
- Kardiyak fonksiyona etkiler;
- Sinir sistemi ve davranış nöroendokrinolojik tepkiler üzerine etkiler;
- Hematolojik etkiler;
- İmmünolojik etkiler; metabolizma ve düzenleme sistemleri üzerine etkiler;

Son yıllarda büyük çapta araştırmalar yapılmasına neden olan bir etki ise insan yapımı kuvvetli manyetik alan kaynağından doğan hastalıklardır.

Cep telefonu zararları üzerinde de birçok araştırma yapılmaktadır. Kandaki zararlı proteinlerin ve toksinlerin beyne girmesini engelleyen savunma mekanizmasını devre dışı bırakmaya (17, 44, 45), yorgunluk, bas ağrısı, deride yanma hissi ortaya çıkarmaya, yüksek tansiyon oluşmasına, bas ağrıları, bas dönmesi ve dikkatin dağılmasına sebep olduğuna dair bulgular elde edilmistir (10, 30, 32, 33, 37, 46).

Cep telefonu Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz (MS) gibi sinir hastalıklarının oluşma riskini arttırmaktadır (47). Kulaklık–mikrofon seti kullananların %80'inde bu tip sorunların olmadığı gözlenmiştir. Bu tip elektromanyetik alanların genelde iki etkisinden bahsedilir. Birisi ısı etkisidir. Çünkü yaydığı enerji, insan vücudundan geçerken bir miktar emilir, tutulur ve içerde bir ısı birikimi oluşur. Bu ısı istenmeyen sonuçlara sebep olabilir. İkincinin etkisi ise canlı organizma içindeki birbirine bağlanmış olan molekülleri, atomları etkiler ve bozar (39, 48- 53,).

Organizma kendini tamir eder, düzeltir. Ama bir an kontrolden çıkabilir. Kontrolden çıktığında ise basit bir iki hücrenin ölümüne veya kanser gibi ölümcül bir hastalığa neden olabileceğinden şüphelenilmektedir (38- 43).

Yapılan çalışmalarda düşük siddette EM alanlara maruz kalmanın; biyomoleküllerin (DNA, RNA ve protein) sentezi, hücre bölünmesi (39, 48- 53, 54), kanser oluşumu (38- 42), hücre yüzeyine ait özellikler, membrandan kalsiyum giriş–çıkışı ve bağlanması üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (55).

Biyokimyasal ve fizyolojik olarak yine hücre ve dokularda, hormonların etkilendiği, doku ve hücrelerin hormonal cevabının değiştiği, karbonhidrat, nükleik asit ve protein metabolizmasının değiştiği, yapısal değişiklikler gözlemlendiği, farklı antijenlere karşı immun cevabın etkilendiği gözlenmiştir (17, 44, 45, 56, 57).

2.2. Epilepsi

2.2.1. Tanımı ve epidemiyolojisi:

Epilepsi, yeni doğandan yaşlı popülasyona kadar herkesi etkileyebilen, birbirinden çok farklı etiyoloji ve farklı çeşitte epilepsi nöbetleri üretmeye yol açan bir beyin bozukluğudur (58). Dünya Sağlık Örgütü (WHO- World Health Organization), epilepsi hastalığını serebral nöronların aşırı deşarjına bağlı tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize, çeşitli etiyolojiler ile gelişen kronik bir beyin

hastalığı olarak tanımlamıştır (59). Uluslararası Epilepsi Derneği (ILAE) ise epilepsi hastalığını, beynin epilepsi nöbetleri oluşumu ile birlikte bu durumun nörobiyolojik, kognitif, fizyolojik ve sosyal sonuçları olarak açıklamıştır (60). Beyindeki sinir hücrelerinin aşırı deşarjına bağlı olarak ortaya çıkan epilepsi nöbeti, epilepsi hastalığının bir semptomu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca epilepsi diyebilmek için farklı günlerde en az iki kez provoke olmamış epilepsi nöbeti geçirilmesi gerekmektedir (61). Epilepsi hastalığına çoğunlukla tedavisini ve değerlendirmesini güçleştiren çeşitli sendromlar, öğrenme bozuklukları, diğer nörolojik defisitler, fizyolojik ve psikiyatrik problemler ve özellikle yaşlı hasta popülasyonunda görülen çoklu ilaç kullanımı eşlik etmektedir. Doğru ve uygun ilaç tedavisi seçimi ile epilepsi hastalarının yaklaşık üçte ikisi, nöbetlerinin kontrol altına alınması ile normal hayat kalitesine ulaşabilmektedir (62).

Epilepsi hastalığı her yıl 100 bin kişiden 20-50 kişiyi etkilemektedir ve bu sayının çocuklarda ve yaşlı popülasyonda daha yüksek olduğu bilinmektedir (63). Daha az varlıklı insanların bilinmeyen sebeplerden ötürü daha yüksek bir insidansa sahip olduğu gösterilmiştir (64). Sağlık sistemlerinin yetersiz olması, beyin enfeksiyonlarının daha yüksek risk taşıması ve genellikle epilepsi hastalarının tedavi görmemesi gibi nedenlerden ötürü, fakir ülkelerde epilepsi insidansı (100 bin kişiden > 100 kişi/yıl etkilenmekte) daha yüksek olmaktadır (65).

Epilepsi prevalansı ise yılda 1000 kişide 4-10 kişi olarak belirtilmiştir (63). Yapılan birkaç çalışmada farklı genetik ya da çevresel faktörlerin olduğu bölgelerde prevalansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (66).

2.2.2. Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması:

Epilepsi terimi, tekrar eden spontan epilepsi nöbetleri olduğu zaman kullanılmaktadır. Nöbetler ve epilepsiler fokal ve jeneralize nöbet/epilepsiler olarak tanımlanabilmektedir. Fokal nöbetler, yalnızca bir hemisferden kaynaklanan nöbetler olarak tanımlanırken, jeneralize nöbetler her iki hemisferden kaynaklanan nöbetler olarak belirlenmiştir (67). Epilepsinin farklı

tipleri, sadece altta yatan mekanizmadaki farklılığa bağlı değildir. Tümör, enfarktüs, kortikal malformasyon gibi epilepsiye neden olan sebeplerin belirlendiği 'semptomatik' epilepsiler, sebebi belirlenemeyen fakat çoğunlukla kalıtsal yatkınlığın neden olarak gösterildiği 'idiyopatik' epilepsiler ve etiyolojik bir neden bulunamayan fakat semptomatik olan epilepsiler ise 'kriptojenik' epilepsiler başlığı altında incelenmektedir.

2.2.3. Etiyolojisi:

Epilepsilerin önemli bir bölümünde etiyoloji saptanamıyor olsa da, sıklıkla altta yatan bir beyin hastalığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Herhangi bir beyin rahatsızlığı epilepsiye yol açabilirken, aynı beyin rahatsızlığı olan herkeste epilepsi ortaya çıkmamaktadır. Çocuk ve genç erişkinlerde görülen epilepsinin sebebi çoğunlukla bilinemez ya da genetik orjinli olarak belirlenirken, daha yaşlı hastalarda, altta yatan bir beyin tümörü, serebrovasküler hastalık ya da kafa travması epilepsinin ortaya çıkış sebebi olarak saptanmaktadır (WHO, 2001). Ayrıca bebeklikte geçirilen ateşli konvülsiyonlar, çocukluk ve gençlik döneminde epilepsiye yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü bu oranın % 3 olduğunu bildirmiştir.

Epilepsilerin etiyolojisi aşağıda verilmiştir (68).

Hipokampal skleroz

- Tümör
- Glioma
- Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
- Ganglioglioma
- Diğer

Kortikal gelişim malformasyonları

- Fokal kortikal gelişim malformasyonları
- Hemimegalensefali
- Epidermal nevüs sendromu
- Heterotopik gri madde
- Hipotalamik hamartom
- Ito hepatomelanozisi
- Diğer

Vasküler gelişim malformasyonları

- Kavernöz angioma
- Arteriovenöz malformasyon
- Sturge-Weber sendromu
- Diğer

Santral sinir sistemi enfeksiyonları

- Menenjit
- Ensefalit
- Abse
- Diğer

Santral sinir sisteminin immünolojik enflamasyonları

- Ramussen Ensefaliti
- Vaskülit
- Diğer

Hipoksik-iskemik beyin hasarı

- Fokal iskemik infarkt
- Diffüz hipoksik-iskemik hasar
- Periventriküler Lökomalazi
- Hemorajik infarkt
- Venöz sinüs trombozisi
- Diğer

Kafa travması

- İntrakraniyal hemoraji ile giden kafa travması
- Penetre kafa travması
- Kapalı kafa travması

Kalıtsal patolojiler

- Tüberoz skleroz
- Progressif myoklonik epilepsi
- Metabolik sendrom
- Kanalopati
- Mitokondriyal bozukluklar
- Kromozomal ayrılma
- Genetik nedenler
- Diğer

Nedeni bilinmeyen striktürel beyin anomalileri

Diğer

2.2.4. Epilepsinin Oluşum Mekanizması (Epileptogenez)

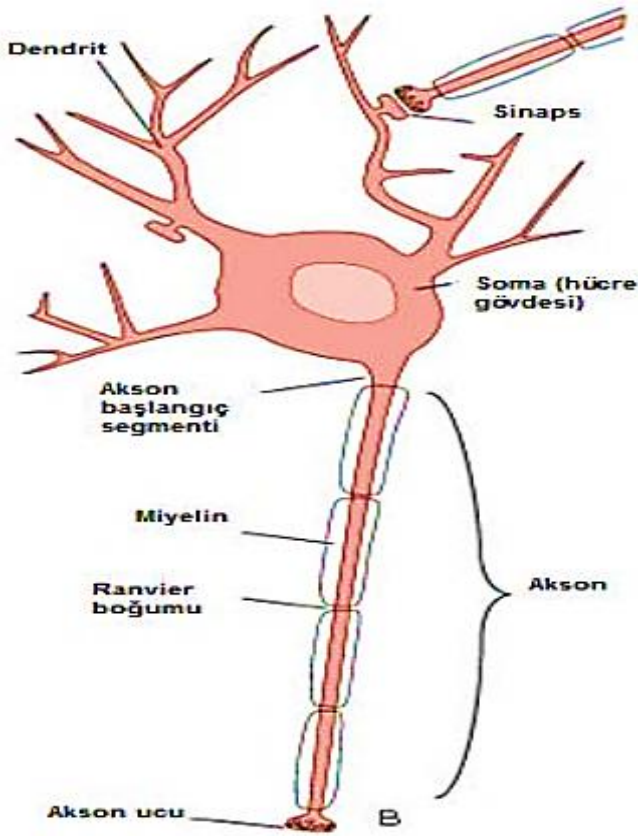
Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan ve sık görülen bir merkezi sinir sistemi hasarıdır. Uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen önemli bir bölümünde altta yatan hastalığa neden olan mekanizmalar bilinmemekte, bu yüzden tedavi yaklaşımları bazı ilaçlar ile sadece epileptik nöbetleri baskılamak yönünde olmaktadır. Tedavi yaklaşımlarının daha net sonuçlar vermesi öncelikle epilepsinin oluşum mekanizmasının (epileptogenez) daha iyi anlaşılması ve bu yönde çalışmalar yapılmasıyla mümkün olacaktır.

Epileptogenez terimi bir beyin hasarı neticesinde hücrel ve moleküler değişikliklerden kaynaklı beyin uyarılabilirliğinin artışı ve tekrar eden ani nöbetlerin görülmesi olarak ifade edilmektedir (69).

Nörolojik hastalıklar arasında çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra en sık rastlanan ikinci hastalık olarak belirtilen epilepsinin önemli bir bölümünün mevcut tanı yöntemleriyle sebebi bulunamamıştır Epilepsilerin karakteristiği olan epileptik nöbet fizyolojik olarak ani ve geçici krizler halinde gelen veya senkronize düşük frekanslı, voltajı yüksek elektriksel boşalmalar sonucu merkezi sinir sisteminin bir parçasının ya da tamamının engellenemeyen aktivite artışıdır. Çok sayıda nöron grubunun aynı anda aşırı uyarılabilir hale gelmesiyle ortaya çıkan deşarjlar, bu elektrokimyasal olaya dâhil olan sinir sisteminin bölgesine göre klinik belirtiler oluşturur.

Nöronlardaki bu aşırı uyarılabilirlik ile ortaya çıkan deşarjlarda klinik belirti oluşturduğu bölgeye göre parsiyal (kısmi etkiye sahip) ya da jeneralize (beynin tümünü etkileyen) nöbetler meydana getirir (70). İnsan vücudunda, birimler arasında iletişimi kurma, kimyasal uyarıları mekanik uyarılara çevirme gibi önemli fonksiyonları üstlenmiş olan sinir dokusu nöron adında sinir hücrelerinden oluşmaktadır. Merkezi sinir sisteminde yaklaşık 100 milyar nöron bulunmaktadır ve bir nöron soma olarak bilinen bir hücre gövdesi, dendrit ve aksondan ibarettir (şekil 4).

Dendrit, nöronun başka nöronlardan veya reseptörlerden gelen sinyali alan kısa uzantılarıdır. Akson ise nöronun aldığı sinyali dendrit bölgesinden uzağa doğru ileten kısımdır. Nöronların birbiri ile bağlantı kurduğu ve sinyalin bir nörondan diğerine geçtiği yere ise sinaps bölgesi denir. Kas hareketleri, hormon salgılanması, nefes alıp verme gibi sistemleri etkinleştirme ve yönetme görevlerini üstlenmiş olan sinir sistemi hücreleri bir hücreden diğer hücreye doğru olan bilgi akışını elektriksel impulslar ve kimyasal nörotransmitterler ile gerçekleştirir (70, 71).

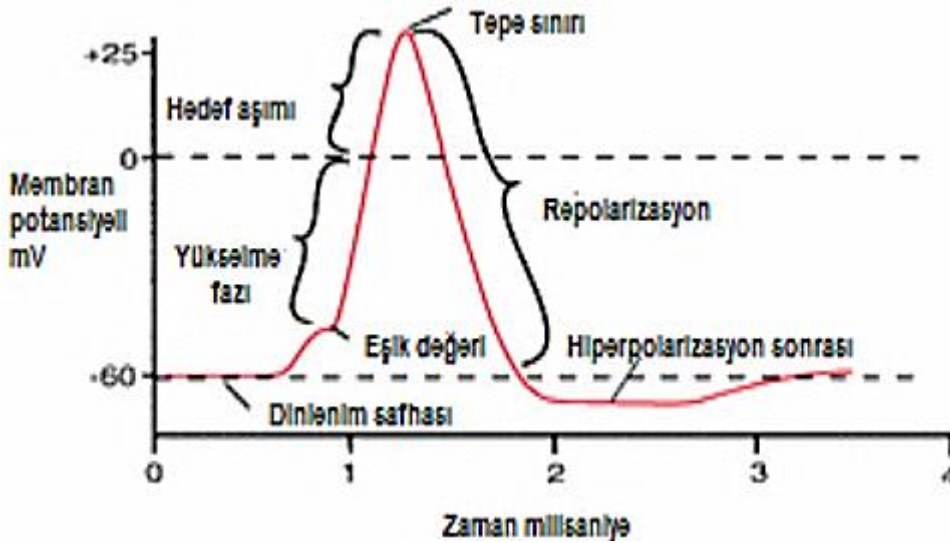


Şekil 4: Tipik bir nöron hücresinin yapısı. (71)

Vücuttaki nöron hücrelerinin iç ve dış ortamlarında elektrik akımını sağlamakla görevli çok sayıda elektrik yükü taşıyan iyon bulunmaktadır. Ancak hücre membranı lipitlerden yapılmış olması sebebiyle elektrik akımına elverişli değildir. Bu özellikleri ile hücre zarı hücrenin içindeki ve dışındaki elektrik yükleri arasına yerleşmiş bir sed oluşturur. Bu sed, yani hücre zarı, hücrenin içindeki ve dışındaki farklı yükleri birbirinden ayırdığına göre, iç ve dış arasında bir

potansiyel fark mevcut olacaktır. Bu potansiyel farka membran potansiyeli denir. Hücre uyarılmadığı zaman mevcut potansiyel farkına 'istirahat potansiyeli' denir. Hücre aktif iken membran potansiyeli değişir ve bu değişimle birlikte aksiyon potansiyeli (iş potansiyeli) oluşur.

Sinir membranında membran boyunca iletilen aksiyon potansiyeli ise sinir impulsu adını alır (72). Her aksiyon potansiyeli, normal negatif zar dinlenim potansiyelinden pozitif potansiyele ani bir değişme ile başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele döner. Aksiyon potansiyeli birbirini izleyen üç dönemden oluşmaktadır (72). Bir aksiyon potansiyelinin oluştuğu ve yayıldığı yerde akson tepesi eşik değere doğru depolarize olur. Aksiyon potansiyeli membran potansiyelinde meydana gelen geçici bir değişiklik olup kademeli olarak depolarizasyon, hızlı bir yükselme fazı, bir hedef aşımı ve repolarizasyon fazıyla karakterize olmaktadır. Repolarizasyon fazını ise membran potansiyeli tekrar dinlenme seviyesine gelmeden önce, bir hiperpolarizasyon sonrası fazı takip eder (şekil 5).



Şekil 5: Aksiyon potansiyelinin fazları (71)

a) Dinlenme Fazı: Bu dönem aksiyon potansiyeli başlamadan önceki zar dinlenme potansiyelini belirtir. Bu dönemde büyük bir negatif (-60 milivolt) zar potansiyelinin bulunması nedeniyle zar 'polarize' durumdadır.

b) Depolarizasyon Fazı: Bu sırada zar aniden sodyuma karşı aşırı geçirgen hale gelerek, çok büyük miktarda pozitif yüklü sodyum iyonunun aksonun içine alınmasına yol açar. Normal -60mV'luk 'polarize' durum, pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri akışına bağlı olarak potansiyelin hızla pozitif yönde yükselmesiyle kaybolur. Buna depolarizasyon denir. Kalın sinir liflerinde, aşırı miktarda pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri hareketiyle zar potansiyeli genellikle sıfır düzeyini 'aşarak' pozitif olur. Fakat bazı küçük sinir lifleri ve merkezi sinir sisteminin nöronlarının çoğunda potansiyel ancak sıfır düzeyine yaklaşır ve pozitif duruma geçmez.

c) Repolarizasyon Fazı: Zarın sodyuma geçirgenliği çok arttıktan sonra, saniyenin onbinde biri gibi kısa bir sürede sodyum kanalları kapanmaya başlar ve potasyum kanalları normaldeki haline göre daha fazla açılır. Ardından, potasyum iyonlarının dışa doğru hızlı difüzyonu normal negatif zar dinlenim potansiyelinin yeniden oluşmasını sağlar. Buna zarın repolarizasyonu denir. Hücre membranındaki bu depolarizasyon ve repolarizasyon olayları iyon kanalları aracılığı ile gerçekleşmektedir (70, 72).

Bir nöronun elektrofizyolojik uyarılmasında ve nöronlar arasındaki iletişimde iki temel mekanizma vardır. Birincisi aksonal iletimle aksiyon potansiyelinin oluşması ve ikinci mekanizma olan sinaptik aktarımla bir hücreden diğer hücreye sinyalin iletilmesidir. İyon kanalları bu işlemler için zemin hazırladığından, herhangi mutasyonla bozulan kanal fonksiyonu beyin uyarılabilirliğini değiştirebilir ve epileptik nöbetlere yol açabilir (73.)

Aksiyon potansiyeli sırasında depolarizasyon ve repolarizasyon süreci voltaja bağlı Na⁺ ve K⁺ kanallarının açılıp kapanmasıyla yürütülür. Sodyumun hücre içine akımıyla aktivasyon depolarizasyona yol açar, oysaki Na⁺ kanallarının hızlı inaktivasyonu ve K⁺'un dışarıya doğru akımıyla aktivasyon membran repolarizasyonundan sorumludur. Sonuç olarak hızlı Na kanal inaktivasyonunda aksama ya da K geçirgenliğindeki azalma yavaşlamaya yol açar ya da hücre membranında tamamlanmamış repolarizasyon aşırı uyarılmaya sonuçlanır. Aşırı uyarılmaya neden olan bu durumlar kanal hastalıklarının (kanalopati) altında yatan en yaygın mekanizmadır. İyon

kanallarından nöronal voltaj kapılı Ca² kanallarının temel fonksiyonu ise presinaptik sinir uçlarından transmitter salınımını düzenlemektir (73).

Epilepsi oluşumu ile ilgili moleküler mekanizmalar arasında voltaj bağımlı Na⁺ kanallarının aktivasyonu, GABA (gama amino butirik asit) sentez veya yıkımındaki değişiklikler, hücreSEL GABA alımının inhibisyonu, başta GABAA reseptörü olmak üzere çeşitli amino asit reseptörlerinin modülasyonu ve adenzin metabolizmasındaki düzenlenme ile ortaya çıkan değişiklikler yer almaktadır (69).

Normal bir beyinde uyarıcı ve baskılayıcı mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasıyla, en azından nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen bir artış sonucunda epilepsi oluşumuna yol açan mekanizmalar tetiklenebilir (69).

Beyin nöronlarındaki iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar çeşitli epilepsi sendromlarında belirlenmiştir. Nöronal ağda, baskılayıcı iletimde iş gören kanalın fonksiyon kaybetmesi nöronal baskılama sistemini bozarken, uyarıcı sinirsel iletimde (nörotransmisyon) rolü olan kanalın fonksiyon kazanması aşırı uyarılmaya (hiper-eksitasyon) neden olur ve her iki durumda epilepsiye yol açabilir (74).

2.2.5. İdiyopatik jeneralize epilepsi (IJE)

International League Against Epilepsy (ILAE) isimli epilepsi sınıflandırma ve adlandırma kuruluşunun 2001 yılında yapmış olduğu tanımlamaya göre idiyopatik jeneralize epilepsiler (IJE), altta yatan herhangi bir beyin hasarı ve nörolojik belirti olmaksızın ortaya çıkan ve tekrarlayıcı nitelikte nöbetlerle karakterize olan, sadece epilepsinin görüldüğü sendromlardır (75).

Epilepsili olguların yarısından fazlasını oluşturdukları bilinmektedir. ILAE'nin 1989 yılında yapmış olduğu ve günümüzde hala geçerliliğini sürdüren sınıflandırmada yer alan tüm epilepsi sendromları içerisinde genetik ilişkisinin en ön planda olduğu grup, idyopatik jeneralize epilepsiler olarak tanımlanmaktadır (76). İdiyopatik jeneralize epilepsi genetiğine yönelik ilk çalışmada, epilepsi

hastası yakınlarında görülen riskin normal bireylere oranla 1,5 tan 5 kata kadar daha fazla olduğu bulunmuştur (76). Bunu takiben gerçekleştirilen araştırmalar IJE ailelerin çocuklarında epilepsi riskinin % 5-10 oranında arttığı göstermiş ve genetik bir temelinin olduğuna kanıt oluşturmuştur.

Çoğunlukla multifaktöriyel kalıtım şekline sahip olduğu bilinen ve çevresel faktörlerin etkisi ile şekillenen idiyopatik jeneralize epilepsiler nadiren de olsa OD (otozomal dominant) veya OR (otozomal resesif) kalıtım özelliği göstermektedir (77).

Aile incelemeleri ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerin, bazı epilepsi formlarının kalıtsal olduklarını göstermeleri üzerine son yıllarda epilepsi genetiğine ilgi oldukça artmıştır. Günümüzde gen teknolojilerinin de yaygınlaşması ile birlikte bazı epilepsi sendromlarının genetik yapısı aydınlatılmış ve diğerlerine ilişkin çalışmalarda hız kazanmıştır (78). Epilepsi, toplumda sık görülen hastalıklarının çoğu gibi kompleks bir genetik geçişe bağlı olarak gelişir. Kompleks kalıtım ise bir veya daha fazla gen ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kalıtım modelidir ve çoğu epilepsi türünde kalıtım şeklinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (79). Bu olgularda birden fazla gen aynı epilepsi sendromuna yol açabildiği gibi (poligenik), edinsel ve çevresel faktörler birlikte rol oynayabilmektedir (multifaktöriyel). Epilepsi çalışmalarında karşılaşılan bir başka zorluk ise epilepsinin yüksek heterojenite gösteren bir hastalık olmasıdır. Yani aynı genlerde meydana gelen farklı mutasyonlar değişik epilepsi sendromlarına yol açabildiği gibi (fenotipik heterojenite), farklı genlerde meydana gelen mutasyonlarda aynı sendromu oluşturabilmektedir (genotipik heterojenite) (şekil 6).



Şekil 6: Genetik ve fenotipik heterojenite. BFN-I-C: Selim ailesel yenidoğan- infantil konvülsiyonları, CAE ve FN: Çocukluk çağı absans epilepsisi ve febril nöbet, GABRG2: Gamma amino bütirik asit reseptörü gamma-2 alt ünitesi, GEFS+: Febril nöbet artı jeneralize epilepsi, SCN1A: Sodyum kanal geni alfa 1 aşt ünitesi, SCN1B: Sodyum kanal geni beta 1 alt ünitesi, SCN2A: Sodyum kanal geni alfa 2 alt ünitesi, SMEI: Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi (77).

2.2.5.1. Bir Kanal Hastalığı (Kanalopati) Olarak IJE

Hücre membranlarında transmembran iyon geçişlerini kontrol eden ve düzenleyen iyon kanallarında meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan, iyon kanalları ile ilişkilendirilmiş olan hastalıklara, kanal patojenleri anlamına gelen kanalopatiler adı verilmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde periyodik paralizi, epizodik ataksi, migren, miyotoni ve özellikle idiyopatik jeneralize epilepsi gibi nörolojik hastalıkların iyon kanalı mutasyonları sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir.

Bu tür hastalıklardaki karakteristik özellik klinik bozukluğun ani nörolojik fonksiyon kaybı olması ve ataktan sonra hastaların normal durumlarına geri dönmesidir. Yani kanal patolojileri, depolanma ve metabolik hastalıklardaki gibi kalıcı veya ilerleyici bozukluğa yol açan hastalıkların aksine ani ve geçici krizler oluşturmaktadır (80, 81).

Son yıllarda yapılan çalışmaların moleküler düzeyde yoğunlaşması ile birçok nöron tipinde, özellikle nöronların dendrit bölgelerinde özgüllük gösteren Ca^{+2} , K^{+} ve Na^{+} iyon kanalları gösterilmiştir.

Bu kanallarda meydana gelen mutasyonların nöronal membranlarda aşırı uyarılabilirlik meydana getirerek nöbet oluşumunu tetiklediği ve özellikle epilepsi alt tiplerinden olan IJE ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (82).

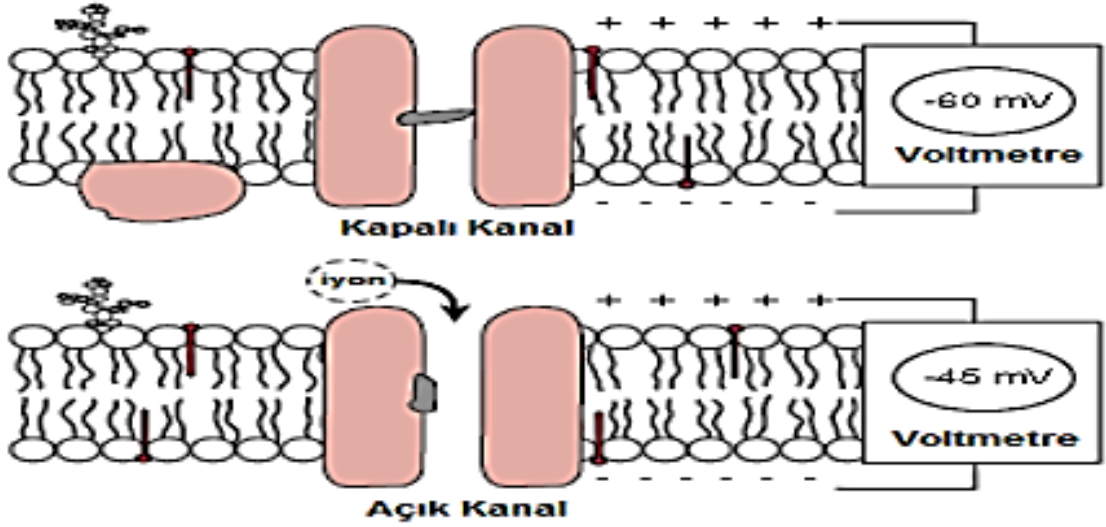
2.2.6. İyon kanalları

Bitki ve hayvan hücre membranlarında bulunan, sitosolü dış ortama bağlayan ve transmembran iyon geçişlerine izin veren membran proteinlerinin oluşturdukları geçitler iyon kanalı olarak adlandırılmaktadır. Diğer kanal oluşturan proteinlerden farklı olarak her zaman açık bulunmayan ve bir saniyede bir milyon iyon geçişine izin verebilecek düzeyde düzenlemeye tabi özel görev üstlenmiş özel yapılardır. İyon kanalları iki veya daha fazla alt ünitelerden oluşan temel bir glikoprotein yapısında bulunan, iyonların seçici ve hızlı geçişine izin veren membran proteinleridir. Tipik bir iyon kanalı transmembran bir por, seçici bir filtre ve voltaj bağımlı ya da ligand bağımlı bir kapıdan oluşmaktadır. Sodyum, potasyum, klorit veya kalsiyum gibi iyonların elektrokimyasal fark yönünde akımına izin veren iyon kanalları, geçirdikleri iyonların yanısıra açılmalarına sebep olan etken ve sinyallere göre voltaj kapılı iyon kanalları ve ligand kapılı iyon kanalları olmak üzere ikiye ayrılırlar (83, 84).

2.2.6.1. Voltaj kapılı iyon kanalları

Biyokimyasal olarak bakıldığında hücre içi ve dışı arasında iyon konsantrasyonu farklılık göstermektedir. Hücre içi ve dışı arasındaki konsantrasyonları farklı olan bu anyon ve katyonların iki bölüm arasındaki paylaşımı ise istirahat (dinlenim) transmembran potansiyelini oluşturmaktadır. İstirahat durumunda bir sinir hücresi içinde dışına oranla 50-100 mV negatif bir potansiyel mevcuttur. Bu potansiyelin 5 nm kalınlığında bir zarın iki yüzü arasında olduğu göz önünde tutulursa 100,000 V/cm gibi dev bir potansiyel farkı meydana getirdiği anlaşılmaktadır.

Bu dev potansiyel farkının meydana getirdiği elektrik sahasının baskısı altında kalan zar proteinlerinin elektriksel potansiyele sahip yan grupları, bu yüksek elektrik alanının değişiminden etkilenerek yapı değişiklikleri meydana getirirler (şekil 7) (83).



Şekil 7: Voltaj kapılı iyon kanalları. Voltaj kapılı kanallar membran potansiyelinde bir değişiklik oluncaya dek kapalı durumdadırlar.

Voltaj kapılı K^+ , Na^+ ve Ca^{2+} kanalları, kanal kapısı ve geçirgenliği yöneten bir temel α alt ünitesi ve bir veya daha fazla sayıda β , γ veya δ olarak adlandırılan işlevsel küçük alt ünitelerden oluşmaktadır. α alt ünitesi her biri 6 transmembran segment (S1-S6) içeren tetramerik yapıda homolog domainlerinden (I-IV) oluşmaktadır. Bütün voltaj kapılı katyon kanallarında, S4 segmenti kanal proteininin voltaj bağımlılığını meydana getirmektedir. Seçici filtreli iyonik porun büyük bir kısmını ise S5 ve S6 ilmikleri şekillendirmektedir (73).

Elektriksel olarak uyarılabilen bütün hücrelerin plazma zarları aksiyon potansiyeli üretme yeteneğine sahip voltaj kapılı katyon kanallarına sahiptir. Zar potansiyelinin daha düşük eksi değere kaymasıyla yani plazma zarının depolarize olmasıyla birlikte aksiyon potansiyeli meydana gelmektedir. Aksiyon potansiyeli plazma zarının sadece bir bölümünü ilgilendirir. Ancak bu küçük bölümde kendini şiddetlendiren depolarizasyon, zarın komşu bölgelerini depolarize etmeye yeterlidir ve bu yolla aksiyon potansiyeli depolarizasyonun başlangıç bölgesinden bütün plazma zarını kapsayana dek yayılım gösterir.

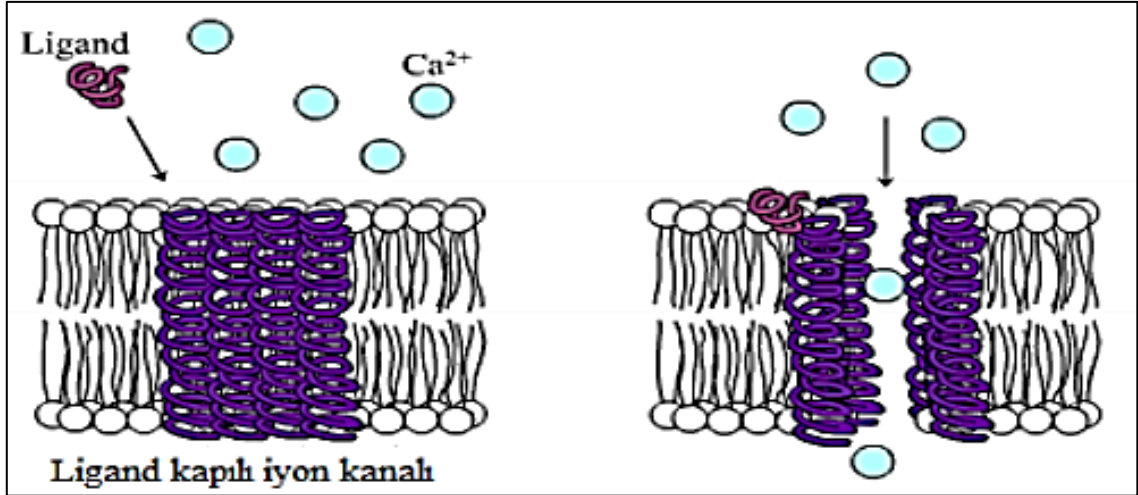
İskelet kası ve sinir hücrelerinde depolarizasyona sebep olan bir uyarıcı, elektrokimyasal fark yönünde Na^+ iyonlarının hücreden içeriye girmesini sağlayan voltaj kapılı Na^+ iyon kanallarının açılmasına neden olur. Artı yüklerin

hücre içerisine depolanması zarın depolarizasyonunu arttırarak daha çok Na⁺ iyonunun hücre içerisine girişini mümkün kılmak için daha fazla Na⁺ kanalları açar. Bu işlem zarın o bölgesindeki -70 mV luk dinlenme potansiyelinden, neredeyse Na⁺ denge potansiyeli olan +50 mV a gelinceye kadar kendini arttıran bir şekilde devam eder. Bu noktada eğer kanalın açık konumu sabit ise, hücre bütün Na⁺ kanallarının sürekli açık konumda olduğu yeni bir dinlenme durumuna geçecektir. Hücre bu tarzdaki kalıcı bir elektriksel kasılmadan ancak 2 mekanizma ile birlikte kurtarılabilir. Bunlardan birincisi Na⁺ kanallarının etkisizleştirilmesi, diğeri ise voltaj kapılı K⁺ kanallarının açılmasıdır. Na⁺ kanalları, zar hala depolarize olsa bile kanalları hemen kapatabilecek etkisizleştirme düzeneğine sahiptir. Yabir Na⁺ kanalı üç farklı konumda bulunabilir: kapalı, açık ve etkisizleştirilmiş (84, 85).

Voltaj kapılı K⁺ kanalları ise etkinleşmiş plazma zarını, başlangıçtaki eksi potansiyeline döndüren ve ikinci bir dürtüyü aktarmaya hazır hale getiren ikinci bir işleve sahiptir. Na⁺ iyonlarının içeri akışı, voltaj kapılı K⁺ kanallarının açılması ile içeriye giren K⁺ iyonları tarafından baskılanır ve zar hızlı bir şekilde K⁺ denge potansiyeline döner. Bu kanallarda meydana gelen değişiklikler nöronların aşırı uyarılabilirliğine ve ard arda gelişen hızlı aksiyon potansiyellerinin oluşumuna sebep olabilir. K⁺ kanallarının çoğu Na⁺ ve Ca²⁺ gibi iyonların hücre içerisinde birikmesi sonucu aktif hale gelir. Diğeri bir voltaj kapılı katyon kanalı olan Ca²⁺ kanalları ise sinir uçlarındaki presinaptik nörotransmitter salınımını düzenleme görevini üstlenmiştir (84, 85).

2.2.6.2. Ligand kapılı iyon kanalları

Transmitter kapılı, G-protein kapılı kanallar olarak da adlandırılan ligand kapılı iyon kanalları sinir hücreleri ile hedef hücreler (örn. kas hücreleri) arasında bulunan özel 'kimyasal sinapslar'da yer almaktadırlar. Bu kanallar reseptörlere ligandların (nörotransmitter) bağlanmasıyla seçici bir cevap olarak geçici süreliğine açılmaktadırlar (şekil 8).



Şekil 8: Ligand Kapılı İyon Kanalları. Bu kanallar reseptörlere ligandların (nörotransmitter) bağlanmasıyla seçici bir cevap olarak geçici süreliğine açılmaktadırlar (85).

İyon seçici olmalarının yanı sıra ligant için özel birleşim bölgesine de sahiptirler. Uyarıcı nörotransmitterler (ör: glutamat) kendi reseptörlerine bağlanınca reseptörle bağlantılı olan iyon kanalları açılır, hücre içine bir miktar pozitif yüklü iyon (ör:Ca⁺²) girdiği için hücre hipopolarize olur, yani daha kolay aksiyon potansiyeli oluşturabilecek hale gelir. Baskılayıcı nörotransmitterler denilen bir kısım ligand da (ör: GABA), kendi reseptörüne bağlandığı zaman, reseptörle bağlantılı klor kanalları açılır. Hücre içine negatif yüklü Cl⁻ iyonları girdiği için hücre hiperpolarize hale gelir, yani aksiyon potansiyeli oluşturma ihtimali azalır (83).

Ligand kapılı iyon kanallarını aktif hale getiren nörotransmitterler, asetilkolin (ACh), γ aminobütirik asit (GABA), glisin, Glutamat ve nükleotitlerdir (85).

2.2.7. İyon kanalı mutasyonları ve IJE ilişkisi

İdiyopatik epilepsiye neden olan ilk gen mutasyonunun (1995) bulunmasıyla birlikte, epilepsinin iyon kanalları ile ilişkili olduğu görüşü ortaya atılmış ve yapılan çalışmalardan elde edilen genetik keşifler, idiopatik jeneralize epilepsilerin patofizyolojisinde voltaj kapılı ve ligand kapılı iyon kanallarının

rolünü ön plana çıkarmıştır. Voltaj kapılı ve ligand kapılı iyon kanallarının alt tiplerini kodlayan genlerdeki mutasyonların pek çoğunun nöron membranlarında depolarizasyonu uzattığı, tekrar ateşlenmeye yardım ettiği ve merkezi sinapslarda postsinaptik duyarlılığı veya nörotransmitter salınımı değiştirdiği anlaşılmıştır. Voltaj kapılı iyon kanalları olan sodyum, potasyum ve klor kanallarının mutasyonları jeneralize epilepsi formları ve infantil nöbetlerle ilişkili gösterilirken, ligand kapılı iyon kanalları olan nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ve gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerinin alt tiplerinde meydana gelen mutasyonlar ise frontal ve jeneralize epilepsilerin bazı sendromlarıyla bağlantılıdır (tablo 4) (86).

GEN	LOKUS	PROTEİN	SENDROM	KALITIM	REFERANS
GABRA1	5q34	GABAa reseptörü α 1 alt ünitesi	JME	OD	Cossette et al., 2002
GABRG2	5q31	GABAa reseptörü γ 2 alt ünitesi	CAE, GEFS*	OD	Wallace et al., 2001
GABRD	1p36	GABAa reseptörü Δ alt ünitesi	GEFS*	Bilinmiyor	Dibbins et al., 2004
SCN1A	2q24	Sodyum kanalı α alt ünitesi	GEFS*, SMEI	OD	Claes et al., 2001
SCN2A	2q24	Sodyum kanalı α alt ünitesi	GEFS*, BFNC	OD	Heron et al., 2002
SCN1B	19q13	Sodyum kanalı α alt ünitesi	GEFS*	OD	Wallace et al., 1998
KCNQ2	20q13	M-tip potasyum kanalı	BFNC	OD	Biervert et al., 1998
KCNQ3	8q24	M-tip potasyum kanalı	BFNC	OD	Charlier et al., 1998
CHRNA4	20q13	Nikotinik Ach reseptörü α 1 alt ünitesi	ODNFLE	OD	Steinlein et al., 1995
CHRNAB2	1p21	Nikotinik Ach reseptörü β 2 alt ünitesi	ODNFLE	OD	De Fusco et al., 2000
LGI1	10q24	Lgi1 proteini	ADPEAF	OD	Kalachikov et al., 2002
CLCN2	3q26	Voltaj kapılı klorid kanalı	IJE	OD	Haug et al., 2003
EFHC1	6p12-p11	EF-el yapısına sahip protein 1	JME	OD	Suzuki et al., 2004
BRD2(RING3)	6p21	Bromodomain-containing protein 2	JME	OD	Greenberg et al., 2000
KCNJ10	1q22-q23	M-tip potasyum kanalı	IJE	Bilinmiyor	Buono et al., 2004

Tablo 4: İdyopatik jeneralize epilepsiyle ilişkili bulunmuş iyon ve non-iyon kanalı genleri, lokalizasyonları, sendrom tipleri ve kalıtım modelleri.

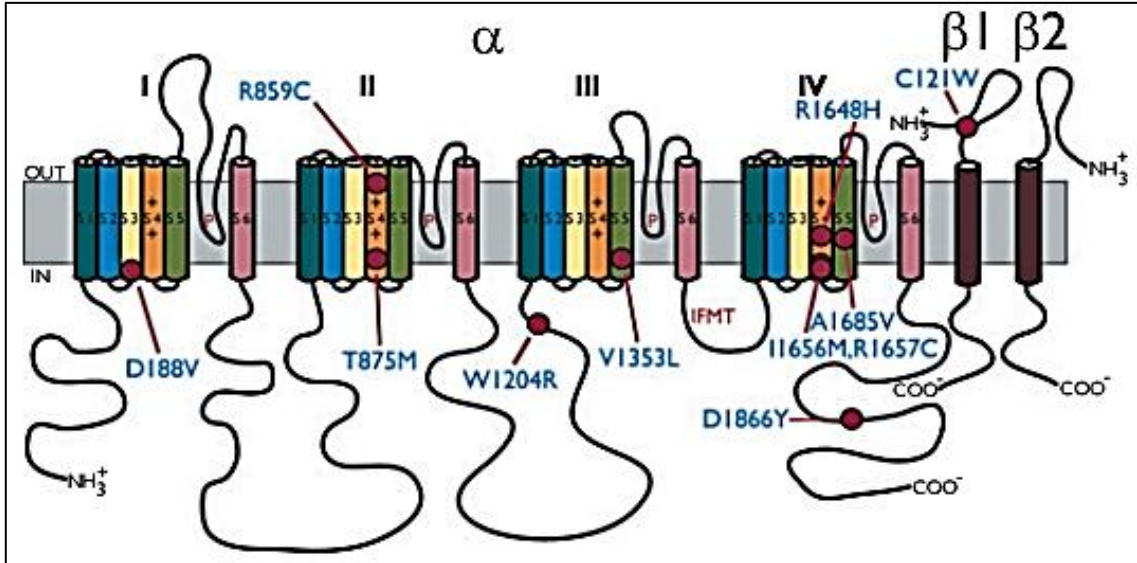
2.2.7.1. Na⁺ iyon kanalı mutasyonları

Görevi aksiyon potansiyelinin başlamasını ve yayılımını sağlamak olan Na⁺ iyon kanalları nöronal uyarılabilirlik açısından önemli belirleyicilerdir. Yapılan moleküler analizler memeli beyinde bulunan sodyum kanallarının α (260kDa), β 1 (36kDa) ve β 2 (33kDa) alt ünitelerinden oluştuğunu, α alt ünitesinin 9, β alt ünitesinin ise 4 gen tarafından kodlandığını ortaya çıkarmış ve bu alt ünitelerde meydana gelen mutasyonların epilepsi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (87).

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda alt ünitesinde epilepsiye ilişkin mutasyon taşıyan üç Na⁺iyon kanalı tanımlanmıştır (88).

2.3. SCN1A Geni

SCN1A (sodium channel, neuronal type I, alpha subunit; SCN1A) geni NAC1, Na_v 1.1 (sodium channel, brain type I, alpha subunit) isimleri ile de bilinir. Na kanalı alfa alt ünitesi (SCN1A) 4 homolog bölgeden oluşur(I-IV) .Her bölgede 6 tane transmembran segment vardır(S1-S6). S5 ve S6 rasındaki saç tokası şeklindeki kısım Na kanalının porunu oluşturur. Üç ve dördüncü bölgeleri bağlayan intrasellüler ilmek inaktivasyon kapısını oluşturur (89). Yetişkinlerde SSS deki kanallarda Beta 1-2-3-4 alt üniteleri bulunur. Beta alt üniteleri alfa alt ünitesine tamamlayıcı olarak eksprese olurlar. SSS de alfa alt üniteleri beta1 ve ya beta3 ve beta2 veya beta 4 ile ilişkidir (90- 92) (şekil 9).



Şekil 9: SCN1A'daki mutasyonların neden olduğu epilepsi (93).

Her bir beta alt ünitesi bir tek transmembran segmentinden oluşur, bu da bir ekstrasellüler immünglobulin benzeri ilmek ve intrasellüler karboksi terminal ucundan oluşur. Beta 2 ve ya beta 4 alt ünitesi alfa alt ünitesine disülfid bağı ile

kovalen olarak bağlıdır ve alfa alt ünitesi beta1 ve ya beta 3 alt ünitelerine nonkovalent olarak bağlıdır (94).

Alfa alt ünitesinin voltaj bağımlılığı, kinetiği ve lokalizasyonu beta alt ünitesi ile ilişkisine bağlıdır. Memelilerde voltaj kapılı Na kanalları alfa alt ünitesi 9 gen tarafından kodlanır (SCN1A----SCN11A). SCN6A ve SCN7A voltaj kapılı olmayan Na kanallarını kodlayan aynı geni temsil eder. Bu genler 9 tane farklı izoform kodlar, bu izoformlar Na_v 1.1 den Na_v 1.9 a kadar şeklinde gösterilir (95, 96). Bunlardan 4 izoform SSS de yüksek seviyelerde eksprese olur(Na_v 1.1- Na_v 1.2- Na_v 1.3- Na_v 1.6),dördü ise periferel SS de yüksek seviyelerde eksprese olur(Na_v 1.6- Na_v 1.7- Na_v 1.8- Na_v 1.9),kalan 2 izoformdan Na_v 1.4 erişkin iskelet kasında ve Na_v 1.5 embriyonik iskelet kası ve kalp kasında eksprese olur (97).

İnsanda 2q24 de lokalize olan SCN1A geni sıçanda 3q21 de lokalizedir. insanda SCN1A geninin 8133 baz çifti-8100 baz çifti-8049 baz çifti olmak üzere 3 splicing variantı vardır.

SSS' deki izoformlar gelişimde farklı zamanlarda ve farklı lokalizasyonlarda bulunurlar. Na_v 1.1 doğumdan kısa süre sonra tespit edilebilir ve erişkinliğe kadar artar. Yetişkin SSS de Na_v 1.1 kaudal bölgede ve spinal kordda predominant kanaldır. Na_v 1.1 dendrit ve hücre bodylerinde yüksek seviyede görülür ve nöronların akson kısımlarında da görülebilir (98). Na_v 1 fast spiking parvalbümin pozitif nöronların akson inisial segmentinde de görülür. Bunun yanında her Na kanalı izoformunun aksiyon potansiyelinde başlama ve yayılmada özel rol oynadığı düşünülmektedir (99).

İnsanda başlıca SSS de eksprese olan Na kanalı alfa subünitesi genlerindeki mutasyonların epilepsiye sebep olduğu gösterilmiştir.SCN1A mutasyonları dravet sendromu ve infantlarda şiddetli idiopatik generalize epilepsi olarak bilinen ana neden olarak kabul edilmekte ve rutin genetik tanı testlerinde teşhise yardımcı olarak kullanılmaktadır (99).

2.4. Deneysel Epileptik Modeller

Epilepsi için kullanılan antiepileptik ilaçların ve konvulziyon eşiğini değiştiren etkenlerin insanlar üzerindeki etkileri saptanmadan önce, deneysel epileptik hayvan modelleri ile etkileri incelenmiştir. Şu anda klinikte kullanılan birçok antiepileptik ilacın geçerliliği, bu modeller üzerinde ispat edilmiştir. Klinikte kullanılan ilaçların yanısıra, manyetik alan gibi dış etkenlerin veya ketojenik diyet gibi beslenme faktörlerinin, konvulzyon eşiğine etkisi hayvan modelleri üzerinde çalışılmıştır. Hayvanlarda konvulziyon modeli oluşturmak için kimyasal ve elektriksel yöntemler kullanılmıştır. Her yöntem değişik klinik nöbet türlerini temsil etmektedir. Birçok epileptik hayvan modeli, rat ve fareler üzerinde uygulanmıştır (100, 101).

2.4.1. Kindling

Kindling; elektriksel ya da kimyasal subkonvülsif uyarıların tekrar tekrar uygulanması ile konvülsiyon aktivitesinde progressif yoğunlaşma ile sonuçlanan bir fenomendir. Deney hayvanında uyarı generalize konvülsiyon oluşturuyor ise kindling tamamlanmış ve bundan sonra bu anormal uyarılabilir durum kalıcı hale gelmiş demektir (102). Nöronal uyarılabilirlikteki kalıcı değişiklik sinaptik etkide plastik değişiklikler olduğunu düşündürmektedir (103). Kindling, epilepsi ve epileptogenezisin deneysel modelini oluşturur (104, 105). Elektriksel ve kimyasal uyarılar kullanılarak kindling modeli oluşturulabilir (106).

Başlıca kullanılan kindling modelleri aşağıda belirtilmiştir:

1) Elektriksel model

Maksimal Elektroşok (MES)

2) Kimyasal yöntemler

PTZ ile indüklenmiş model

Pikrotoksin ile indüklenmiş model

Striknin ile indüklenmiş model

Bikukulin ile indüklenmiş model

Aminofilin ile indüklenmiş model

Konvulzan barbitüratlar kullanılarak elde edilen model

Kullanılan elektriksel ve kimyasal deneysel modellerle rat ve farelerde epileptik nöbet oluşturulur (100, 107). Kindling bir patolojik nöral plastisite formudur, elektriksel ya da kimyasal yöntemlerle beyin yollarının tekrarlayan aktivasyonu nöbet uyarılmasına karşı progressif bir hassasiyete yol açar (108). Elektriksel kindling kompleks parsiyel epilepsinin deneysel modelini oluştururken (109) PTZ ile indüklenen kimyasal kindling primer jeneralize epilepsi modelini oluşturmaktadır (110, 111).

2.4.1.1. Pentilentetrazol (PTZ)

Hayvan modellerinde oluşturulan epileptik nöbetlerin insanlardakine çok benzemesi nedeniyle Primer jeneralize nöbetlerin (PjN) oluşturulmasında PTZ en çok kullanılan ajanlardandır (112). PTZ, (1,5- pentamethylene; 6, 7, 8, 9 tetrahidro- 5 azetpotetrazol) bir tetrazol derivesidir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. PTZ, SSS uyarıcı etkisini GABAA / BZD reseptör kompleksine pikrotoksin bağlanma yerine bağlanarak ve Cl⁻ kanallarının açılmasını engelleyerek gösterir (113).

Pentilentetrazol, GABA sinapslarının etkinliğini GABA reseptör- BZD – klorid iyonofor kompleksi üzerinden azaltır ve nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırır. Tekrarlanan PTZ enjeksiyonları sonucu BZD reseptör sayısında artış olduğu bildirilmiştir (114, 115). PTZ uygulanması ile provake olan nöbetlerle, ekstra ve intrasellüler iyon miktarlarındaki değişiklikler ile artmış eksitator veya azalmış inhibitör aktivite nedeniyle spesifik membran fonksiyonlarında bozukluklar görülür (116, 117).

Merkezi sinir sistemindeki en önemli inhibitör sistemlerden biri olan adenzin ve bazı nöroprotektif ajanların PTZ nöbetleri sonrası konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (118).

2.4.1.2. PTZ ile indüklenen kindling

Düzenli olarak subkonvülsif dozda PTZ uygulanması PTZ-kindling adını almaktadır, bu uygulama ile provoke olan nöbetler spesifik membran fonksiyonlarındaki bozukluklar, extra ve intrasellüler iyon miktarlarındaki değişiklikler ile artmış eksitator ve/veya azalmış inhibitör aktivite nedeniyle görülür (116, 117, 119). PTZ ile indüklenen kimyasal kindling primer jeneralize epilepsi modelini oluşturduğu genel olarak kabul edilmesine rağmen (110, 111) PTZ'nin kronik sekonder jeneralize nöbetlere benzer hareketlere neden olduğunu belirten veriler de mevcuttur (119). Biz de çalışmamızda kimyasal kindling de en sık kullanılan ajanlardan biri olan PTZ'yi kullandık.

Nöbetler aşağıdaki biçimde derecelendirilmiştir (tablo 5).

Evre 0.	Cevap yok
Evre 1.	Kulaklar ve yüzde seyirmeler
Evre 2.	Vücuda yayılan konvülsif dalga
Evre 3.	Myoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde şaha kalkma
Evre 4.	Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler
Evre 5.	Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik ya da ölümcül nöbetler

Tablo 5: Nöbetlerin Derecelendirilmesi

3. MATERYAL VE METOD

3.1. DeneY Hayvanları ve DeneY Protokolü

Çalışmamızda ağırlıkları 300 ± 20 gr olan 32 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi DeneY Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Ratlar sınırlama olmadan standart rat yemi (Bil Yem, Ankara) ve şehir şebeke suyu ile deneY süresince beslendi. Ortam ısı $20-24^{\circ}$ C arasında tutuldu ve gündüz-gece ışık siklusuna uyacak şekilde aydınlatıldı. Çalışmanın tüm prosedürleri için Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı. Ratlar, ortama uyum sağlamaları için deneY başlangıcından iki hafta önce her grupta 8 adet olacak şekilde dört gruba randomize edildi

Grup I (8 rat): Kontrol grubu. Bu ratlara hiçbir maruziyette bulunulmadı.

Grup II (8 rat): Cep telefonu radyasyonu maruziyeti. Bu ratlar günlük 2 saat olmak üzere 30 gün cep telefonu radyasyonuna maruz bırakıldı. (2 h/30 gün)

Grup III (8 rat): Pentilentetrazol maruziyeti. Bu ratlar 30 gün süre ile gün aşırı 35 mg/kg dozunda intraperitoneal pentilentetrazol maruziyetine bırakıldı.

Grup IV (8 rat): Pentilentetrazol ile epilepsi oluşturulan ratlara cep telefonu radyasyonu maruziyeti. Bu ratlar 30 gün süre ile gün aşırı 35 mg/kg dozunda intraperitoneal pentilentetrazole ve günlük 2 saat olmak üzere 30 gün boyunca (2h/30gün) cep telefonu radyasyonu maruziyetine bırakıldı.

Çalışmada kullanılmak üzere grup 2 ve 4 için iki adet düzenek oluşturuldu. Her bir düzenek için 900 MHz elektromanyetik alan oluşturacak şekilde iki adet cep telefonunun antenleri birbirine sarmal şekildeki bakır tellerle bağlandı. Mekanizmanın çevresine dairesel olarak sıçan boyutlarına uygun eşit aralıklarla yerleştirilmiş sekiz adet plastik şişe yerleştirildi. Şişelerin sıçan

hareketlerinden etkilenmemesi ve sabit durması için elik kelepçelerle zemine monte edildi. Sıçanlar, başları mekanizmaya dönük olacak şekilde şişelere yerleştirildi. Sıçanlar gnaşını aynı saatte olmak üzere 2 saat cep telefonu radyasyonuna maruz bırakıldı. Bu şekilde çalışma 30 gün sürdürüldü.



şekil 10: Düzeneğin görünümü



şekil 11: Çalışma anından bir görüntü

3.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması ve Çalışılması

Deney sonunda ratlar bir gece önceden aç bırakıldı. Ertesi gün ratlara, anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı tarafından ketamin 100 mg/kg ve ksilazin 4 mg/kg intraperitoneal anestezisi uygulandı. Beyin cerrahisi uzmanı tarafından dekapitasyon metodu ile sakrifiye edildi ve beyin doku örnekleri alındı. Doku örnekleri cryotüplere konulup, sıvı nitrojende dondurulduktan sonra -80 derecede derin dondurucuda RNA izolasyonu yapılana kadar bekletildi.



Şekil 12: Materyallerin cryotüp'lere grup olarak yerleştirilmesi

1.1. Dokudan RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu için Roche High Pure RNA Tissue Kit (Katalog no: 12033674001) kullanıldı. Bu kit için tavsiye edilen protokol uygulanması için yaklaşık 10 mg doku 1,5 ml'lik steril ependorf tüpüne kondu, üzerine 400 µl lysis/binding buffer eklendi ve pipetaj yapılarak dokuların parçalanması sağlandı. Lizat, yüksek devirde 2 dk santrifüj edildi. Süpernatant 1,5 ml'lik steril ependorf tüpüne aktarıldı. 200 µl %96 etanol eklendi ve iyice karıştırıldı. Karışım

filtreli tüpe aktarıldı. 13,000 x g' de 30 saniye santrifüj edildi. Toplama tüpü boşaltıldı. 90 µl DNase Incubation Buffer'a 10 µl DNase I eklendi, karıştırıldı ve filtreli tüpe kondu oda sıcaklığında 15 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 500 µl Wash Buffer I eklendi ve 8,000 x g de 15 saniye santrifüj edildi. Toplama tüpü değiştirildi, 500 µl Wash Buffer II eklendi tekrar 8,000 x g de 15 saniye santrifüj edildi. Toplama tüpü değiştirildi. 300 µl Wash Buffer II eklendi 13,000 x g de 2 dk santrifüj edildi. Wash Buffer'ın filtreli tüpten tamamen uzaklaşması sağlandı. Filtreli tüp 1.5 ml'lik steril ependorf tüpüne aktarıldı. 100 µl elution buffer eklendikten sonra 8,000 x g de 1 dk santrifüj edildi. İzole edilen RNA' ların miktar ve kaliteleri Biospecnano cihazında ölçüldükten sonra ya direk olarak cDNA sentezlendi ya da cDNA sentezlenmek üzere -80 °C saklandı.

3.3. cDNA SENTEZİ

cDNA sentezinde Fermentas RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Katolog no: K1622) kullanıldı. Her bir örnek için total RNA konsantrasyonu 0,1 ng olacak şekilde RNA miktarı ayarlandı. Çalışmalar buz üzerinde yapıldı. 1,5 ml'lik steril ependorf tüpüne konulan RNA' ların üzerine 1 µl oligo (dT)₁₈ primer eklendi ve toplam hacimi 12 µl' ye tamamlayacak miktarda nükleaz free su eklendi. Ayrı bir tüpte her bir örnek için 5XReaction Buffer' dan 4 µl, RiboLock RNase İnhibitor 1µl, 10 mM dNTP Mix 2 µl, RevertAid M-MuLV Revers Transcriptase 1µl karıştırıldı. İlk tüp ile hafifçe karıştırılarak 20 µl'lik bir karışım elde edildi. 42 °C' de 1 saat inkübe edildi ve 70 °C' de 5 dk ısıtılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elde edilen cDNA bir sonraki aşama olan polimeraz zincir reaksiyonunda kullanıldı. Kalan cDNA'lar -20°C' de saklandı. Reaksiyonda kullanılan miktarlar tablo olarak verilmiştir.

1.aşama

Total RNA	: 0,1 ng
Oligo (dT) ₁₈ primer	: 1 µl
Nükleaz free su	: 12 µl'ye tamamlandı
Toplam hacim	: 12 µl

2.aşama

5XReaction Buffer	: 4 µl
RiboLock RNase İnhibitor	: 1 µl
10 mM dNTP Mix	: 2 µl
RevertAid M-MuLV Revers Transcriptase	: 1 µl
Toplam Hacim	: 20 µl

1.2. PCR ve Jel Elektroforezi

Primer Listesi

SCN1A için;

Forward 5' AAT ATC TTT GAT GGT TTC ATT GTG AC 3'

Reverse 5' CAA CTT GAA GAC TCG GAG CA 3'

Ürün büyüklüğü; 111 bp

GAPDH için;

Forward 5' CAA GGT CAT CCA TGA CAA CTT TG 3'

Reverse 5' GTC CAC CAC CCT GTT GCT GTA G 3'

Ürün büyüklüğü; 496 bp

PCR Kimyasal Konsantrasyonları ve PCR Reaksiyon Koşulları

PCR için Fermentas PCR Master Mix (2X) (#K0171 Lot:00058666) kullanıldı.

SCN1A için PCR karışımı (Örnek başına toplam 25 µl olacak şekilde):

PCR Master Mix (2X) : 12,5 µl
Primer 1 (20 pmol) : 0,5 µl
Primer 2 (20 pmol) : 0,5 µl
ddH₂O : 9,5 µl
cDNA : 2 µl

Ön denatürasyon; 95° C'de 5 dakika
35 siklus; 94° C'de 30 saniye Denatürasyon
57.5° C'de 30 saniye Primer bağlanma
72° C'de 1 dakika Uzama
Uzama ; 72° C'de 5 dakika

GAPDH için PCR karışımı (Örnek başına toplam 25 µl olacak şekilde):

PCR Master Mix (2X) : 12,5 µl
Primer 1 (20 pmol) : 0,5 µl
Primer 2 (20 pmol) : 0,5 µl
ddH₂O : 9,5 µl
cDNA : 2 µl

Ön denatürasyon; 95° C'de 5 dakika
27 siklus; 94° C'de 30 saniye Denatürasyon
57.5° C'de 30 saniye Primer bağlanma
72° C'de 1 dakika Uzama
Uzama ; 72° C'de 5 dakika

3.5.1. Jel elektroforezi

3.5.1.1. Jelin hazırlanması ve örneklerin jele yüklenmesi

Jelin Hazırlanması (%2)

Agaroz (UltraPure™ Agarose 16500-100, İnvitrogen) : 2 gr.

1X TAE : 100 ml.

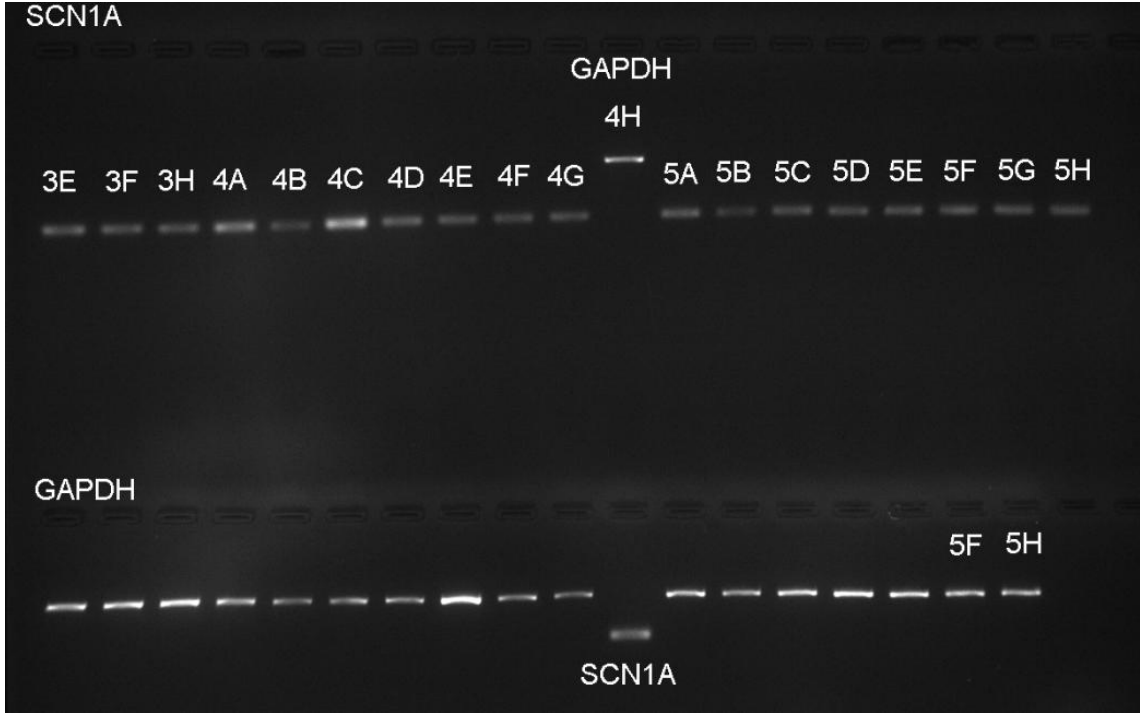
Mikrodalga fırında agaroz iyice eriyinceye kadar tutuldu. 2.5 µl. Ethidium bromür eklendi. Jel kalıba dikkatlice dökülerek 30 dakika donmaya bırakıldı.

Örneklerin jele yüklenmesi

Jel dikkatli bir şekilde elektroforez tankına kondu. PCR ürününden 5 µl alınarak 1 µl 6X Loading Dye ile karıştırılarak jele yüklendi. 100 V'da 20 dakika yürütüldü ve UV transilluminatorde görüntülenerek sonuçlar fotoğraflandı.

3.4. Bant Hacimlerinin Hesaplanması

Transilluminatorde fotoğraflanan sonuçlarda elde edilen bantların hacimleri QUANTUM ST4 software'inin hacim analiz programı ile değerlendirildi. Her örnek için ayrı ayrı SCN1A ve GAPDH hacimleri hesaplandı ve her örneğin SCN1A/ GAPDH oranı belirlendi.



Şekil 13: SCN1A geninin mRNA serisindeki ekspresyon analizinin agaroz jel elektroforezde elde edilen görüntüsü.

1.1. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 13.0 istatistik analiz programına kaydedildi. One-way ANOVA yapılarak 4 deney grubunun (1=Maruziyet yok; 2= İki saat GSM radyasyonu; 3= PTZ maruziyeti; 4= PTZ ve GSM maruziyeti) SCN1A, SCN1A/GAPDH oranı ve grupların total süreç evre ortalamaları üzerinde anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadıkları incelendi. Bonferroni Post-hoc karşılaştırması için $p < 0.001$ ve Paired Samples t testi için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama değer \pm standart sapma (\pm ss) olarak gösterildi.

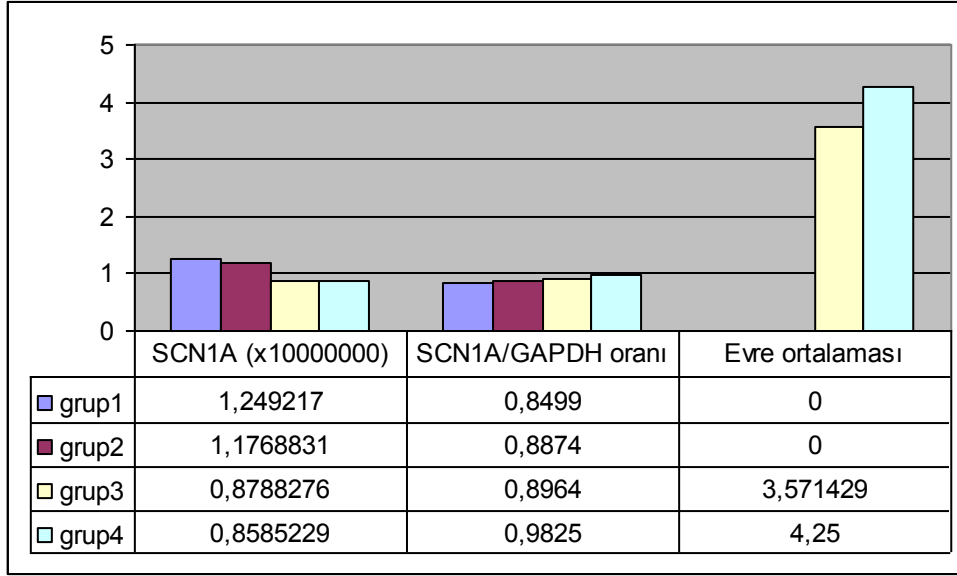
2. BULGULAR

One-way ANOVA yapılarak 4 deney grubunun (1=Maruziyet yok; 2= İki saat GSM radyasyonu; 3= PTZ maruziyeti; 4= PTZ ve GSM maruziyeti) SCN1A, SCN1A/ GAPDH oranı ve grupların total süreç evre ortalamaları üzerinde anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadıkları incelenmiştir. Bonferroni Post-hoc karşılaştırması için $p < 0.001$ ve Paired Samples t testi için $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Analizler; bu 4 grubun; SCN1A [F (3,29)= 67.32, $p < .001$], SCN1A/ GAPDH oranı [F (3,29)= 9.18, $p < .001$] ve grupların total süreç evre ortalamaları [F (3,30)= 384.67, $p < .001$] üzerinde anlamlı bir şekilde farklılaştığını göstermiştir (tablo 6). Grupların karşılaştırması Bonferroni Post-hoc karşılaştırması kullanılarak yapılmıştır (şekil 14).

	SCN1A	SCN1A/ GAPDH oranı	Evre ortalaması
Grup 1 (ort.±ss)	12492170±90451.36080	0.8518 ± 0.06719	0±0
Grup 2 (ort.±ss)	11768831±12480.17694	0.8888 ± 0.03116	0±0
Grup 3 (ort.±ss)	8788276.2±150227.3584	0.9015 ± 0.03538	2.7905± 0.45449
Grup 4 (ort.±ss)	8585228.8±65106.45440	0.9844 ± 0.06127	3.0577± 0.21551
F	(3,29)=67.32	(3,29)=9.183	(3,30)=384.672
p	0.000	0.000	0.000

Tablo 6: Grupların SCN1A, SCN1A/ GAPDH oranı ve total süreç nöbet evresi ortalamasının istatistiksel verileri.



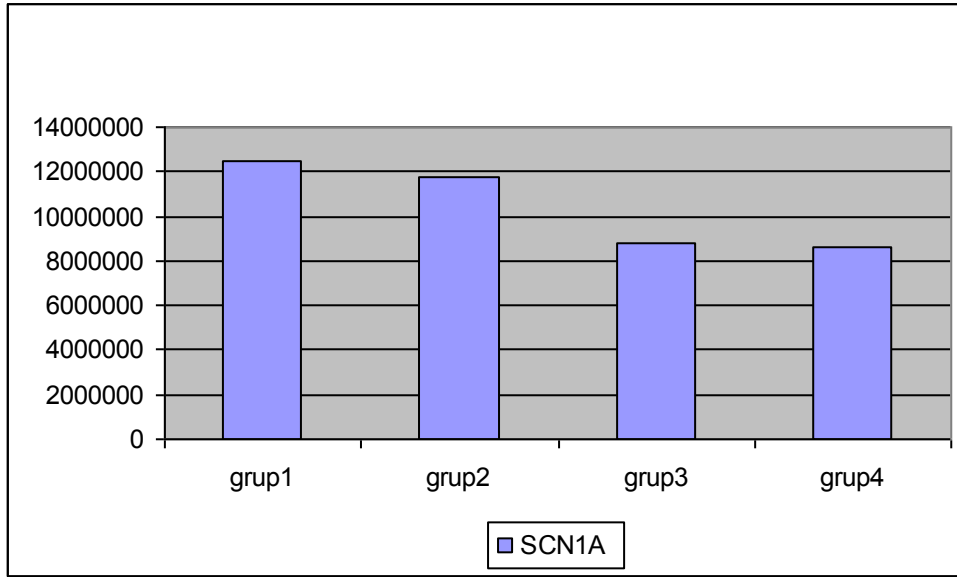
Şekil 14: Grupların SCN1A, SCN1A/ GAPDH oranı ve total süreç nöbet evresi ortalamasının grafiksel verileri.

SCN1A ve Deney grupları arası farklar

Analizlere göre; SCN1A üzerinde Grup 1 (1=Maruziyet yok) ve Grup 2 (2= İki saat GSM radyasyonu) birbirlerinden anlamlı bir şekilde farklılaşmamışlardır. Benzer bir şekilde; SCN1A üzerinde Grup 3 (3= Pentilentetrazol - PTZ maruziyeti) ve Grup 4 (4= PTZ ve GSM maruziyeti) de birbirlerinden anlamlı bir şekilde farklılaşmamışlardır. Fakat, Grup 1 ve Grup 2 bloku ile Grup 3 ve Grup 4 bloku birbirlerinden anlamlı bir şekilde farklılaşmışlardır (tablo 7). Diğer bir deyişle, Grup 1 ve Grup 2 deney gruplarında; Grup 3 ve Grup 4'e kıyasla anlamlı bir daha fazla RNA Ekspresyon miktarı bulunmuştur. Grup 3 ve 4'te anlamlı bir şekilde daha az RNA Ekspresyon miktarı bulunmuştur. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen Grup 4 te en az seviye görülmüştür (şekil 15).

Grupların karşılaştırılması		p
SCN1A	Grup1- Grup2	0.247
	Grup1- Grup3	0.000
	Grup1- Grup4	0.000
	Grup2- Grup3	0.000
	Grup2- Grup4	0.000
	Grup3- Grup4	1.000

Tablo 7: SCN1A ekskresyonu yönünden grupların birbiriyle istatistiksel anlamlılığı



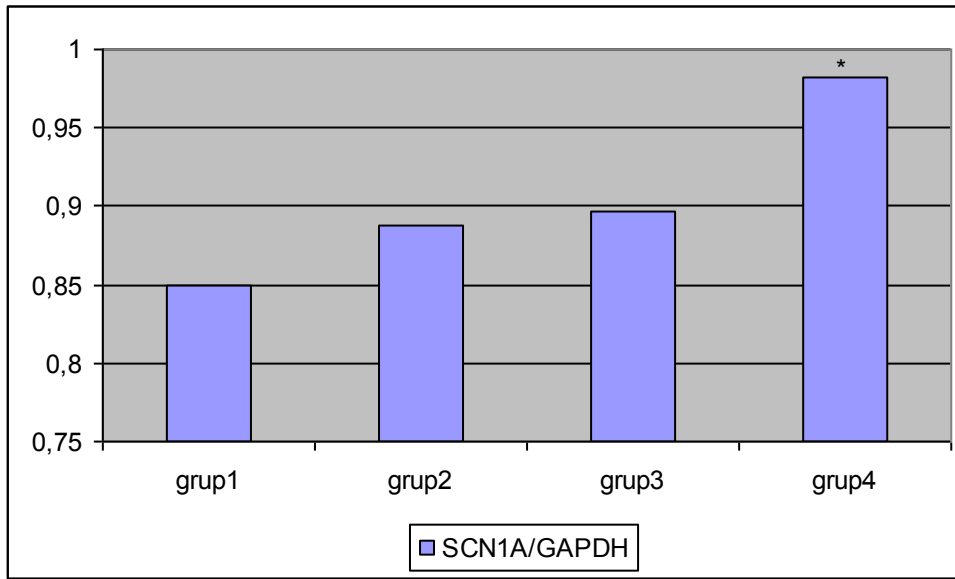
Şekil 15: SCN1A ekskresyonunun gruplara göre dağılım grafiği

SCN1A / GAPDH Oranı ve Deney grupları arası farklar

SCN1A ve GAPDH oranı üzerinde grupların Bonferroni Post-hoc karşılaştırması yapıldığında Grup 1, 2 ve 3 ün birbirinden anlamlı olarak farklılaşmadığı sadece Grup 4 ün anlamlı olarak bu 3 gruptanda farklılaştığı bulunmuştur (tablo 8). Diğer bir deyişle, RNA Ekspresyon miktarı ve kontrol geni üretim miktarı arasındaki oranın en yüksek olduğu grup 4. deney grubudur. Analizler, bu oranın Grup 3, Grup 2 ve Grup 1 şeklinde yüksekten düşük oranlara doğru sıralanma eğiliminde olduğunu gösterse de bu gruplar arası oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (şekil 16).

Grupların karşılaştırılması		p
SCN1A/GAPDH oranı	Grup1- Grup2	1.000
	Grup1- Grup3	0.537
	Grup1- Grup4	0.000
	Grup2- Grup3	1.000
	Grup2- Grup4	0.007
	Grup3- Grup4	0.041

Tablo 8: SCN1A/GAPDH oranı yönünden grupların birbiriyle istatistiksel anlamlılığı



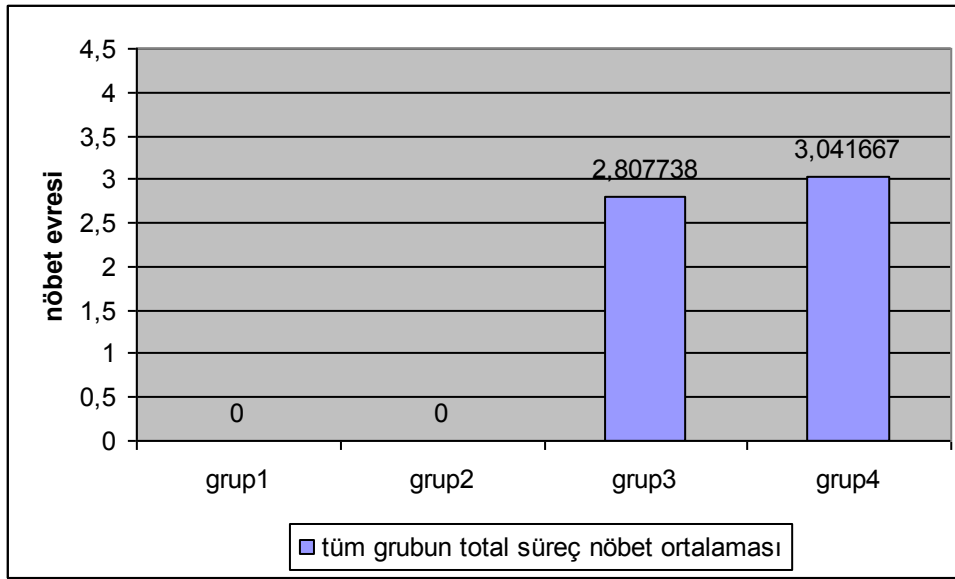
Şekil 16: SCN1A/GAPDH oranının gruplara göre dağılımı

Grupların total süreç evre ortalamaları ve Deney grupları arası farklar

Grupların total süreç evre ortalamaları üzerinde grupların Bonferroni Post-hoc karşılaştırması yapıldığında; Grup 1 (1=Maruziyet yok) ve Grup 2 (2= İki saat GSM radyasyonu) birbirlerinden anlamlı bir şekilde farklılaşmamışlardır. Her iki grup da herhangi bir etken madde almadıkları için kontrol grubudurlar. Doğal olarak bu iki grup Grup 3 ve 4'ten anlamlı bir şekilde farklılaşmışlardır (tablo 9). Fakat, grupların total süreç evre ortalamaları üzerinde Grup 3 (3= Pentilentetrazol - PTZ maruziyeti) ve Grup 4 (4= PTZ ve GSM maruziyeti) de birbirlerinden anlamlı bir şekilde farklılaşmamışlardır ($p=0.246$). Grup 3 ve Grup 4 yalnız başına değerlendirildiğinde yine istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($F(1,14)= 2.216, p=0.160$). Grup 4'te görece yüksek ortalamalar görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (şekil 17).

Grupların karşılaştırılması		p
Evre ortalaması	Grup1- Grup2	1.000
	Grup1- Grup3	0.000
	Grup1- Grup4	0.000
	Grup2- Grup3	0.000
	Grup2- Grup4	0.000
	Grup3- Grup4	0.246

Tablo 9: Grupların total süreç evre ortalamaları yönünden birbiriyle istatistiksel anlamlılığı



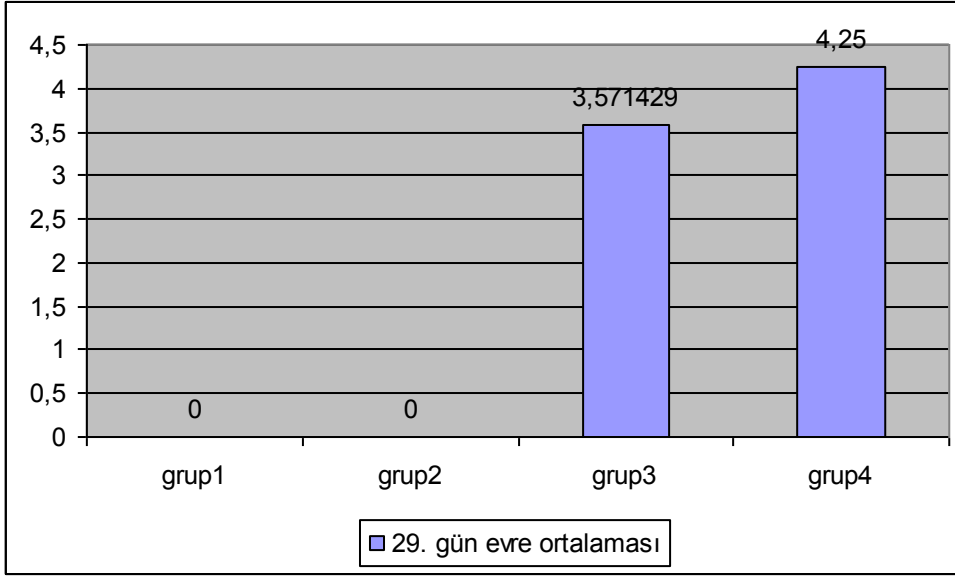
Şekil 17: Grupların total süreç evre ortalamalarının dağılım grafiği

29. gündeki epileptik nöbetler ve deney grupları arası farklar

29. gündeki epileptik nöbetlerin karşılaştırmasında Bonferroni Post-hoc karşılaştırması yapıldığında; grup 3 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 10, şekil 18).

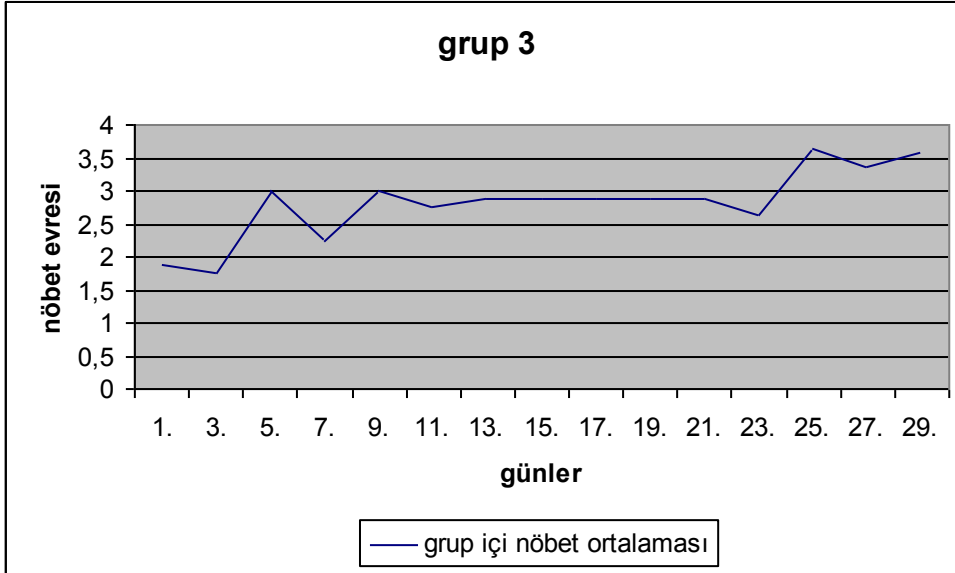
29.gün nöbet ortalaması	
Grup 3 (ort.±ss)	3.5714 ± 0.78680
Grup 4 (ort.±ss)	4.2500 ± 0.46291
F	(1,14)=4.286
P	0.059

Tablo 10: 29. gündeki epileptik nöbetler yönünden grup 3 ve 4'ün karşılaştırması

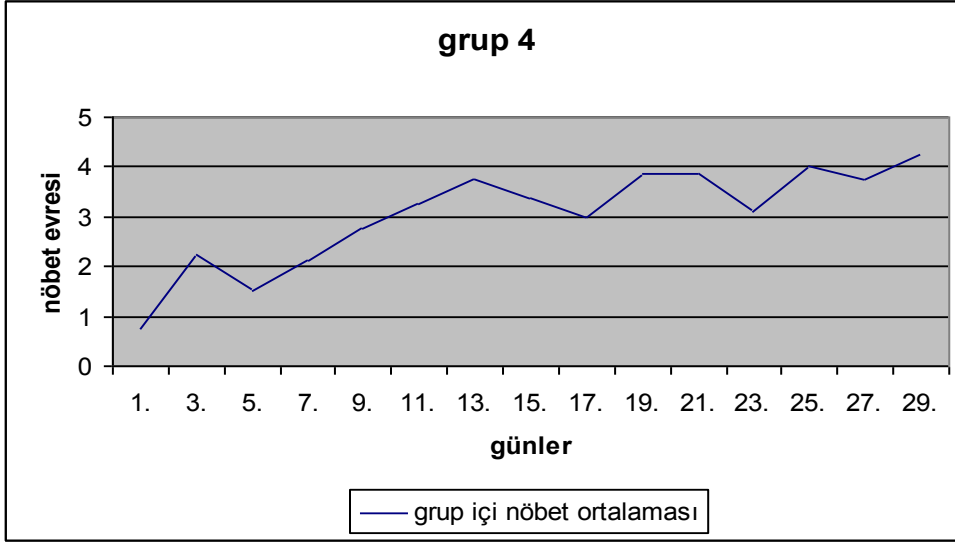


Şekil 18: 29. gündeki epileptik nöbetlerin dağılım grafiği

Şekil 19 ve 20’de 1. gün ile 29. gün arasında geçen zaman süresince gün aşırı ölçülen evrelerin zaman serisi olarak grafiksel gösterimi incelendiğinde ilk günden son güne doğru artarak devam eden bir eğilimin varlığından söz edilebilir.



Şekil 19: Grup 3’teki farelerin günlük nöbet evresi ortalamalarının zaman serisi grafiği

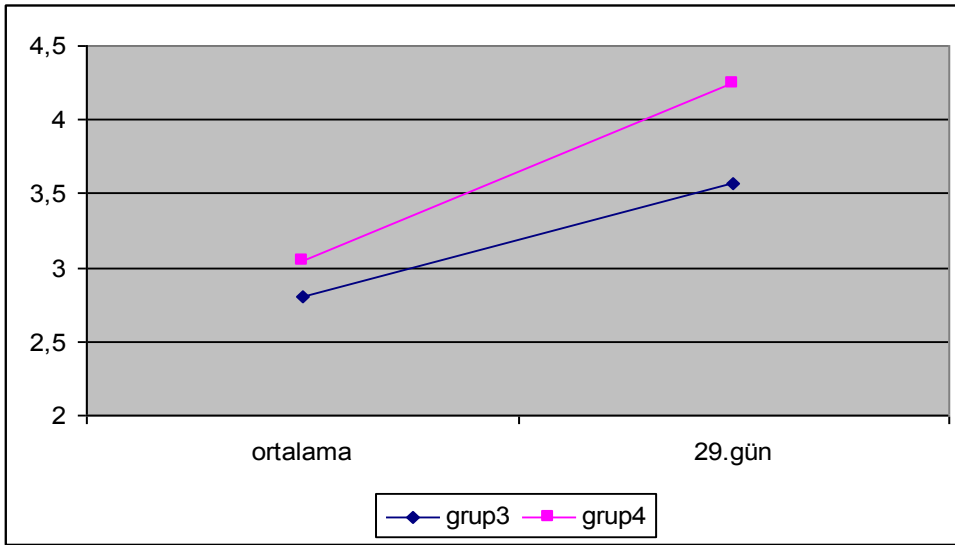


Şekil 20: Grup 4'teki farelerin günlük nöbet evresi ortalamalarının zaman serisi grafiği

Grup total süreç nöbet ortalaması ile 29. gün nöbetinin karşılaştırmasında Paired Samples t testi kullanıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (tablo 11, şekil 21). Bu durum yukarıda sözünü ettiğimiz zamanla artan nöbet eğilimini desteklemektedir.

	Ort \pm ss	(df) t	p
Grup 3	-0.78095 \pm 0.82436	(6) -2.506	0.046
Grup 4	-1.19226 \pm 0.32132	(7) -10.495	0.000

Tablo 11: Grup 3 ve 4'te total süreç nöbet ortalaması ile 29. gün nöbetinin karşılaştırmasının istatistiksel verileri



Şekil 21: Grup 3 ve grup 4'teki farelerin total süreç nöbet ortalaması ile 29. gün nöbetinin karşılaştırmasının grafiği

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi sendromlarında voltaj kapılı Na kanallarını kodlayan çeşitli genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir. SCN1A geni de bu genler içerisinde en önde gelenidir. SCN1A mutasyonlarının sonucu kanalların aktivitesinde hem azalma hem de artma bulunmuştur.

Voltaj kapılı kanallarda olan mutasyonların epilepsiye sebep olabileceği, bu kanalların elektrik akımının kontrolünden kısmen sorumlu olmasından dolayı mantıklı görünmektedir. Fonksiyonel çalışmalar beyin Na kanallarının transmembran alfa alt ünitesinin fonksiyonel Na kanalları ekspresyonu için gerekli olduğunu göstermiştir (120, 121).

Membrandaki depolarizasyon kanalı aktive eder ve Na iyonlarının geçişini arttıracak voltaj bağımlı konformasyonel bir değişim yaparak hücrenin tekrar depolarize olmasını sağlar.

Biz çalışmamızda grup 4(PTZ+GSM) ün SCN1A mRNA ekspresyon oranlarının diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı arttığını bulduk. Bu da membrandaki depolarizasyonun kanalı aktive ederek Na iyonlarının geçişinin arttırılması ile hücrenin uyarılabilirliğinin artmasını ve nöbetlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırıyor gözükmektedir.

İnsanda başlıca SSS de eksprese olan Na kanalı alfa subünitesi genlerindeki mutasyonların epilepsiye sebep olduğu gösterilmiştir. SCN1A mutasyonları dravet sendromu (DS) ve infantlarda şiddetli idiyopatik generalize epilepsi (GEFS+) olarak bilinen hastalıkların ana nedeni olarak kabul edilmekte ve rutin genetik tanı testlerinde teşhise yardımcı olarak kullanılmaktadır (122, 123).

SCN2A mutasyonları benign ailesel neonatal infantil kasılmalara ve bazı DS vakalarına sebep olmaktadır (124- 126). SCN3A(Na_v 1.3) daki bir mutasyon parsiel epilepsisi olan bir hastada rapor edilmiştir (127). SCN9A nın da DS unun genetik düzenleyicisi olarak çalışıyor olabileceğine dair yorum yapılmıştır (128).

SCN1A mutasyonları GEFS+ vakaların %10 undan, SCN1A mutasyon ve delesyonları DS vakalarının % 85 inden sorumludur (93).

Bugüne kadar GEFS+ de yaklaşık 30 SCN1A mutasyonu bulunmuştur. Bunların hepsi SCN1A aktivitesini tamamen ortadan kaldırmayan ama değiştiren missense (yanlış anlamlı) mutasyonlardır (93).

Aynı SCN1A mutasyonuna sahip aile bireylerinde sıklıkla kasılma tipi ve şiddetinde çok geniş bir aralığın olması ek çevresel veya genetik faktörlerin klinik prezantasyonunu etkilediğini düşündürmektedir.

Ek çevresel faktörlerin içerisinde çağımızda geniş kitleleler tarafından kullanılan cep telefonlarının oluşturduğu elektromanyetik radyasyon maruziyetinin göz ardı edilmemesi gerekir. Biz de çalışmamızda epileptik sıçan modellerinde cep telefonu elektromanyetik alan maruziyetinin SCN1A geni mRNA ekspresyonu üzerine etkisini gözlemledik. İlginç olarak SCN1A ve GAPDH oranı Grup 3(PTZ), Grup 2 (GSM maruziyeti)ve Grup 1 (maruziyet yok) şeklinde yüksekten düşük oranlara doğru sıralanma eğiliminde olduğu görülmüştür. Her ne kadar bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gruplarda maruziyete göre gen ekspresyonunda bir artış bulunmuştur. Hipotezimizi destekleyecek şekilde SCN1A geni mRNA ekspresyonu, grup 4 (PTZ+GSM) te diğer gruplardan anlamlı şekilde artış göstermiştir. Sonuçları değerlendirdiğimizde SCN1A/GAPDH oranının Grup 1de (ort.±ss) 0.8518 ± 0.06719 iken, Grup 2 (ort.±ss) de yani cep telefonu radyasyonuna maruz bırakılan sıçanlarda 0.8888 ± 0.03116 olduğunu bulduk. Epileptik hale getirilmemiş sıçanlarda cep telefonu maruziyetinin gen ekspresyonunu arttırdığını gözlemledik. Grup 3 (ort.±ss)te ise yani pentilentetrazol ile epileptik hale getirilmiş sıçanlarda beklediğimiz gibi gen ekspresyonunun 0.9015 ± 0.03538 şeklinde değiştiğini bulduk. Pentilentetrazol ile epileptik hale getirilmiş

ve cep telefonu radyasyonu maruziyetine bırakılmış olan Grup 4 te (ort.±ss) ise gen ekspresyonunun 0.9844 ± 0.06127 şeklinde olduğunu gözlemledik.

Daşdağ ve arkadaşları tarafından ratlarla yapılan epidemiyolojik çalışmalar kanser insidansı ve elektromanyetik alanlar arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu ve bu ilişkinin de elektromanyetik alanlar ve tümör başlatıcıları arasındaki sinerjik etkileşimden kaynaklandığını göstermiştir (45).

Bazı araştırmacılar manyetik alanın embriyogenezis ve teratogenezis oluşumunda, merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarının, immünolojik sistemlerin bozulmasında, hücreSEL büyüme ve farklılaşma, özellikle kanserleşmede rol oynayabileceğini ifade etmektedirler (53).

İnsan tam kan örnekleri 7,7 GHz frekansındaki mikrodalga radyasyonuna maruz bırakıldığında oluşan kromozomal hatalar (asentrik fragmentler ve disentrik kromozomlar) ve mikronükleus insidansı arasında bir korelasyonun olduğu gözlenmiştir (39).

Robinson ve arkadaşları HL-60 ve HL-60R soylarında elektromanyetik alanın etkisi ile DNA tamir oranında azalmanın olduğu, fakat Raji hücre soylarında bir değişikliğe neden olmadığını bulmuşlardır (50).

Oldukça düşük frekanslı unipolar pulsatil manyetik alanın fare talamus ve beyin kök hücrelerini az etkilediği, kortikal renal tübüler epitelyumu etkilediği, ancak medüller tübüleri daha az etkilediği belirtilmiştir (7).

Ratlarda 27,12 MHz radyofrekans radyasyonunun teratojenik etki yaptığı belirlenmiştir (40).

Günümüzde GSM radyasyonunun nontermal etkileri ile ilgili in vivo deliller başlıca hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Cep telefonunun yaydığı elektromanyetik alanın nöronların elektrik aktivitesini, enerji metabolizmasını, genomik yanıtlarını, nörotransmitter dengelerini, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkilediği bulunmuştur (129).

Cep telefonlarının yaydığı radyofrekans dalgalarının beyinde yapabileceği ileri sürülen diğer hastalıklar arasında bellekle ilgili bozukluklar da sayılabilir (4).

Braune ve arkadaşları cep telefonlarının yaydığı 2 Watt siddetindeki GSM 900 MHz frekanslı elektromanyetik alanı yaşları 26 ila 36 arasında değişen 10 gönüllü insanın baş kısmına uyguladıklarında, dinlenme halindeki insanın kan basıncında artışlar kaydetmişlerdir(130).

Maes ve arkadaşları tarafından insan periferik kan lenfositleri ile yapılan bir çalışmada; 2450 MHz radyofrekans dalgalarının mikronükleusların oluşumunda ve kromozom hatalarının sıklığında belirgin bir artışa sebep olduğu belirtilmiştir (17).

Imaida ve arkadaşları 7, 12–dimethylbenzanthracene ile oluşturulan fare deri kanseri üzerine cep telefonlarında kullanılan 1,5 GHz frekanslı elektromanyetik alanın etki etmediğini bildirmişlerdir (41).

Ferreira ve arkadaşları mobil telefonların birer ultra yüksek frekanslı elektromanyetik alan olduğunu ve DNA hasarları ve oksidatif metabolizmada değişikliklere neden olduğunu belirtip bunu incelemek için sıçan yavrularındaki eritrositlerde kromozomal hasarları araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, yavruların kan ve karaciğerindeki oksidatif parametrelerde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bilinmeyen bir mekanizma içinde, embriyogenez sırasında, hematopoietik dokuda. UHF–EMA'nin bir genotoksik etki yapabileceği sonucuna varmışlardır (131).

Henderson ve arkadaşları manyetik alanın canlı sistemlerine etkilerini insan vasküler endotelial hücrelerde incelemişler ve MA'ya maruz kalan hücreleri kontrol hücreleriyle karşılaştırmışlardır. MA'ya maruz kaldığı ve etkilendiği yerlerde genler tanımlanmış ama bu genlerin hiçbirisi sonraki takip eden deneylerde aynı yöntemle regüle edilmemiştir. Henderson ve arkadaşları, araştırmalarında MA'nın her gen tanımlaması üzerine üreme etkilerinin olmamasını 50–Hz MA'nin biyolojik sistemlerle etkileşiminin olmadığını ve bir endotelialda stres faktörü olmadığını kanıtı olarak öne sürmüşlerdir. (132).

Meral ve arkadaşları hücresele telefondan yayılan 900-MHz elektromanyetik alanın kobay domuzların beyin oksidatif stres ve bazı vitamin seviyeleri üzerine etkilerini araştırmışlar ve telefondan yayılan manyetik alanın kobay domuzların beyin dokularında oksidatif stres üretebileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca domuzların vitamin seviyelerinde de değişiklikler tespit etmişlerdir (133).

Sandrey MA. ve arkadaşları kısa süreli elektromanyetik alan uygulamasının sıçan kütlesine etkilerini araştırmak için 65 sıçanın (genç dişi ve erkek, yaşlı erkek) uygulama öncesi ve sonrası ölçümlerini yapmışlar. Kütle değişimlerinin istatistiksel analizleri PEMF uygulandıktan sonra genç sıçanların yaşlı sıçanlardan daha çok kütle kaybettikleri ve kontrol grubuna nazaran daha yavaş düzeldiklerini saptamışlardır. (134).

Morimoto ve arkadaşları çalışmalarında EMA radyasyonunun etkili bir vazokonstriktör olan endotelin-1(ET-1) üretimine etkilerini, kültürü yapılmış endotel hücrelerle incelemişler ve EMA radyasyonun ET-1 üretimini modüle ettiğini ve EMA radyasyonun inhibisyon etkilerinin bir nitrik oksit yolunda aracı olduğunu tespit etmişlerdir (135).

Fayos ve arkadaşları mobil telefon antenleriyle insan başında bulunan çeşitli metal objelerin arasındaki etkileşimi incelemişler ve metal objelerin radyasyon kaynağına yakın olduğunda SAR ortalama değerlerinin en yüksek noktada olduğunu tespit etmişlerdir (136).

Zamorano ve Torres mobil telefonlardan yayılan 900 ve 1800 MHz radyasyonun beyin dokusunu etkileyip etkilemediğini araştırmışlar ve iki önemli sonuca varmışlardır. a) hücresele telefonlardan yayılan elektromanyetik alan emiliminin kuvvetli olduğu bu nedenle spesifik emilim oranı katsayısının klasik modelden daha fazla olduğunu, b) ters (inverse) cilt etkisinin 1800 MHz'de ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (137).

Joo ve arkadaşları 900/1800/2100 MHz'li cep telefonlarının metal çerçeveli gözlük veya implantlar kullanan yetişkinlerle çocuklar arasındaki spesifik emilim oranını araştırmışlar ve elde ettikleri bulgular metalik implant

kullanan çocuk başlarında yetişkinlerden %100 daha fazla bir maksimum hücresele spesifik emilim olduğunu göstermiştir. Joo ve arkadaşları ayrıca, 2100 MHz'li telefonu dikey pozisyonda kullanan yetişkin ile 900 MHz'li telefonu metal implantla kullanan çocuğun maruziyetinin daha fazla olduğunu saptamışlardır (138).

Elektromanyetik alana maruz bırakılan insan gövdesinin incelendiği çalışmalarda; her zamanki dalga etkilerinin ve eşleşmiş reaktif alan parçalarının, homojen dokulara göre, spesifik absorpsiyon oranının yükselmesine neden olduğu izlenmiştir. Bunun yanı sıra değişik iç organlarda ısı artışı görülmüştür. Vücut düzeyindeki gözlenen doku ısısının, idiyopatik durumlarda anlamlı olabileceği, buna karşılık iç organlardaki ısı artışının önemsiz olduğu tespit edilmiştir.(139, 140). 30 MHz ve 6000 MHz aralığındaki frekansta, biyolojik doku katmanlarında elektromanyetik yakın alan nitelendirmesini araştırmak için yapılan bir çalışmada iki farklı etki tespit edilmiştir: Doku ve anten arasındaki mesafe uzunken, devamlı verilen dalga etkilerinin frekansa ve yağ doku kalınlığına bağlı olduğu ve mesafe yakinken ise elektromanyetik alan reaktif parçalarının deride yüksek bölgesel absorpsiyona neden olduğu gösterilmiştir (140).

İlhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; fareler günde 1saat olmak üzere 7 gün 900 MHz cep telefonu radyasyonuna maruz bırakılmış ve ginkgo bloba (GB) uygulanmış, fareler kontrol ve GB uygulananlar olarak ayrılmış, beyin dokuları araştırılmış, sonuçta cep telefonunun beyindeki zararlamadaki biyolojik etkisinin reaktif O₂ çeşitleri üzerinden olabileceği ve GB verilmesinin telefon bağımlı oksidatif stresi beyin dokusunda antioksidan enzimlerin aktivitesini koruyarak önlediği bulunmuştur (141).

Ammari M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; fareler 7 gün boyunca 1,5 w/kg 45 dk/gün(kontrol) ve ya 6 w/kg 15 dk/gün (deney) 900 MHz radyasyonuna maruz bırakılmış, sonra fare beyinde bölgesel beyin metabolik aktivitelerini değerlendirmek için histokimyasal yöntemler kullanılarak sitokrom oksidaz seviyeleri ölçülmüş ve sonuçta GSM 900 MHz elektromanyetik alanlara

maruz kalmanın serebral sitokrom c oksidaz aktivitesini etkilediği bulunmuştur (142).

López-Martín E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; pikrotoksin verilerek nöbete eğilimli hale getirilerek GSM ye maruz kalan fareler pikrotoksin verilerek nöbete eğilimli hale getirilen ve eşit dozda unmodulated radyasyona maruz bırakılan farelere oranla klinik ve EEG göstergelerinde, beyindeki c-fos yansımalarında farklılıklar göstermiştir, Pikrotoksin verilerek nöbete eğilimli hale getirilen farelerin c-fos yansımalarına GSM radyasyonunun etkilerinin en belirgin etkileri limbik yapıda, olfaktor korteks alanlarında ve subkortikal alanlarında, dentate gyrus, talamus intralaminar nukleus grubunun merkezi lateral nukleusunda gözlemlenmiştir. Pikrotoksin ile nöbete eğilimli hale getirilmeyen ve unmodulated radyasyona maruz bırakılan hayvanlar, kortikal bölgelerde en üst seviyelerde nöral c-fos yansıması göstermiştir, sonuçta GSM radyasyonunun etkisinin, pikrotoksin verilerek nöbete eğilimli hale getirilen bir farede kortikal ve subkortikal alanlarda c-fos salınımını ve beyin aktivitesinde rejyonel değişiklikleri arttırdığı bulunmuştur (143).

Erdoğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pentilentetrazol ile oluşturulan kindling modelinde nöbet özelliklerini değerlendirmişler, ratlara gün aşırı 35 mg/kg dozunda pentilenterazol intraperitoneal enjekte etmişlerdir, bizde çalışmamızda aynı şekilde ratlara gün aşırı olmak üzere 30 gün 35 mg/kg dozunda pentilentetrazol uyguladık, erdoğan ve arkadaşları sonuçta PTZ ile oluşturulan kindling modelinde evre 4(Evre 4. Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler) ve evre 5 (Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik ya da ölümcül nöbetler) nöbetlerin tekrarlayan subkonvülsif dozda PTZ enjeksiyonu ile belirgin olarak artış gösterdiğini saptamışlardır (144).

Maby E ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; İnsan EEG dalga komponentlerinde GSM mobil telefonlarının kısa dönem etkilerini incelemişler ve GSM sinyallerinin insan beynindeki elektriksel aktiviteye etkilerinin olup olmadığını incelemeyi amaçlamışlar, Yüzeysel elektrodlar tarafından kaydedilen EEG sinyallerinin dalga boyutunu analiz etmişler, sağlıklı kişilerde epileptik hastalara göre GSM sinyalleri ile EEG dalga boyunda belirgin düşüş

gözlemişler. Epileptik kişilerde bu değişiklikler EEG dalgasının dalga sıklığının bir artışı olarak görülmüş. Sonuçta EEG deki bu biyolojik etkilerin bazı elektrofizyolojik hipotezler ileri sürmek için yeterli olmadığı kanaatine varmışlardır (145).

Fritze K ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; GSM iletişimi mikrodalgalarına maruz kalmanın fare beyninin genomik tepkisi üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Çalışmalarında zaman ortalama ve beyin ortalama özellikli absorpsiyon oranları sırası ile 0.3 watt/kg (GSM maruziyet) 1.5 w/kg (GSM maruziyet) ve 7.5 w/kg (sürekli dalga maruziyeti) şartlarında sürdürülmüş. Maruziyetten hemen sonra dışarıda yapılan hibridizasyon da serebellum ve hipokampusda 7.5 w/kglık maruziyetin HSP mRNA' da hafif bir artışa neden olduğunu göstermişler, fakat daha düşük yoğunluklarda böyle bir artış bulamamışlar. Immobilizasyona maruz kalan tüm gruplarda priform korteks-neokrteks ve serebellumda c-fos m RNA ekspresyonu hafif düzeyde artmış olarak bulmuşlar, fakat farklı maruziyet durumlarında bir fark görememişler. c-jun ve GFAP m RNA ları herhangi bir deney grubunda artmamış. 24 saatlik maruziyet HSP70 ya da KROX 20 ya da 24 e ait olan FOS ve JUN proteinlerinde imünohistokimyasal analizlerde herhangi bir değişikliğe yol açmamış. Maruziyetten 7 gün sonra ne artmış hc proliferasyonu ne de astroglial ve mikroglial proteinlerde ekspresyon artışı görülmemiş. Sonuç olarak akut olarak yüksek yoğunlukta mikrodalgaya maruz kalan immobilize ratlarda minör stres cevabının arttığını, fakat bu uzun dönemde adaptasyon ya da reaksiyona bağlı beyinde değişikliklere yol açmadığını bulmuşlar (146).

Ekspresyon sistemleri ile GEFS+ ve DS de birkaç SCN1A mutasyonunun biyofiziksel etkisi gösterilmiştir. İnsan embriyonik böbrek hücresi (HEK veya ts A201) de farklı mutasyonların ekspresyonları karakterize edilmiştir (147- 150). Bu mutasyonlar sodyum kanal aktivitesini birçok farklı şekilde kanal aktivitesini arttıracak veya azaltacak şekilde göstermiştir. Örneğin ts A201 hücrelerinde R1648H, W1204R ve T1875 M in en önemli etkisi akımın kalıcılığında, R1648H da çok belirgin artması ve T1875 M ve W1204R da hafif bir artma ile kendini göstermiştir (148).

R1648H mutasyonu sonucu artmış kalıcı akım, geç tekrar açılma ve kanalların bir fonksiyonunun uzamış açık kalımı sebebiyle olması olasıdır. Daha önce transgenik SCN2A fare modelinde artmış kalıcı akımın kasılmalara sebep olabileceği gösterilmiştir (151) ki bu da fizyolojik değişimin kasılmaların nedeni olabileceği hipotezini mantıklı kılar. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da nöbet evresi oranı en yüksek olarak gözlenen grup 4(PTZ +GSM) de ki kasılmalarındaki değişimin sebebi bu gruptaki SCN1A mRNA ekspresyon miktarı artışından kaynaklanıyor olabilir. SCN1A'nın gain of function(fonksiyon kazanımı) veya loss of function(fonksiyon kaybı) şeklindeki mutasyonlarının SSS'de anormal iletkenliğe sebep olduğu söylenmektedir (152). SCN1A, beta alt ünitesindeki mutasyonlardan ve diğer genetik faktörlerden etkilenebileceği için nöronları tek başına etkilediği söylenemez, örneğin SCN9A mutasyonları sempatik nöronları hipoekzital yapar fakat sensör nöronları $Na_v 1.8$ varlığında hiperekzital yapar (153).

Yu ve ark. (154) farede 2 farklı Epilepsi modeli yapmışlardır, Heterozigot mutantlar (SCN1A \pm) yani SCN1A seviyesi %50 bulunanlarda spontan kasılmalar ve hipertermi ile uyarılabilir kasılmalarda düşük eşik değeri bulunmuştur ve doğumdan 4 hafta sonra yüksek ölüm oranı gösterilmiştir. Tamamıyla SCN1A kaybı olan homozigot mutantlar, ataksiktir. Çalışmada doğumdan 15 gün sonra bu fareler ölmüşlerdir. YU ve arkadaşlarının çalışmalarında Homozigot SCN1A knockout farede hipokampal piramidal nöronların elektrofizyolojik analizinde, bu nöronlardaki Na akışına SCN1A geninin katılımı olmadığını gösteren normal Na akışı gözlenmiş, bunun tersine hipokampal internöronlarda GABA aracılı nöronal inhibisyon için kritik olan Na akışının ise belirgin şekilde azaldığı gösterilmiş. Ek olarak GABA'erjik serebellar purkinje nöronlarında belirgin şekilde azalmış pik, kalıcı ve yeniden oluşan Na akımı gözlenmiştir ki, bu da farede şiddetli ataksinin açıklaması olabilir.

Ayrıca SCN1A knockout fare SCN3A ekspresyonu için tamamlayıcı bir artış göstermiştir. Bu beklenmeyen bir bulgudur, çünkü SCN3A gelişen embryoda yüksek seviyede gözlenmesine rağmen yetişkin farede tespit edilemeyecek kadar az eksprese olmaktadır. Bu farelerdeki epilepsi

patogenezinde artmış SCN3A ekspresyonunun rolü henüz belirlenememiştir. Acaba insanlarda da artmış SCN3A ekspresyonunun incelenmesi klinik ve elektrofizyolojik yöntemlerle kesin tanısı konulamamış epilepsi hastaları için kullanılabilecek bir marker olabilir mi?

Ogiwara ve ark. (155) tarafından yapılan başka bir fare modelinde SCN1A geninde prematür stop kodon mutasyonu (R1407X) oluşturularak hazırlanmıştır. Hem homozigot hem heterozigot fareler düşük SCN1A ekspresyonu ve spontan kasılmalar göstermiştir. Wild type SCN1A kanallarının parvalbümin pozitif internöronların akson başlangıç segmentlerinde gruplandığı gözlenmiştir. Her iki knockout fare model sonuçları uyumludur ve nöronal inhibisyondaki bir azalmanın şiddetli kasılmalara sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda da nöbet evrelerine göre grupların kıyaslanmasında istatistiksel olarak grup 3 ve grup 4 arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, grup 4'te evre açısından daha yüksek ortalamalar elde edilmiştir.

Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BAC transgenik knock-in farede homozigot R1648H mutasyonu (scn1A RH/RH) ile spontan generalize kasılmalar ve P16 VE P26 arasında prematür ölüm gözlenmiştir. Heterozigot mutantlarda (SCN1A RH/+) sık olmayan generalize kasılmalar tespit edilmiştir. Çok fazla fonksiyonel etkisi olmayan bu mutasyon homozigot farelerde spontan generalize kasılma ve prematür ölüme sebep olurken, heterozigotlarda sık olmayan generalize kasılmaya neden olmuştur. Bu da göstermektedirki SCN1A geninin ekspresyonunda olan herhangi bir değişiklik, bizim sonuçlarımızla korele olarak , ratlarda kasılmaların şiddetini artırıyor olabilir.

Martin ve arkadaşlarının (156) yaptığı modelde SCN1A mutasyonunun GABA A rsp genlerinin fonksiyonu ve veya sayısını düşürerek etki ettiği düşünülmektedir ki bu da bizim çalışmamızla uyumludur, şöyle ki ratlarda epilepsi oluşturmak için kullandığımız pentilentetrazol (1,5- pentamethylene; 6, 7, 8, 9 tetrahidro- 5 azetpotetrazol) bir tetrazol derivesidir ve etki mekanizmasını

GABAA / BZD reseptör kompleksine pikrotoksin bağlanma yerine bağlanarak ve Cl⁻ kanallarının açılmasını engelleyerek gösterir (113).

Pentilentetrazol, GABA sinapslarının etkinliğini GABA reseptör- BZD – klorid iyonofor kompleksi üzerinden azaltır ve nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırır. Grup 3 te elde ettiğimiz değerler, SCN1A geni ekspresyonundaki artış, Martin ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumludur. Ek olarak Grup 4 te istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuç ise, cep telefonu tarafından oluşturulan elektromanyetik alanın SCN1A ekspresyon miktarını arttırdığını düşündürmektedir.

Lossin ve arkadaşları (157) SCN1A mutasyonlarının kanal inaktivasyonunu değiştirdiğini bununda kalıcı içeri doğru Na akışına neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu fonksiyon kazanımı anomalisi membran depolarizasyonunun uzamasına sebep olarak, nöronal membranların uyarılabilirliğini arttırdığı ve epilepside altta yatan biyofiziksel mekanizmanın böyle geliştiğini düşünmüşlerdir. Biz de grup 3'te SCN1A geninin ekspresyonunda bir artma gözlemledik. Grup 4'de ise SCN1A geninin ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı. Biz de grup3 ve grup 4 deki sıçanlarda gözlemlediğimiz kasılmaların sebebinin SCN1A geninin artmış ekspresyonu sonucu olduğu kanaatine vardık. Keza cep telefonu radyasyonu maruziyeti bu genin ekspresyonunu daha da arttırarak gözle görülebilecek derecede kasılmaların şiddetini değiştirmiştir ve grup evre ortalaması, PTZ uygulanıp cep telefonu maruziyetine bırakılan grup 4'de 4.25 ile en yüksek değer olarak elde edilmiştir. Birinci gün ile 29. gün arasında geçen zaman süresince gün aşırı ölçülen evrelerin zaman serisi olarak grafiksel gösterimi incelendiğinde ilk günden son güne doğru artarak devam eden bir eğilimin varlığından söz edilebilir.

Günümüze kadar cep telefonunun gen ve protein ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmakla birlikte sınırlı kalmıştır. Pacini ve arkadaşları (158) elektromanyetik radyasyon maruziyetinin 14 genin ekspresyonunda değişiklik yaptığını saptamışlardır. Lee ve arkadaşları (159) ise 2 ve ya 6 saat (2.45 G Hz PMW,10 W/kg) bu dozlardaki elektromanyetik radyasyon maruziyeti sonucu

yüzlerce gende değişiklik bulmuşlardır. Finlandiya'da radyasyon ve nükleer emniyet otoritesi cDNA mikroarray teknolojisi ile yapılan insan endotelial hücrelerinde gen ekspresyonunda değişiklikleri gösteren üç çalışma yayınlamıştır. Nylund RProteomics (160) ve arkadaşları çalışmalarında cep telefonu radyasyonunun insan endotelial dizisinde hem gen hemde protein ekspresyonunun değiştirdiğini göstermişlerdir. Fakat aynı gen ve proteinler her hücre dizisinde farklı olarak etkilenmişlerdir. Bu da cep telefonu radyasyonunun genom ve protein bağımlı olduğunu düşündürür. Bu yüzden farklı türler, farklı hücre tipleri cep telefonu radyasyonu maruziyetine farklı cevap verebilir ve ya daha az bir uyarıdan etkilenebilir. Bu çalışmanın devamında Ana karinen ve arkadaşları (161) bireylerde lokal olarak radyofrekans bağımlı elektromanyetik alanın insan derisine yaptığı etkiyi incelemişlerdir. İnceledikleri 10 proteinden 8 inde istatistiksel olarak anlamlı değişim bulmuşlardır. Bu da insanda radyofrekans bağımlı elektromanyetik alanın etkisini gösteren bir moleküler çalışma olmuştur. Bizim çalışmamızda da SCN1A geninin ekspresyonu epilepsi modeli oluşturulmuş ve cep telefonu elektromanyetik alanına maruz bırakılmış ratlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir.

Thian Yong ve arkadaşları (162) yaptıkları çalışmada elektromanyetik alan maruziyetinde hücre dizilerinde farklı hücrelerde farklı ekspresyonlar tespit etmişlerdir. Nöron ve astrositlerde caspase-9 ekspresyonu değişmemesine rağmen TRAF 3,5,6 ekspresyonu artmıştır. Bizim sonuçlarımıza göre Santral SS de SCN1A genindeki istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon artışı periferel SS için geçerli olmayabilir.

Birçok çalışma radyofrekansın mutasyon genotoksisite ve karsinojenite üzerine etkisini gösterememiştir, fakat beklenen radyofrekansın bir mutasyon oluşturması değil gen ekspresyonunu üzerinde yaptığı değişikliklerdir.

Belyaev ve arkadaşları (163) yaptıkları çalışmada inceledikleri 915 MHz cep telefonu radyasyonuna maruz bırakılan ratlarda 8800 gen inceleyerek 11 genin ekspresyonunda 1.34-2.74 kat artış, bir gende 0.48 kat azalma tespit etmişlerdir. Bu genler nörotransmitter regülasyonu, kan beyin bariyer ve melatonin üretimi gibi farklı fonksiyonları olan proteinleri kodlayan genlerdir.

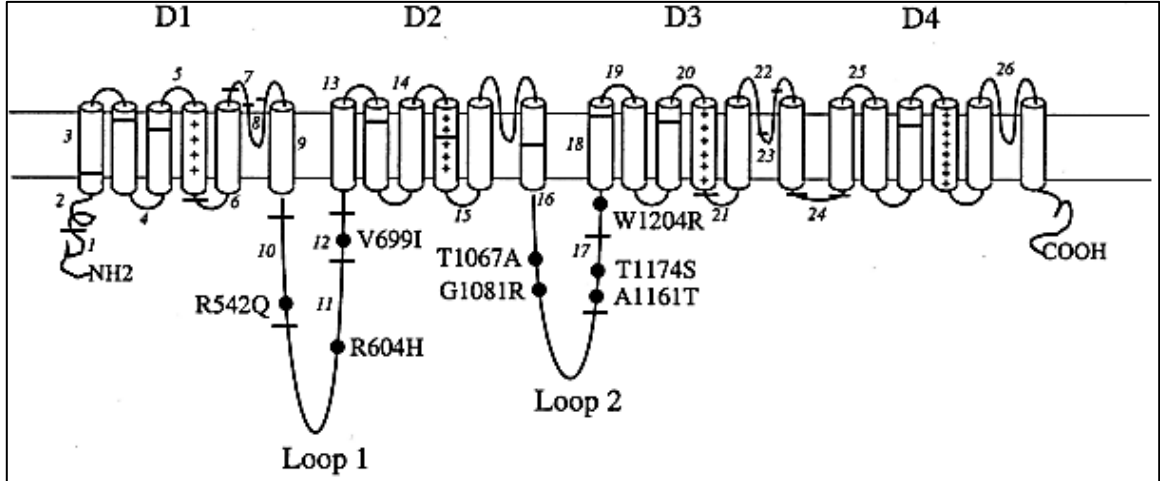
Sonuç olarak GSM'in rat beyin hücrelerinde gen ekspresyonunun etkilediğini söylemişlerdir.

Gabor ve arkadaşları (164) yaptıkları çalışmada 900 MHz elektromanyetik alanı 10 dakika maruziyette işitsel beyinsapı cevabında bir değişiklik tespit edememişlerdir.

Pacini ve arkadaşları (158) GSM maruziyetinin hücre morfolojisini değiştirmekle birlikte apoptozu kontrol eden genler (örneğin: bax) ,mitojenik sinyal genleri (örneğin: MAP kinase kinase 3, G2/mitotic-specific cyclin G1) ve hücre büyüme inhibitörleri (örneğin: transforming growth factor-beta) genlerinin ekspresyonunda bir artış tespit etmişlerdir.

Farklı nöron tiplerinin ateşleme ve uyarılabilirliklerindeki farklılıklar voltaj kapılı sodyum, potasyum, kalsiyum kanallarının spesifik olarak tamamlayıcılıklarına ve kanal proteinlerinin posttranslasyonel modifikasyonlarına bağlıdır. Kanal özelliğinde ince bir değişiklik belirgin bir fizyolojik etkiye ve nörolojik fonksiyonlardaki farklılığın altında yatan sebep olabilir (165, 166).

SCN1A mutasyonlarının epilepside etkili olduğu literatürde gösterilmiştir. Escayg ve ark. (167) yaptığı çalışmada kodlayan bölgedeki variantların hepsinin sodyum kanal proteininin sitoplazmik loop (ilmeğinde) olduğu bulunmuştur. Voltaj kapılı sodyum kanalı, her birinin altı transmembran segmenti olmak üzere dört domainden(D1-D4) oluşur(alttaki figür). Bu transmembran segmentleri bilinen protein domainleri içinde en fazla korunmuş olanlardandır. İnsan SCN1A'sının iki sitoplazmik loop'u bu domainlerin fonksiyonel bir zorunluluk olduğunu belirtecek şekilde fare veya sıçan SCN1A'sı ile % 98 (330/337) ve % 96 (213/221) olmak üzere aminoasit dizisi benzerliği gösterir. Şimdiye kadar sitoplazmik loop'larda gözlenen tek fonksiyonel motif ise fosforilasyon bölgeleri olmuştur (168). Sodyum kanalları tirozin fosforilasyonu ile modüle ediliyor olabilir (168). Sitoplazmik loop'ların bir başka muhtemel fonksiyonu ise kanalların kümelenmesi ve subcellular lokalizasyonu olabilir (169).



Şekil 22: SCN1A'daki aminoasit değişiklikleri. Na kanalı, herbiri 6 transmembran segmentten oluşan 4 iç homolog bölgeden oluşur (D1-D4). Hasta kişilerden tanımlanmış 8 aminoasit değişikliği, sitoplazmik loop 1 ve 2'de yer alır. Ekzon / intron sınırları yatay çubuklarla işaretlenir; ekson belirtme italik yazılmıştır.

Bilindiği üzere fosforilasyon aynı zamanda gen ekspresyonunu etkileyen epigenetik mekanizmalardan biridir. Biz bu çalışmamızda epilepsi modeli oluşturulan ve cep telefonu radyasyonuna maruz bırakılan rat grubumuzda SCN1A geni ekspresyonunda anlamlı bir artış tespit ettik. Bununla birlikte bu ratların nöbet evrelerinin de diğer gruplardan belirgin şekilde farklılaştığını gözlemledik. Acaba cep telefonu fosforilasyon mekanizması ile SCN1A geni ekspresyonunu etkilemiş olabilir mi?

Leszczynski ve arkadaşları (160) yaptıkları çalışmada hücre kültüründe 900 Mhz GSM maruziyetinin strese cevapta çeşitli proteinlerin fosforilasyonu ile aktive olduğunu bulmuştur Protein fosforilasyonundaki bu değişikliklerin çeşitli sinyal iletim yollarını aktive ettiğini düşünmüşlerdir. Aynı zamanda bu maruziyetin uzun süre tekrarlama sonucu beyin dokusunda zarar oluşturabileceğini söylemişlerdir.

Friedman ve arkadaşları (170) yaptıkları çalışmada cep telefonu maruziyetinin birçok protein ekspresyonunun etkilediğini ve transkripsiyon ve protein stabilitesinde bu etkinin MAPK yolu ile olabileceğini söylemişlerdir. MAPK yolağı stimule olmuş hücrede ana sinyal yollarından biridir.

Schmidt ve arkadaşları (171) yaptıkları çalışmada tirozinkinazların radyasyondan birkaç dakika içinde etkilenebilen ani erken gen ürünleri olduğunu söylemiştir. Çalışmaları sonucunda olabilecek mekanizmanın tirozin fosfatazların inhibisyonu ile tirozin kinaz reseptörlerinin uyarılabilir durumda bulunabileceğini iddia etmişlerdir ki, bu da Ratcliffe ve arkadaşlarının SCN1A geninin sitoplazmik loop'larında gözlenen tek fonksiyonel motifin fosforilasyon bölgeleri olması ve sodyum kanallarının tirozin fosforilasyonu ile modüle edilebilmesi iddialarını destekliyor görünmektedir (168). Bizim çalışmamızda da cep telefonu maruziyeti sonucu bir mutasyon mekanizması ile SCN1A geni ekspresyonunda bir değişiklik olabileceğini düşünmüyorduk. Cep telefonunun muhtemel epigenetik mekanizmalardan biri üzerinden etkili olarak gen ekspresyonunda bir farklılık oluşturarak epilepside etkili olacağını tahmin ediyorduk. Yaptığımız araştırmalar üzerine bu mekanizmanın fosforilasyon ile olabileceğini düşünüyoruz. Böyle düşünmemizin sebebi ise Eacagy ve arkadaşlarının SCN1A geni kodlayan bölgesindeki variantların hepsinin sodyum kanal proteininin sitoplazmik ilmeğinde olduğunu bulmaları ve bu kanallardaki aktivasyon motiflerinin fosforilasyon ile olabileceğini öne sürmüş olmalarıdır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler cep telefonu radyasyonuna maruz bırakılmış ve epileptik model oluşturulmuş farelerde SCN1A geni mRNA ekspresyonundaki artışını göstermektedir. Ayrıca bu farelerde evre ortalmaları ve 29.gün evre ortalaması en yüksek değerdedir. Gen ekspresyonundaki artışın oluş mekanizması SCN1A geni stoplazmk ilmek bölgesi fosforilasyonu ile olması muhtemeldir. Oluş mekanizmasının açıklanabilmesi için proteindeki fosforilasyonu gösteren deneylerin yapılması bir sonraki aşama olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda, epilepside cep telefonunun SCN1A geni üzerine etkisinin incelenmesi için yapılacak diğer çalışmalara temel oluşturabilecek nitelikte değerli sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sandström M. Subjective Symptoms Among Mobile Phone Users in Sweden and Norway, A Swedish–Norwegian Epidemiological Study; Bioelectromagnetic Society, Tampa, June 1998
2. Mann K, Roschke J. Effects of pulsed high–frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiology* 1996; 33: 41–47,
3. Borbely AA, Huber R, Graf T, Fuchs B, Gallmann E, Achermann P. Pulsed high–frequency electromagnetic field affects human sleep and sleep electroencephalogram. *Neurosci Lett* 1999; 19:275(3): 207–210.
4. Krause CM, Sillanmäki L, Koivisto M, Häggqvist A, Saarela C, Revonsuo A, Laine M, Hämäläinen H. Effects of electromagnetic field emitted by cellular telephones on the EEG during a memory task. *NeuroReport* 2000 Mar 20;11(4):761-4.
5. Svedenstal, B.M. & Johanson, K.J. Fetal Loss In Mice Exposed To Magnetic Fields During Early Pregnancy. *Bioelectromagnetics*, 1995; 16, 284–289.
6. JR Goldsmith; Epidemiological Evidence of Radio Frequency (Microwave) Effects on Health in Military, Broadcasting and Occupational Studies; *Int J Occup Environ Health*, 1995;1: 47–57.
7. Kang GH, Lee CH, Seo JW, Sung RH, Chung YH, Lee SK, Suh YH, Chi JG. In–vivo study on the harmful effect of the extremely low frequency unipolar pulsating magnetic field in mice. *Korean Med Sci* 1997; 12(2): 128–134.
8. Graham, C, Cook, M.R. Cohen, H.D. & Gerkovich, M.M. Dose Response Study Of Human Exposure To 60 Hz Electric And Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, 1994; 15, 447–463.
9. Kavet, R, Stuchly, M.A. Bailey, W.H. & Bracken, T.D. Evaluation Of Biological Effects, Dosimetric Models, And Exposure Assessment Related To Elf Electric–And Magnetic–Field Guidelines. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001; 16, 1118–1138
10. Seker S, Çerezci O. Çevremizdeki radyasyon ve korunma yöntemleri. *Bogaziçi Üniv. Yayınları İstanbul* 1997; No:607.
11. [http:// ec.europa.eu / health/ ph determinants/ environment/ EMF/ brochure en. pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/environment/EMF/brochure_en.pdf).18.08.2008.
12. Moulder, John, *Cellular Phone Antennas and Human Health*, 1998
13. Irmak MK, Fadillioglu E, Guleç M, Erdogan H, Yagmurca M, Akyol O. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochem Funct.* 2002; 20: 279-83.
14. Sienkiewicz ZJ and Kowalczuk CI: A Summary of Recent Reports on Mobile Phones and Health (2000-2004). Chilton, National Radiological Protection Board, January 2005.
15. http://www.who.int/peh-emf/project/mapnatreps/report_to_afsse_on_mob_telephony_and_health.pdf. 25.01.2011.
16. Seker S, Çerezci O. Radyasyon Kusatması: Elektrigin ve nükleer enerjinin saglığımıza etkileri. *Bogaziçi Üniversitesi Yayınevi. İstanbul*, 2000.
17. Maes A, Verschave L, Arroyo A, DeWagter C, Vercruyssen L. In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14: 495–501, 1993.
18. www.ieee.org Mart, 2009
19. Seker, S.,Korkut,A.,"Tehlikeli Oyuncak", Hayy Yayınevi, İstanbul, S:12, Nisan2005
20. www.tk.gov.tr Nisan, 2009

21. http://tr.wikipedia.org/wiki/Baz_istasyonu. 25.01.2011.
22. Bilim Toplumuna Giderken EM Kirlilik Etkileri Sempozyumu, Bilim Derneği Kitapçığı, Gazi Üniversitesi, Ankara, 11 Kasım 1999.
23. TC. Çevre Bakanlığı, Çevre Kirliliğini Önleme ve Kontrol Genel Müdürlüğü Genelgesi, (Sayı: B.19.0.ÇKÖ.0.02.00.03), 11 Mayıs 2000.
24. Sevgi L. Elektromanyetik uyumluluk elektromanyetik kirlilik. TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası İstanbul Subesi, 2000; 318 s. İstanbul
25. Griffiths, D.J. Elektromanyetik teori. Arte Güven, 1996; 404 s. İstanbul
26. Elektrik ve Magnetizma (Ed. Yörükoğulları, Ertuğrul), Anadolu Üniversitesi Açık öğretim Fakültesi, Fizik Lisans Tamamlama Programı, Eskisehir, 1991.
27. Halliday, D. Resnick, R. Fiziğin Temelleri (Çev: Yalçın, Cengiz) Arkadaş 23 Ankara, 1991
28. Elektrik ve Magnetizma (Çev: Nasuhoğlu, Rauf) Karadeniz Teknik Üniversitesi, Ankara, 1974.
29. R.A. Fen ve Mühendislik için Fizik, (Çev: Çolakoglu, Kemal y.d.), Palme.
30. Taktak F, Tiryakioğlu İ, Yılmaz İ. GPS de kullanılan elektromanyetik dalgaların insan sağlığına etkilerinin irdelenmesi.
http://www.hkmo.org.tr/resimler/ekler/F1TY_98923c8190045e9_ek.pdf 25.01.2011
31. Bold, A. Toros, H. ve Sen O. (2003). Manyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkisi, III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, 19–21 Mart, İTÜ, İstanbul. ISBN.975–561–236–X.
32. Dinçer, H. Elektromanyetik Isınım ve İnsan Sağlığına Etkileri, Elektrik, Elektronik ve Bilgisayar Mühendisliği Sempozyumu 8–12 Kasım 2000 Bursa.
33. Sabuncu, H. Elektromanyetik Radyasyonlar ve Elektromanyetik Alanlar ile ilgili Tanımlar.
34. Elektrik mühendisliği dergisi, Temmuz–ağustos 1998 259. sayı, s: 276–278.
35. NIRC of the IRPA, Guidelines on limits of Exposure to Radio Frequency EM Fields in the Frequency Range from 100kHz to 300GHz. Health Physics, V. 54–1, pp. 115–123, 1988.
36. American National Standard–Safety Levels with Respect to Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3kHz. to 300GHz. ANSI/IEEE C95.1–1992., New York, IEEE.
37. International Commission on Non–Ionizing Radiation Protection: Guidelines for Limiting Exposure to Time Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields; Health Physics 74: 494–522, 1998.
38. JE Moulder and KR Foster; Biological Effects of Power Frequency Fields as They Relate to Carcinogenesis; Proc Soc Exper Biol Med, 209: 309–324, 1995.
39. Garaj–Vrhovac V, Fucic A, Horvat D. The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. Mutation Res 281(3): 181–186, 1992
40. Lary JM, Conover DL, Foley ED, Hanser PL. Teratogenic effects of 27.12 MHz radiofrequency radiation in rats. Teratology 26: 299–309, 198
41. Imaida K, Kuzutani K, Wang J, Fujiwara O, Ogiso T, Kato K, Shirai T. Lack of promotion of 7, 12–dimethylbenz[a]anthracene–initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields. Carcinogenesis 22(11): 1837–1841, 2001
42. Cancer Risks Associated With Occupational Exposure To Magnetic Fields Among Electric Utility Workers In Ontario And Quebec, Canada, And France: 1970–1989. Am. J. Epidemiol., 139, 550–572.
43. Wertheimer, N., Savitz, D.A. & Leeper, E. (1995). Childhood Cancer In Relation To Indicators Of Magnetic Fields From Ground Current Bioelectromagnetics, 16, 96.
44. Canseven AG, Seyhan N, Mishra S, Turhan A, İmir A; Inhibition of Natural Killer (NK) Cell Activity By ELF Magnetic Fields, Med & Biol Eng & Comput., 1997; 35, suppl. 1.44,

45. Balcer–Kubiczek EK, Harrison GH. Neoplastic transformation of C3H/10T1/2 cells following exposure to 120–Hz modulated 2.45–GHz microwaves and phorbol ester tumor promoter. *Radiat Res* 1991; 126(1): 65–72,
46. Charles Polk and Elliot Postow, *CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, CRC Press, Florida, 1986.
47. Sobel, E. Davanipour, Z., Sulkava, R., Erkinjuntti, T., Wikstrom, J., Henderson, V.W., Buckwalter, G., Bowman, J.D. & Lee, P.J. Occupations With Exposure To Electromagnetic Fields: A Possible Risk Factor For Alzheimer’s Disease. *Am. J. Epidemiol.*, 1995; 142, 515–524.
48. Güler G, Atalay Seyhan N, Altan N, Gönül B, Çevik C; Tissue Response to Electric Fields with Different Intensities and Directions, *Progress in Biophysics & Molecular Biolgy*, 1996; 65, Suppl.1, 215,.
49. Penafiel LM, Litovitz T, Krause D, Desta A, Mullins JM. Role of modulation on the effect of mirowaves on ornithine decarboxylase activity in L 929 cells. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 132–141,
50. Robison JG, Pendleton AR, Monson KO, Murray BK, O’neill KL. Decreased DNA repair rates and protection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 2002; 23: 106–112.
51. Blank M, Soo L, Lin H, Henderson AS, Goodman R. Changes in transcription in HL–60 cells following exposure to alternating currents from electric fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 1992; 28: 301–309.
52. Blank M, Goodman R. Do electromagnetic fields interact directly with DNA? *Bioelectromagnetics*. 1997; 18: 111–115,.
53. Zmyslony M, Jajte JM. The role of free radicals in mechanisms of biological function exposed to weak, constant and net magnetic fields. *Med Pr* 1998; 49(2): 177–186.
54. G Güler, N Atalay Seyhan; Extremely Low Frequency (ELF) Electric Field with Different Application Times Inhibits Protein Synthesis, *Med & Biol Eng & Comput.*, 1999; 37, Suppl. 2., 1338–1339.
55. Allis JW, Sinha–Robinson BL. Temperature–specific inhibition of human cell Na⁺/K⁺ ATPase by 2450 MHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 1987; 8: 203-207.
56. Güler G, Atalay Seyhan N; Collagen Synthesis in Lung and Kidney Tissues Under ELF Electric Fields, *Medical & Biological Engineering & Computing*, Suppl. 1, 4, 1997
57. Güler G, Canseven AG, Atalay Seyhan N; DC Electric Field Effect on Tissue Hydroxyproline Level, *Physics in Medicine & Biology*, 1994; 39 a, 767.
58. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult Epilepsy. *Lancet* 2006;367:1087-1100.
59. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10:14-21.
60. Fisher RS, Boas WE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) *Epilepsia* 2005;46(4):470-472.
61. Guberman A, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy*. Butterworth- Heineman,U.S.A, 1999.
62. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9:464-68.
63. Forsgren L, Beghi E, Oun A. The epidemiology of Epilepsy in Europe-a systematic review, *Eur J Neurology* 2005;12:245-253.
64. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in South east England. *BMJ* 2002;325:1013-1016.

65. Sander JW, The use of antiepileptic drugs-principles and practice. *Epilepsia* 2004a;45(6):28-34.
66. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Cur Opin Neurol* 2003;16:165-170.
67. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology and Therapeutics* 2007;113:165-183
68. Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E: *The Treatment Of Epilepsy*. Second edition, Blackwell, London, 2004.
69. Şahiner T. Epilepside Temel Mekanizmalar, Bora İ., Yeni N.S., Gürses C., Editörler. *Epilepsi*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul; 3-11, 2008
70. Çavuşoğlu H., Yeğen Ç., Aydın Z., Alican İ. *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2007
71. Cynthia J. Forehand. The action potential, synaptic transmission, and maintenance of nevre function. 2009. http://www.somasimple.com/pdf_files/smch3.pdf
72. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. *Onbirinci Baskı*; 5-20, 1999
73. Lerche H, Jurkat-Rott K and Lehmann-Horn F. Ion Channels and Epilepsy. *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)*.106; 146-159, 2001
74. Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: Intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy Research*. 2006; 70; 206-17.
75. Engel J. ILAE Commission Report A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42(6); 796-803.
76. Lopes I. The Genetics Of Epilepsies, *Journal de Pediatria*. 84(4); 33-39, 2008
77. Bebek N. Baykan B. Epilepsilerin Genetik Yönü ve İdyopatik Epilepsi Genetiğinde Son Gelişmeler. *Journal of Neurological Sciences*. 2006; 23(2);70-83.
78. Yüksel A., Cenani A. Epilepsi Genetiği. *T Klin Jpediatr*. 1997; 6; 141-148.
79. Gardiner M. Genetics of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*. 46; 15-20, 2005
80. Binder K. D., Scharfman E. H. *Recent Advances in Epilepsy Research*. Kluwer Academic\ Plenum Publishers;12-35, 2004
81. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. *İstanbul Medikal Yayıncılık*. İstanbul; 7-13, 2007
82. Lucarini N., Verrotti A., Napolioni V., Bosco G., Curatolo P. Genetic Polymorphisms and Idiopathic Generalized Epilepsies. *Pediatr Neurol*. 2007 ; 37; 157-164,
83. Sadıqov T. S. *Canlılarda Moleküler Düzenleme Mekanizmaları*. Erciyes Üniversitesi Yayınları; 5-19, 2001
84. Vidaurre A. J., Zamel M. K., Roach S. E. Epilepsies: Channelopathies. *The New Encyclopedia of neurosciences*; 2009; 1151-1158,
85. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Hücrenin Moleküler Biyolojisi*. Sistem Ofset Basım-Yayın Dördüncü Baskı. Ankara, 2008
86. Armijo J. A., Shushtarian M., Valdizan E. M., Cuadrado A., Cuevas I., Adin J. Ion Channels and Epilepsy. *Bentham Science Publishers*. 2005; 11;1975-2003,
87. Reid A. C., Berkovic F. S., Petrou S. Mechanisms of human inherited epilepsies. *Progress in Neurobiology*. 2009; 87; 41-57,
88. Scheffer E. I., Berkovic F. S. The genetics of human epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences* Volume 24, Issue 8, August 2003, Pages 428-433.
89. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26:13–25
90. Isom LL, DeJongh KS, Catterall WA. Auxiliary subunits of voltagegated ion channels. *Neuron* 1994; 12:1183–1194.

91. Morgan K, Stevens EB, Shah B, Cox PJ, Dixon AK, Lee K, Pinnock RD, Hughes J, Richardson PJ, Mizuguchi K, Jackson AP. b3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:2308–2313
92. Yu FH, Westenbroek RE, Silos-Santiago I, McCormick KA, Lawson D, Ge P, Ferriera H, Lilly J, Distefano PS, Catterall WA, Scheuer T, Curtis R. Sodium channel b4, a new disulfide-linked auxiliary subunit with similarity to b2. *J Neurosci* 2003; 23:7577–7585.
93. Claes LRF, Deprez L, Suls A, Baets J, Smets K, Van Dyck T, Deconinck T, Jordanova A, De Jonghe P. The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool. *Hum Mutat* 2009; 30:E904–E920.
94. Messner DJ, Catterall WA. The sodium channel from rat brain – separation and characterization of subunits. *J Biol Chem* 1985; 260:10597–10604
95. Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, Kallen RG, Mandel G, Meisler MH, Berwald-Netter Y, Noda M, Tamkun MM, Waxman SG, Wood JN, Catterall WA. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 28:365–368.
96. Goldin AL. Evolution of voltage-gated Na⁺ channels. *J Exp Biol* 2002; 205:575–584
97. Trimmer JS, Rhodes KJ. (2004) Localization of voltage-gated ion channels in mammalian brain. *Annu Rev Physiol* 66:477–519.
98. Beckh S, Noda M, L_bbert H, Numa S. Differential regulation of three sodium channel messenger RNAs in the rat central nervous system during development. *EMBO J* 1989; 8:3611–3636.
99. Andrew Escayg and yAlan L. Goldin Sodium channel SCN1A and epilepsy: Mutations and mechanisms *Epilepsia*, 2010; 51(9):1650–1658.
100. Löscher W, Hönack D, Fassbender CP, Nolting B. The role technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evolution of anticonvulsant drugs. III. Maximal electroshock seizure models. *Epilepsy Res* 1991;8:171-179.
101. Erol K, Erdinç O, Özdemir G. The effects of ondansetron (GR38032F) on pentylenetetrazol and electroconvulsive seizures. *J. Health Science* 1995;7:84-89.
102. Elmer E, Kokaia M, McIntyre DC, Londavall O. Epileptogenesis induced by rapidly recurring seizures in genetically fast-but not slow-kindling rats. *Brain Res.* 1998;789:111-117.
103. Cooper JR, bloom FE. The biochemical basis of neuropharmacology Roth RH(Eds). Oxford University press;New York,1996:126-193.
104. Goddard G, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol.* 1969;25:295-330.
105. Mason CR, Cooper RM. A permanent change in convulsive treshold in normal and brain-damaged rats with repeated small doses of pentylenetetrazol. *Epilepsia.* 1972;13:663-674.
106. Schmoll H, Badan I, Grecksch G, Walker L, Kessler C, Popa-Wagner A. Animal Model: Kindling status in sprague-dawley rats induced by pentylenetetrazole. *Am J Pathology.* 2003;162:1027-1034.
107. Karadağ İD, Dökmeci, D, Dost T, Ulugöl A. Compound 46/80, a histamine-depleting agent, blocks the ptotective effect of morphine againts elektrokonvulsive shock in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 1999;12:79-85.
108. Goddard G. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature.* 1967;214:1020-1021.
109. McNamara JO. Kindling:an animal model of complex partial epilepsy. *Ann neurol.* 1984;168(suppl):S72-76.

110. Ono J, Vieth RF, Walson PD. Electrocorcicographical observation of seizures induced by pentylenetetrazol injections in rats. *Funct Neurol.* 1990;5:345-352.
111. Rossi R. Sensitization induced by kindling and kindling related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 1996;111:87-100.
112. Ziylan Y.Z. Ateş N. Age-related changes in regional pattern of blood-brain barrier breakdown during epileptiformseizures induced by pentylenetetrazol. *Neuroscience Letters.* 1989 96: 179-184
113. Pitkanen A., Jolkkenen J., Honkanen K-L., Riekkinen P.: Effect of pentylenetetraol – induced convulsions on somatostatin-like immunoreactivity in rat cerebrospinal fluid. *Neuropeptides.* 1987 9:19-24
114. Paredes G.S., Otero R.S. Alvers E.M., Experimental spike-and-wave discharges induced by pentylenetetrazol and tolerance to repeated injections: an electrophysiological and biochemical study. *Epilepsy Res.* 1989; 4:139-146
115. Mc donald RL, Barker JL. Different actions of anticonvulsant and anesthetic barbiturates revealed by use of cultured mammalian neurons. *Science.* 1978;200:775- 77.
116. De Boer T, Stoof JC, van Duijn H. The effects of convulsant and anticonvulsant drugs on the release of radiolabeled GABA, Glutamate, noradrenaline, serotonin and acetylcholine from rat cortical slices. *Brain Res.* 1982;253:153-160.
117. De Deyn PP, Macdonald RL. Effects of antiepileptic drugs on reduction of GABA responses by PTZ and DMCM on mouse neurons in cell culture. *Prog Neurobiol.* 1995;47:477-511.
118. Levin E., Blec V. Electroshock seizures in mice. *Epilepsia* 1981 22: 577- 881
119. Bradford HF. Glutamate, GABA and epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30:17-25.
120. Goldin AL, Snutch T, Lübbert H, Dowsett A, Marshall J, Auld V, Downey W, Fritz LC, Lester HA, Dunn R. Catterall WA and Davidson N. Messenger RNA coding for only the alpha subunit of the rat brain Na channel is sufficient for expression of functional channels in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Oct;83(19):7503-7.
121. Isom LL. Beta subunits: players in neuronal hyperexcitability? *Novartis Found Symp.* 2002;241:124-38; discussion 138-43, 226-32.
122. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25:535–542.
123. Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 2006; 70:S223–S230
124. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y, Osaka H, Mazaki E, Inoue I, Montal M, Hashikawa T, Shike T, Fujiwara T, Inoue Y, Kaneda M, Yamakawa K. De novo mutations of voltage-gated sodium channel all gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology* 2009; 73:1046–1053.
125. Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravetsyndrome. *Brain Dev* 2009; 31:758–762.
126. Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, Mazaki E, Okamura N, Montal M, Makita N, Tanaka M, Fukushima K, Fujiwara T, Inoue Y, Yamakawa K. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci* 2004; 24:2690–2698.
127. Holland KD, Kearney JA, Glauser TA, Buck G, Keddache M, Blankston JR, Glaaser IW, Kass RS, Meisler MH. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett* 2008; 433:65–70.

128. Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, Claes LRF, Pruess TH, De Jonghe P, Thompson J, Dixon M, Gurnett C, Peiffer A, White HW, Filloux F, Leppert MF. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000649.
129. Hossmann KA, Hermann DM. Effects of Electromagnetic Radiation of Mobile Phones on the Central Nervous System. *Bioelectromagnetics* 2003; 24: 49–62.
130. Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lüching CH. Resting blood pressure increase during exposure to radio–frequency electromagnetic field. *Lancet* 1998; 351: 1857–1858.
131. Shafey TM., Al–Mufarej S., Al–Batshan HA. Effect of electric field during incubation of eggs on the immune responses of hatched chickens. *Electromagn. Biol Med.* 2006; 25(3): 163–75.
132. Henderson B., Kind M., Boeck G., Helmberg A., Wick G. Gene expression profiling of human endothelial cells exposed to 50–Hz magnetic fields fails to produce regulated candidate genes. *Cell Stress Chaperones* 2006 Autumn; 11(3): 227–32.
133. Meral I., Mert H., Deger Y., Yoruk I., Yetkin A., Keskin S. Effects of 900–MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs. *Brain Res.* 2007 Sep. 12; 1169: 120–4.
134. Sandrey MA, Vesper DN., Johnson MT., Nindi G., Swez JA., Chamberlain J., Balcavage WX. Effect of short duration electromagnetic field exposures on rat mass. *Bioelectromagnetics.* 2002 Jan; 23(1). 2–6
135. Morimoto S., Takahashi T., Shimizu K., Kanda T., Okaishi K., Okuro M., Murai H., Nishimura Y., Nomura K., Tsuchiva H., Ohashi I., Matsumoto M. Electromagnetic fields inhibit endothelin–1 production stimulated by thrombin in endothelial cells. *J Int. Med. Res.* 2005 Sep–Oct; 33(5): 545–54.
136. Fayos–Fernandez J, Arranz–Faz C, Martinez–Gonzales AM. Effects of pierced metallic objects on SAR distributions at 900 MHz. *Bioelectromagnetics.* 2006 July; 27(5): 337–53.
137. Zamorano M, Torres–Silva H. FDTD chiral brain tissue model for specific absorption rate determination under radiation from mobile phones at 900 and 1800 MHz. *Phys. Med. Biol.* 2006 Apr 7; 51(7): 1661–72.
138. Joo E, Szasz A, Szendrő P., Metal–framed spectacles and implants and specific absorption rate among adults and children using mobile phones at 900/1800/2100 MHz. *Electromagn. Biol Med.* 2006; 25(2). 103–12
139. Au HT, Cheng I., Chowdhury Mf., Radisic M. Interactive effects of surface topography and pulsatile electrical field stimulation on orientation and elongation of fibroblasts and cardiomyocytes. *Biomaterials.* 2007 Oct; 28(29): 4277–93.
140. Christ A, Samaras T, Neufeld E., Klungenböck A., Kuster N. SAR distribution in human beings when using body–worn RF transmitters. *Radiat Prot. Dosimetry.* 2007; 124(1): 6–14.
141. 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 Feb; 340(1–2): 153–62
142. Ammari M, Lecomte A, Sakly M, Abdelmelek H, de-Seze R. Exposure to GSM 900 MHz electromagnetic fields affects cerebral cytochrome c oxidase activity. *Toxicology.* 2008 Aug 19; 250(1): 70–4.
143. López–Martín E, Bregains J, Relova–Quinteiro JL, Cadarso–Suárez C, Jorge–Barreiro FJ, Ares–Pena FJ. The action of pulse-modulated GSM radiation increases regional changes in brain activity and c-Fos expression in cortical and subcortical areas in a rat model of picrotoxin-induced seizure proneness. *J Neurosci Res.* 2009 May 1; 87(6): 1484–99.

144. Erdoğan F, Küçük A, Gölgeli A. The Assessment of The Features of Seizures and EEG in Pentylenetetrazol-induced Kindling Journal of Neurological Sciences (Turkish) 2006, Volume 23, Number 2, Page(s) 084-092
145. Maby E, Le Bouquin Jeannes R, Faucon G Short-term effects of GSM mobiles phones on spectral components of the human electroencephalogram Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:3751-4.
146. Fritze K, Wiessner C, Kuster N, Sommer C, Gass P, Hermann DM, Kiessling M, Hossmann KA Effect of global system for mobile communication microwave exposure on the genomic response of the rat brain. *Neuroscience*. 1997 Dec;81(3):627-39.
147. Alekov AK, Rahman MM, Mitrovic N, Lehmann-Horn F, Lerche H. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits defects in fast inactivation and activation in vitro. *J Physiol (Lond)* 2000; 529:533–539
148. Lossin C, Wang DW, Rhodes TH, Vanoye CG, George AL Jr. Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron* 2002; 34:877–884.
149. Lossin C, Rhodes TH, Desai RR, Vanoye CG, Wang D, Carniciu S, Devinsky O, George AL Jr. Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A. *J Neurosci* 2003; 23:11289–11295.
150. Cossette P, Loukas A, Lafreni_re RG, Rochefort D, Harvey-Girard E, Ragsdale DS, Dunn RJ, Rouleau GA. Functional characterization of the D188V mutation in neuronal voltage-gated sodium channel causing generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS). *Epilepsy Res* 2003; 53:107–117.
151. Kearney JA, Plummer NW, Smith MR, Kapur J, Cummins TR, Waxman SG, Goldin AL, Meisler MH. A gain-of-function mutation in the sodium channel gene *Scn2a* results in seizures and behavioral abnormalities. *Neuroscience* 2001; 102:307–317
152. Ragsdale DS. How do mutant Na_v 1.1 sodium channels cause epilepsy? *Brain Res Rev* 2008; 58:149–159
153. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:8245–8250.
154. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, Robbins CA, Kalume F, Burton KA, Spain WJ, McKnight GS, Scheuer T, Catterall WA. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006; 9:1142–1149
155. Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, Atapour N, Mazaki E, Inoue I, Takeuchi T, Itohara S, Yanagawa Y, Obata K, Furuichi T, Hensch TK, Yamakawa K. Na_v 1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *J Neurosci* 2007; 27:5903–5914
156. Martin MS, Dutt K, Papale LA, Dub_CM, Dutton SB, de Haan G, Shankar A, Tufik S, Meisler MH, Baram TZ, Goldin AL, Escayg A. Altered function of the SCN1A voltage-gated sodium channel leads to GABAergic interneuron abnormalities. *J Biol Chem* 2010; 285:9823–9834
157. Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev* 2009; 31:114–130
158. Pacini S, Ruggiero M, Sardi I, Aterini S, Gulisano F, Gulisano M. Exposure to global system for mobile communication (GSM) cellular phone radiofrequency alters gene expression, proliferation, and morphology of human skin fibroblasts *Oncol Res*. 2002;13(1):19-24.
159. Lee S, Johnson D, Dunbar K, Dong H, Ge X, Kim YC, Wing C, Jayathilaka N, Emmanuel N, Zhou CQ, Gerber HL, Tseng CC, Wang SM. 2.45 GHz radiofrequency fields alter gene expression in cultured human cells. *FEBS Lett*. 2005

160. Nylund R, Leszczynski D. Mobile phone radiation causes changes in gene and protein expression in human endothelial cell lines and the response seems to be genome- and proteome-dependent *Proteomics*. 2006 Sep;6(17):4769-80.
161. Karinen A, Heinävaara S, Nylund R, Leszczynski D Mobile phone radiation might alter protein expression in human skin. *BMC Genomics*. 2008 Feb 11;9:77.
162. Zhao TY, Zou SP, Knapp PE Exposure to cell phone radiation up-regulates apoptosis genes in primary cultures of neurons and astrocytes. *Neurosci Lett*. 2007 Jan 22;412(1):34-8.
163. Belyaev IY, Koch CB, Terenius O, Roxström-Lindquist K, Malmgren LO, H Sommer W, Salford LG, Persson BR. Exposure of rat brain to 915 MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but not double stranded DNA breaks or effects on chromatin conformation. *Bioelectromagnetics*. 2006 May;27(4):295-306.
164. Stefanics G, Kellényi L, Molnár F, Kubinyi G, Thuróczy G, Hernádi I. Short GSM mobile phone exposure does not alter human auditory brainstem response *BMC Public Health*. 2007 Nov 12;7:325.
165. Kohrman DC, Smith MR, Goldin AL, Harris J, Meisler MH. A missense mutation in the sodium channel *Scn8a* is responsible for cerebellar ataxia in the mouse mutant jolting. *J Neurosci*. 1996 Oct 1;16(19):5993-9.
166. Bulman DE. Phenotype variation and newcomers in ion channel disorders. *Hum Mol Genet*. 1997;6(10):1679-85.
167. Escayg A, Heils A, MacDonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. A Novel *SCN1A* Mutation Associated with Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus—and Prevalence of Variants in Patients with Epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2001 Apr;68(4):866-73. Epub 2001 Mar 14.
168. Ratcliffe CF, Qu Y, McCormick KA, Tibbs VC, Dixon JE, Scheuer T, Catterall WA. A sodium channel signaling complex: modulation by associated receptor protein tyrosine phosphatase beta. *Nat Neurosci*. 2000 May;3(5):437-44.
169. Sampo B, Tricaud N, Leveque C, Seagar M, Couraud F, Dargent B. Direct interaction between synaptotagmin and the intracellular loop I-II of neuronal voltage-sensitive sodium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28;97(7):3666-71.
170. Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, Schiff Y, Seger R. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem J*. 2007 Aug 1;405(3):559-68.
171. Schmidt-Ullrich RK, Contessa JN, Lammering G, Amorino G, Lin PS. ERBB receptor tyrosine kinases and cellular radiation responses. *Oncogene*. 2003 Sep 1;22(37):5855-65.